

**Aus der Klinik für Gynäkologie des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität, Marburg**

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

**Geschichte und sinnvoller klinischer Einsatz des Tumormarkers
CA 125 beim Ovarialkarzinom**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

Mathias Hübner
aus Osnabrück

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 16.07.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Wagner

Korreferent: PD Dr. Wündisch

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| 1. Einleitung und Problemstellung..... | 5-7 |
| 2. Grundlagen des Ovarialkarzinoms..... | 8-17 |
| 2.1. Inzidenz und Mortalität..... | 8 |
| 2.2. Klassifikation..... | 8 |
| 2.3. Ätiologie und Risikofaktoren..... | 9 |
| 2.4. Diagnostik..... | 11 |
| 2.5. Therapie..... | 13 |
| 2.5.1. Operative Therapie..... | 13 |
| 2.5.2. Chemotherapie..... | 14 |
| 2.5.3. Rezidivtherapie..... | 14 |
| 2.6. Prognose..... | 15 |
| 2.7. Probleme bei der Therapie des Ovarialkarzinoms..... | 17 |
| 3. Keimzelltumoren des Ovars..... | 18 |
| 4. Geschichte des Tumormarkers CA 125..... | 19-24 |
| 4.1. Serologische Bestimmung von CA 125 und erste Resultate..... | 19 |
| 4.2. Molekularstruktur und potentielle Funktion von CA 125..... | 21 |
| 5. Eigenschaften eines idealen Tumormarkers und Ziele dieser Arbeit | 24-27 |
| 6. Etablierte klinische Anwendungen von CA 125..... | 28-35 |
| 6.1. Postoperative Beurteilung des Therapieerfolgs..... | 28 |
| 6.2. Bewertung neuer Chemotherapeutika in klinischen Studien..... | 30 |
| 6.3. Frühzeitige Rezidivdiagnose..... | 31 |

| | Seite |
|------------|---|
| 7. | Bewertung neuer potentieller Anwendungen von CA 125..... 36-58 |
| 7.1. | Früherkennung..... 36 |
| 7.2. | Prognoseunterstützung nach Primärtherapie..... 44 |
| 7.3. | Neue Immuntherapien für rezidivierende Ovarialkarzinome..... 48 |
| 7.3.1. | Monoklonale Antikörper zur Immunmodulation..... 49 |
| 7.3.1.1. | Oregovomab..... 49 |
| 7.3.1.2. | Idiotypische Antikörper..... 51 |
| 7.3.1.3. | Radioimmunkonjugate..... 55 |
| 7.3.1.4. | Bispezifische Antikörper..... 56 |
| 7.3.1.5. | Immunzytokine..... 57 |
| 7.3.2. | Vakzine aus Peptiden oder dendritischen Zellen..... 57 |
| 8. | Schlußfolgerungen und Perspektiven..... 59-62 |
| 9. | Zusammenfassung, Summary 63-68 |
| 10. | Literaturverzeichnis..... 69-92 |
| 11. | Abkürzungen..... 93 |
| 12. | Anhang..... 94-98 |
| | Ehrenwörtliche Erklärung |
| | Verzeichnis der akademischen Lehrer |
| | Danksagung |
| | Lebenslauf |

1. Einleitung und Problemstellung

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist in Deutschland die fünfthäufigste Malignomerkran-
kung bei Frauen (Sehouli et al., 2004) mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68
Jahren. Nach einer Standardtherapie aus möglichst radikaler Operation und nachfolgen-
der platinhaltiger Chemotherapie sind mehr als 70 % der Patientinnen tumorfrei; davon
entwickelt jedoch ein großer Teil (50 %) innerhalb eines relativ kurzen Zeitraumes (6
Monate bis 5 Jahre) ein Rezidiv (Pfisterer et al., 2004). Trotz zahlreicher Fortschritte in
der Primär- und Rezidivtherapie in den letzten 30 Jahren konnte die Gesamtprognose
des Ovarialkarzinoms nicht wesentlich verbessert werden. Das Ovarialkarzinom ist nach
wie vor das Genitalmalignom mit der höchsten Mortalität. Das ist in erster Linie darauf
zurückzuführen, dass das Ovarialkarzinom aufgrund der anatomisch schwer zugängli-
chen Lage und fehlender Frühsymptome zu einem hohen Prozentsatz (70 – 75 %) erst in
den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III oder IV) diagnostiziert wird (Kreienberg et al.,
1998; Schmidt-Matthiesen et al., 2002). Außerdem treten häufig sehr schnell proliferie-
rende Tumore hoher Malignität auf (Scully et al., 1999). Die Gesamtprognose des Ova-
rialkarzinoms ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 30 – 40 % schlecht (Riman et al.,
1998; Pfisterer et al., 2002) und für fortgeschrittene Tumoren sehr schlecht (5-
Jahresüberlebensrate ca. 20 – 30 %) (Berek et al., 2003). Wenn die Erkrankung jedoch
vor einer Dissemination festgestellt wird (d.h. im frühen Stadium FIGO I), beträgt die
5-Jahresüberlebensrate ca. 90 % (Meyer und Rustin, 2000).

Deshalb suchte man in der Vergangenheit nach effektiven nicht-invasiven Screening-
Methoden, um Ovarialkarzinome bereits in einem frühen Stadium zu erkennen und so
die Prognose von betroffenen Patientinnen deutlich zu verbessern. Neben den bildge-
benden Verfahren, wie Computertomographie, Immunszintigraphie und Vaginalsonog-
raphie konzentrierte sich das Interesse zunehmend auf Tumormarker und hier besonders
auf CA 125. Dieses Glykoprotein ist ein tumorassoziiertes Oberflächenantigen, das mit
dem von Bast durch Zellhybridisierungstechnik entwickelten murinen Antikörper OC
125 reagiert und im Radioimmunoassay nachgewiesen wird (Bast et al., 1981; Bast et
al., 1983).

Neben der regelmäßigen manuellen Untersuchung des kleinen Beckens und dem vaginalen Ultraschall ist die Bestimmung von Serumentumormarkern, wie CA 125, zu einem festen Bestandteil in der Betreuung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom geworden (Ugrinska et al., 2002). Die Tumormarkerbestimmung zeichnet sich durch Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit aus, ist mit einem verhältnismäßig geringen technischen Aufwand verbunden und ist nicht teuer. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Veränderungen des Serumspiegels von CA 125 mit dem klinischen Verlauf von epithelialen, serösen Ovarialkarzinomen gut korreliert sind (Bast et al., 1998; Verheijen et al., 1999; Menon et al., 2000; Meyer und Rustin, 2000) und zur Beurteilung des Therapieerfolges oder zum Erkennen einer Tumorprogression beitragen können. Große Bedeutung hat CA 125 deshalb bei der Nachsorge und postoperativen Überwachung von Patientinnen mit bereits gesichertem Ovarialkarzinom erlangt. CA 125 wird heute auch als Ersatzmarker für das klinische Ansprechen auf neue Zytostatika in Phase II Studien verwendet (Rustin et al., 2000; Rustin et al., 2004). Außerdem hat sich CA 125 in der Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms etabliert und wird zusammen mit kostenaufwendigen bildgebenden Techniken, wie Ultraschall und CT, angewendet, die eine vergleichsweise geringere Sensitivität und Spezifität aufweisen (Gebauer et al., 2005).

Andererseits ist CA 125 aufgrund einer mangelnden Spezifität für die Früherkennung von epithelialen Ovarialkarzinomen nicht brauchbar, denn erhöhte CA 125 Serumwerte wurden nicht nur bei 82 % der Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinomen sondern auch bei Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen, wie Peritonitis, Endometriose und Leberzirrhose beobachtet (Bast et al., 1998; Meden et al., 1998). Der Stellenwert einer CA 125 Bestimmung als Screening-Methode wird auch dadurch geschmälert, dass nur ca. 50 % der Ovarialkarzinome im Stadium I sicher nachgewiesen werden können (Jacobs et al., 1993).

Trotz dieser Probleme gilt CA 125 zur Zeit unter vielen verschiedenen Markern, die im Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom in den letzten Jahren untersucht wurden (CA 15-3, CA 19-9, CA 54-61, CA 72-4; CEA, M-CSF, OVX1, LASA) als der aussagekräftigste Tumormarker (Bast et al., 1998). Für CA 125 wurde im Vergleich mit diesen Tumormarkern bei fast gleich hoher Spezifität vor allem eine höhere Sensitivität nachgewiesen.

Die Frage, inwieweit der Tumormarker CA 125 als ein unabhängiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrachtet werden kann, konnte bis heute nicht ausreichend beantwortet werden. Von besonderem Interesse war dabei, inwieweit CA 125 in das Therapie-Monitoring bzw. in die Therapieplanung miteinbezogen werden kann. Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit von CA 125 zeigten, dass postoperative Tumormarkerwerte einen prognostischen Einfluß auf die 5-Jahresüberlebensrate hatten. Obwohl CA 125 Serumspiegel mit ausreichender Genauigkeit eine aktuelle Tumorprogression vorhersagten (Fayers et al., 1993; Peters-Engl et al., 1999; Meyer und Rustin, 2000), war die prognostische Information durch CA 125 allein gerade bei fortgeschrittenen Stadien nicht genau genug, um davon eine individuelle Therapieplanung während der initialen Chemotherapie abhängig zu machen. Deshalb wird der postoperative CA 125-Serumwert bei der Prognosebeurteilung und damit bei der Entscheidung über die weitere Therapie heute nur als eine Ergänzung zu den etablierten Prognosefaktoren (Tumorstadium, Allgemeinzustand, postoperativer Tumorrest) gesehen. Seit 30 Jahren ist bekannt, dass beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom das mediane Überleben bei nachfolgender Chemotherapie stark vom Durchmesser des Resttumors nach Primäroperation abhängt (Utler et al., 2005; Bristow et al., 2002; Pfisterer et al., 2004), so dass die Vollständigkeit der Tumoresektion von entscheidender Bedeutung für eine mögliche Heilung ist.

In den letzten Jahren hat CA 125 durch seine Klonierung, Sequenzierung und Charakterisierung neue klinische Bedeutung als Zielantigen für die Entwicklung neuer zellulärer Immuntherapien von CA 125 positiven Ovarialkarzinomen erlangt. Heute setzt man große Hoffnungen darauf, das Langzeitüberleben beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durch neue Behandlungsmethoden zu verbessern, die eine Tumorrekurrenz oder –progression nach Primärtherapie verhindern. Beispiele dafür sind Behandlungen mit Antikörpern, Antikörperkonjugaten, Impfstoffen mit antiidiotypischen Antikörpern, die sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität gegen Ovarialkarzinome stimulieren (Kirby et al., 2002; Cannon et al., 2004).

2. Grundlagen zum Ovarialkarzinom

2.1. Inzidenz und Mortalität

Das Ovarialkarzinom kommt in Deutschland mit etwa 9950 Neuerkrankungen pro Jahr im Vergleich zu anderen gynäkologischen Malignomen relativ selten vor (Pfisterer et al., 2004). Die Inzidenz beträgt in Westeuropa maximal 16,5 / 100 000 (Scharf et al., 2002). Am häufigsten wird das Ovarialkarzinom bei postmenopausalen Frauen im mittleren Alter von 68 Jahren festgestellt (Engel et al., 2001). Brustkrebs und Uterusmalignome (Korpus- und Zervixkarzinome zusammengenommen) rangieren in der Häufigkeitsstatistik vor dem Ovarialkarzinom (Landis et al., 1999). In Relation zur Anzahl der Erkrankten ist das Ovarialkarzinom jedoch die häufigste Krebstodesursache der gynäkologischen Malignome (Sehouli et al., 2004; Brewer et al., 2003).

2.2. Klassifikation

Ovarialkarzinome (epitheliale Tumore) leiten sich vom Oberflächenepithel des Eierstocks ab und bilden neben anderen Ovarialtumoren, die von den Keimzellen oder dem Keimstrangstroma ausgehen, mit 90 % die Hauptgruppe aller malignen Ovarialtumoren (Pfisterer et al., 2002). Gemäß WHO-Klassifikation lassen sich folgende Ovarialkarzinome histologisch unterscheiden (Scully et al., 1999):

- seröse Karzinome
- muzinöse (schleimabsondernde) Karzinome
- endometrioide Karzinome
- klarzellige Karzinome (mesonephroide)
- Transitionalzellige Karzinome (Brenner Tumore)
- Plattenepithelkarzinome
- epitheliale Mischtumore
- undifferenzierte Karzinome.

Seröse Karzinome machen mit 40 – 70 % den Hauptanteil der epithelialen Tumoren aus. Diese Gruppe metastasiert frühzeitig und zeichnet sich durch eine schlechtere Prognose als muzinöse und endometrioidale Karzinome aus (Horn et al., 1995). Das Auftreten seröser Zystadenokarzinome korreliert mit gering differenzierten Tumoren und mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien (s.u.), während muzinöse Zystadenokarzinome eine günstigere Prognose erwarten lassen, weil sie in weniger fortgeschrittenen Stadien sowie in hoch differenzierter Form vorkommen (Malkasian et al., 1984).

Ovariakarzinome werden je nach Ausbreitung gemäß den 1997 von der internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe erstellten, sogenannten FIGO-Stadien eingeteilt (UICC 1997):

FIGO I (a,b,c): Karzinom auf Ovarien beschränkt

FIGO II (a,b,c): Ausdehnung im Becken

FIGO III (a,b,c): Intraperitoneale Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens
und / oder Lymphknotenbefall

FIGO IV: Fernmetastasen, Leberparenchymmetastasen

Das Tumorwachstum kann sich auf die Ovarien beschränken (frühes Stadium FIGO I), jedoch auch über das kleine Becken in den gesamten abdominalen Bereich ausbreiten mit Netzbefall und Bildung von Peritonealkarzinose, Aszites und Fernmetastasen.

2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Ovariakarzinoms ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen, die die vorhandenen epidemiologischen Daten nur teilweise erklären können. Die „Ovulationshypothese“ von Fathalla (1971) besagt, dass das Risiko des Ovariakarzinoms von der Zahl der Ovulationszyklen im Leben einer Frau abhängt. Durch wiederholte Ovulationsprozesse entstehen im ovariellen Oberflächenepithel geringe Traumen. Fehlerhafte Reparaturprozesse können dann zur Entstehung eines Karzinoms führen.

Dagegen besagt eine andere Theorie, dass hohe Werte zirkulierender Gonadotropine (FSH und LH) zur Östrogenproduktion beitragen und dadurch eine Stimulation des Oberflächenepithels bewirken, die zur malignen Transformation führen kann (Cramer et al., 1983).

Beide o.g. Hypothesen können erklären, warum Schwangerschaft, Stillen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko des Ovarialkarzinoms reduzieren. Andererseits sprechen einige Resultate gegen diese Hypothesen, z.B. dass eine Hormonersatztherapie, die die zirkulierenden Gonadotropine senkt, nicht vor einem Ovarialkarzinom schützt sondern eher das Risiko erhöht (Risch, 1996; Purdie et al., 1999).

In der Literatur wurden weitere Risikofaktoren für die Entwicklung des Ovarialkarzinoms identifiziert (Risch, 1998; Riman, 1998; Ness und Cottreau, 1999; Holschneider, 2000; Quade, 2002; Scharf, 2002; Pfisterer, 2002):

belastete Familienanamnese

zunehmendes Alter

Infertilität, Nulliparität, Hormonersatztherapie in der Postmenopause

erhöhte Androgenspiegel in der Postmenopause

Adipositas

chronische Entzündungen

Durch eine Tubensterilisation kann man das Risiko des Ovarialkarzinoms reduzieren. Auch eine Hysterektomie soll eine protektive Wirkung haben (Irwin et al., 1991; Hankinson et al., 1993; Green et al., 1997). Als protektiver Mechanismus wird die Einschränkung der Blutversorgung der Ovarien oder die mögliche Hemmung der Hormonproduktion in den Ovarien diskutiert (Riman, 1998).

An der Entstehung eines Ovarialkarzinoms können auch genetische Faktoren beteiligt sein. Ca. 10 % der Fälle mit Ovarialkarzinom treten bei Patientinnen auf, die Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 zeigen (Narod, 1994; Risch et al., 2001). Diese Mutationsträgerinnen (insbesondere bei BRCA1-Mutation) haben ein 10 mal höheres Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Risch et al., 2001; Struewing et al., 1997; Ford et al., 1994).

Bei jüdischen Frauen (Ashkenazi) ist die Prävalenz von BRCA1 / 2 Mutationen erhöht. Ca. eine von 50 jüdischen Frauen trägt eine Mutation gegenüber einer Mutation unter 800 Frauen der übrigen Bevölkerung (Streuwing et al., 1995; Roa et al., 1996). So ist das Lebenszeitrisiko jüdischer Frauen erhöht an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Bestimmte Faktoren können BRCA1/2 assoziierte Ovarialkarzinome vorhersagen, wie eine seröse oder endometrioiden Histologie, ein invasiver Tumor, 2 oder mehr Verwandte 1. oder 2. Grades mit Brust- oder Ovarialkarzinom oder eine frühe klinische Manifestation bei BRCA1 (Risch et al., 2001; Moslehi et al., 2000).

Für Frauen mit belasteter Familienanamnese (mit Erkrankungen am Ovarialkarzinom bei Verwandten 1. Grades) wurden erbliche Syndrome definiert. Es existieren Ovarialkarzinome, die mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms verbunden sind. Dieses Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom ist ebenso wie das seitenspezifische Ovarialkarzinom mit BRCA1/2 Mutationen assoziiert. Sehr selten treten Ovarialkarzinome zusammen mit kolorektalem Karzinom und Endometriumkarzinom auf (Pfisterer, 2002; Modugno, 2003). Dieses Lynch-Typ II-Syndrom ist charakterisiert durch Defekte in DNA mismatch repair Genen.

2.4. Diagnostik

Da beim Ovarialkarzinom eine Leitsymptomatik sowie geeignete Früherkennungsmethoden fehlen, befinden sich 70 – 75 % der Patientinnen zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Karzinoms bereits in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III oder IV) (Kreienberg et al., 1998; Schmidt-Matthiesen et al., 2002). Das Stadium FIGO III wird durch den Befall von einem oder beiden Ovarien mit peritonealen Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder durch positive peritoneale Lymphknoten definiert (siehe 2.2.). Besteht zudem eine Fernmetastasierung, so liegt Stadium IV vor. Bei insgesamt unspezifischen Symptomen, wie unregelmäßigen Menstruationen, uncharakteristischen Unterbauchbeschwerden, später auch Aszites, Zunahme des Leibesumfanges, Übelkeit, Anorexie und Abgeschlagenheit (Kristensen et al., 1997), wird zunächst eine klinische Verdachtsdiagnose eines Unterbauchtumors gestellt.

Im klinischen Alltag hat sich bereits bei geringstem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom eine Tumormarkerbestimmung (CA125) im Serum vor jeglichem invasiven Eingriff etabliert. Zur Sicherung der klinischen Diagnose eines auffälligen Unterbauchbefundes werden außerdem die manuelle Untersuchung des kleinen Beckens, der vaginale Ultraschall und die Farbdopplersonographie angewandt.

Die transvaginale Sonographie ist nützlich, um die Tumorausdehnung zu beurteilen (Wakahara et al., 2001) und kann zur Klärung des Malignitätsgrades beitragen. Die Farbdopplersonographie ermöglicht über ein Blutströmungsmuster eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren (Pfisterer et al., 2002).

Bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), werden im Falle des Verdachts auf ein Ovarialkarzinom zur Klärung der Beteiligung anderer Organe und zur Festlegung der operativen Therapieplanung eingesetzt (Schelling et al., 2001). Beim präoperativen Staging können maligne Ovarialkarzinome mit Hilfe von CT und MRT mit gleicher Genauigkeit (78 – 95 %) identifiziert werden, jedoch ist der CT-Scan das bevorzugte Verfahren, weil er schneller verfügbar und preisgünstiger ist (Scoutt et al., 1994). In der klinischen Praxis wird die endgültige Diagnose in der Mehrzahl der Fälle erst nach der Operation und nach der histologischen Untersuchung gestellt (Meyer und Rustin, 2000).

2.5. Therapie

Patienten mit Ovarialkarzinom werden in jedem Fall zuerst operativ behandelt. Nach Einteilung in verschiedene prognostische Untergruppen erhalten fast alle Patientinnen eine Chemotherapie. Daran schließt sich gelegentlich eine Second-look-Operation bei fortgeschrittenem Tumor an, um das Ansprechen auf die Chemotherapie zu kontrollieren und den Tumorstatus nach Abschluß der Primärbehandlung erneut festzustellen. Nach der Detektion eines Rezidivs wird eine Second-line Chemotherapie angewendet.

2.5.1. Operative Therapie

Im Frühstadium des Ovarialkarzinoms ist ein adäquates operatives Staging (mit Hysterektomie, bilateraler Adnektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie, Netzresektion sowie zahlreichen Peritonealbiopsien aus makroskopisch unauffälligen Bereichen) essentiell (Pfisterer et al., 2004). So konnte gezeigt werden, dass insgesamt etwa 1/3 aller Frühstadien (FIGO Ia bis FIGO IIc) nach adäquatem Staging tatsächlich in ein höheres Stadium eingestuft werden mussten.

Grundvoraussetzung einer effektiven Gesamttherapie ist eine möglichst radikale Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit ("State of the Art" Vorgehen) (Lichtenegger et al., 2001; Kuhn et al., 2001; Bristow et al., 2002; Utler et al., 2005). Insbesondere hängt das mediane Überleben und eine mögliche Heilung beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom stark von der Vollständigkeit der primären Tumorentfernung bzw. von der Resttumorgröße ab.

Jedoch wurde z.B. in den USA eine erhebliche Heterogenität der Ergebnisse in Abhängigkeit der behandelnden Zentren beobachtet, d.h. der Prozentsatz der optimalen zytoreduktiven Chirurgie schwankte klinikabhängig zwischen 60 – 90 % und 33 % (Farias-Eisner et al., 1994; Vergote et al., 1998; Eisenkop et al., 1998). International wird angestrebt, etwa 50 % der Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom auf einen Tumorrest von 0 zu operieren.

Dieses Ziel wird jedoch in Deutschland bisher noch nicht erreicht. Es gelingt nur bei etwa 25 % der Frauen, den vorhandenen Tumor vollständig zu reseziieren (du Bois et al., 2001).

2.5.2. Chemotherapie

Alle Patientinnen außer Stadium FIGO Ia /G1 benötigen eine adjuvante Chemotherapie (Pfisterer et al., 2002). Für Frühstadien ist eine platinhaltige Behandlung mit Carboplatin über 4 Zyklen die Therapie der Wahl. Standardtherapie für fortgeschrittene Stadien ist eine Kombinationsbehandlung aus Carboplatin / Paclitaxel für 6 Zyklen, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung die beste Primärtherapie darstellt (du Bois et al., 2003).

2.5.3. Rezidivtherapie

Trotz einer deutlich verbesserten operativen Behandlung und nachfolgender Chemotherapie ist bei insgesamt 55 % aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (FIGO I – IV) früher oder später ein Rezidiv zu erwarten (Frührezidiv < 6 Monate; Spätrezidiv > 6 Monate) (Pfisterer et al., 2004). Für Rezidive ist ganz allgemein bis heute keine Heilung möglich, unabhängig davon, ob das Rezidiv nach einem zunächst als Frühstadium klassifizierten Ovarialkarzinom auftritt oder ob bei primär fortgeschrittenem Tumorstadium nach der Primäroperation Tumorreste zurückbleiben. In dieser Situation kann mit einer Second-line-Chemotherapie nur ein palliativer Therapieerfolg erreicht werden. Beim platinrefraktären Ovarialkarzinomrezidiv ist eine medikamentöse Therapie schwierig. Bei kleinem Überlebensvorteil gewinnen Fragen nach der Lebensqualität und Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zum Nutzen an Bedeutung. Als Second-line-Therapie bei Frührezidiven kommen folgende nicht platinhaltige Zytostatika als Monotherapie zur Anwendung: die Taxane oder Topoisomerasehemmer, Etoposid und Topotecan, und das pegylierte liposomale Doxorubicin.

Die Effektivität hinsichtlich des Gesamtüberlebens und das Toxizitätsprofil neuerer Substanzen, wie Gemcitabin und Vinorelbin, wird zur Zeit noch klinisch untersucht.

Es hat sich gezeigt, dass beim platinsensiblen Spätrezidiv und ausreichender Therapie etwa doppelt so lange Überlebens- und progressionsfreie Überlebenszeiten erreicht werden können als bei platinrefraktären Tumoren (ca. 60 Wochen gegenüber 40 Wochen und 40 Wochen gegenüber 22 Wochen) (Pfisterer et al., 2004). Standard ist eine Kombinationsbehandlung aus Carboplatin und Paclitaxel für 6 Zyklen.

2.6. Prognose

Die Prognose des Ovarialkarzinoms, des Genitalmalignoms mit der höchsten Mortalität, ist in den meisten Fällen schlecht, da die Diagnose häufig erst in weit fortgeschrittenem Stadium erfolgt. Für diese Patientinnen sinkt die Heilungsrate auf weniger als 30 % (Fishman et al., 2002; Rustin et al., 2004).

Dagegen können bis zu 90 % der Ovarialkarzinome im Stadium Ia und 70 % der Tumore im Stadium IIa mit Hilfe der zur Zeit gebräuchlichen Standardtherapie geheilt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für alle Stadien zwischen 30 und 40 % (Riman et al., 1998; Pfisterer et al., 2002). Rekurrente Ovarialkarzinome können allgemein als unheilbar betrachtet werden, und sekundäre Chemotherapien können nur noch zur Linderung der Symptome und zur Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen (Ozols 1997; Adams et al., 1998).

Prognosefaktoren sind für die Therapiefindung bzw. die Entscheidung zur Therapieumstellung von großer Bedeutung. Als etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms werden heute folgende klinische Parameter angesehen:

Postoperativer Tumorrest

Allgemeinzustand

Tumorstadium (TNM, FIGO)

Histologischer Typ (Sehouli et al., 2004).

Dabei gilt der postoperative Tumorrest nach einer zytoreduktiven Operation neben dem körperlichen Allgemeinzustand als der stärkste unabhängige klinische Prognosefaktor (Bristow et al., 2002; Eisenkop et al., 2000, 1998; Pecorelli et al., 1998; Hoskins et al., 1994).

Beim Ovarialkarzinom ist es bis heute nicht gelungen, gesicherte Prognosefaktoren in die Therapieentscheidung wesentlich mit einzubeziehen. Das liegt sicherlich zum Teil daran, dass die bisher beschriebenen klinischen Parameter, wie Tumorstadium, Tumorgrading und der histologische Typ in der Wertigkeit als nicht sehr zuverlässig angesehen werden (Sehouli et al., 2004; Duffy, 2001). Das Tumorstadium und in gewissem Maße auch das Tumorgrading spielen nur in den frühen Tumorstadien FIGO I – II insofern eine Rolle, dass Patientinnen im Stadium Ia und Ib und zusätzlich einem Grading 1 nicht adjuvant nachbehandelt werden (siehe Kapitel 1.5.2.; Pfisterer, 2002 und 2004). Für die fortgeschrittenen Stadien III und IV werden Tumorstadium, initialer Tumorrest und Tumorgrading als Entscheidungskriterien, welche Patientinnen wie lange eine aggressive postoperative Behandlung erhalten sollen, nicht berücksichtigt. Vielmehr werden alle diese Patientinnen nach primärer Operation und möglichst radikaler Tumorentfernung nach einem festen Schema chemotherapeutisch nachbehandelt (Pfisterer, 2004). Die Tatsache, dass Patientinnen mit initialem Tumorrest in der Überlebenszeit und der rezidivfreien Zeit deutlich schlechter abschneiden, hat keine therapeutischen Konsequenzen nach sich gezogen. Da der Anteil optimal operierter Frauen im fortgeschrittenen Stadium in Deutschland bei maximal 25 % liegt (du Bois et al., 2001), stellt sich die Frage, wie für die nicht tumorfrei operierten Patientinnen der fortgeschrittenen Stadien zumindest partiell eine individualisierte Therapieplanung erfolgen kann.

In den letzten Jahren sind viele neue biologische Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom identifiziert worden, die jedoch zum großen Teil in prospektiven Studien bezüglich ihres prognostischen Stellenwerts noch ausreichend geprüft werden müssen (z.B. HER-2/neu, PAI-1, MMP, VEGF und CD24) (Sehouli et al., 2004). Über die Bedeutung des Tumormarkers CA 125 für die Prognose des Ovarialkarzinoms wurde immer wieder berichtet, ohne dass sich daraus klinische Konsequenzen abgeleitet hätten. Vorteile aus dem möglichen Einsatz von CA 125 für die Prognose werden in Kapitel 7.2. aufgezeigt.

2.7. Probleme bei der Therapie des Ovarialkarzinoms

Insgesamt gesehen gibt es mehrere Probleme im Zusammenhang mit der Behandlung des Ovarialkarzinoms:

Fehlende Frühsymptome und eine späte klinische Manifestation sowie fehlende nicht invasive Früherkennungstechniken bedingen eine späte Diagnose der meisten Fälle (70-75%) in bereits fortgeschrittenen Stadien des Ovarialkarzinoms (FIGO III oder IV) mit geringen Heilungsraten unter 30 %.

Etablierte Prognosefaktoren (Tumorstadium, initialer Tumorrest, Tumorgrading) spielen für Therapieplanung nur eine untergeordnete Rolle. Weitere Prognosefaktoren könnten die Entscheidung für eine Therapieumstellung erleichtern und einigen Frauen eine belastende Chemotherapie ersparen.

Rekurrente Ovarialkarzinome können allgemein als nicht heilbar angesehen werden. Eine Chemotherapie ist insbesondere bei platinrefraktären Frührezidiven problematisch. Hier könnten neue Therapieformen helfen.

3. Keimzelltumoren des Ovars

Etwa 20 % aller Ovarialtumoren sind Keimzelltumoren (siehe 2.2.). Davon sind mehr als 95 % gutartige Neoplasien, z.B. zystische Teratome. Maligne Keimzelltumoren des Ovars sind selten und machen nur 3 – 5 % aller malignen Ovarialtumoren aus. Das mediane Alter der betroffenen Frauen liegt zwischen 16 und 20 Jahren.

Klassifikation nach WHO:

- I. Keimzelltumoren
 - A. Dysgerminome
 - B. Endodermale Sinustumoren
 - C. Embryonale Karzinome
 - D. Polyembryone
 - E. Chorionkarzinome
 - F. Teratome
 - G. Mischtumoren verschiedener Keimzelltumoren
- II. Tumoren mit Anteilen von Keimzell- und Stromazelltumoren
 - A. Gonadoblastome
 - B. Mischformen

Heute können Patientinnen in allen Formen der Keimzelltumoren durch Primäroperation und den konsequenten Einsatz moderner Zytostatika in vielen Fällen geheilt werden, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung.

Viele maligne Keimzelltumoren produzieren Tumormarker, die im Serum oder Gewebe immunhistochemisch nachgewiesen werden, z.B.

| | |
|-------------------------------|--------------------|
| beim Dysgerminom: | β-HCG, LDH, CA 125 |
| beim Chorionkarzinom: | β-HCG, CA 125 |
| beim endodermalen Sinustumor: | AFP, LDH, CA 125. |

4. Geschichte des Tumormarkers CA 125

4.1. Serologische Bestimmung von CA 125 und erste Resultate

Der Tumormarker CA (cancer antigen) 125 wird in der gynäkologischen Praxis routinemäßig eingesetzt, um Patientinnen mit Ovarialkarzinom insbesondere bei der Nachsorge postoperativ zu überwachen. Andere potentielle Anwendungen von CA 125 sind wegen ungenügender Daten bis heute nicht abgesichert.

Das CA 125 Antigen wurde 1981 von Bast, Knapp und Mitarbeitern bei dem Versuch entdeckt, murine monoklonale Antikörper zur Therapie von humanen Ovarialkarzinomen zu entwickeln, die spezifisch mit diesen Tumoren reagieren und eine Antikörper abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) bewirken (Bast et al., 1981). Der Antikörper OC (ovarian cancer) 125 wurde in Mäusen nach Immunisierung mit Zelllinien von Ovarialkarzinomen gebildet, konnte jedoch keine ADCC mit humanen Makrophagen vermitteln und eignete sich nicht zur Therapie. Andererseits war OC 125 in der Lage, ein von malignen Ovarialtumoren in die Blutzirkulation abgegebenes Antigen (CA 125) zu erkennen und ermöglichte so die Charakterisierung eines neuen Serumtumormarkers. Das CA 125 Antigen wird während der Embryonalentwicklung vom Zölom-epithel exprimiert (Bast et al., 1981) und zeigt entwicklungsabhängige Veränderungen während der Schwangerschaft und frühen Kindheit (Lahdenne et al., 1995). Der Tumormarker kommt im Oberflächenepithel von normalem Ovar sowie von Endometrium, Endocervix und Eileiter vor (Guppy und Rustin, 2002; Meyer und Rustin, 2000). Außerdem wird er auf Mesothelzellen der Pleura, des Perikards und des Peritoneums gefunden. Die Serumkonzentration von CA 125 wird erhöht durch Gefäßinvasion, Gewebeschäden und Entzündungen im Zusammenhang mit einer malignen Erkrankung. Da CA 125 auch von vielen verschiedenen malignen Neoplasien exprimiert wird, wie von gynäkologischen Karzinomen (Endometrium, Endocervix, Eileiter) und von nicht gynäkologischen Karzinomen (Brust, Lunge, Pankreas und Kolon) sowie von Mesotheliomen und Lymphomen (Bast et al., 1998), wird der Tumormarker auch häufig zur Überwachung von Karzinomen des Endometriums und der Eileiter verwendet.

Bast und Mitarbeiter entwickelten einen Radioimmunoassay, um das CA 125 Antigen im Serum zu messen (Bast et al., 1983). Da es viele identische Epitope auf sich wiederholenden Sequenzen eines großen Mucinmoleküls (CA 125) gibt, konnte der OC 125 Antikörper verwendet werden, um zuerst CA 125 an eine feste Phase (mit OC 125 beschichtetes Säulenmaterial) zu binden und danach das gebundene Antigen mit Hilfe von radioaktiv markiertem Antikörper (^{125}J -markiertem OC 125) in der flüssigen Phase zu messen. Nach gründlichem Waschen wurde die gebundene Radioaktivität bestimmt und als Maß für den in der Serumprobe enthaltenen Tumormarker betrachtet. Die CA 125 Aktivität wurde in beliebigen Einheiten (Units) relativ zu einem Standard des Kulturüberstands definiert, welcher von der für die Antikörperherstellung benutzten Zelllinie stammte. Mit Hilfe dieses „single determinant CA 125 assay“ zeigten die o.g. Autoren, dass die CA 125 Konzentration im Serum von ca. 80 % der Frauen mit gesichertem epithelialen Ovarialkarzinom erhöht war (≥ 35 Unit/ml) (Bast et al., 1983). Insbesondere seröse Ovarialkarzinome exprimierten CA 125 und zeigten erhöhte Tumormarkerwerte im Serum, weniger häufig muzinöse Ovarialtumore. Da CA 125 sowohl von normalen als auch von Tumorzellen exprimiert wird (O'Brien et al., 1986; Zurawski et al., 1988; Hardardottir et al., 1990; Nap et al., 1996), scheint die Oberflächenexpression und die Freisetzung löslicher proteolytischer Fragmente von CA 125 in den extrazellulären Raum mit der Umwandlung von benignen Zellen zu Krebszellen assoziiert zu sein (Meyer und Rustin, 2000). Fortlaufend gemessene Serumkonzentrationen von CA 125 korrelierten gut mit dem klinischen Verlauf individueller Patienten, und Veränderungen in den Tumormarkerwerten waren mit Veränderungen im Tumolvolumen von mehr als 90 % der Fälle verbunden (Bast et al., 1998).

Trotz einiger Fortschritte in Bezug auf die klinische Anwendung des „CA 125 Assay“, erschien es sehr schwierig, das CA 125 Glykoprotein über eine Klonierung des Proteingerüsts zu charakterisieren. Zunächst wurden neben OC 125 viele andere monoklonale Anti-CA 125 Antikörper entwickelt (Nustad et al., 1996; Nap et al., 1996). Diese Antikörper liessen sich in drei Familien (OC 125, M 11 und Ov 197) unterteilen, die Domänen sich nicht überlappende Epitope erkennen konnten. Das führte zur Entwicklung eines „double determinant CA 125 assay“, in dem zwei Antikörper (z.B. M11 und OC 125) verwendet werden, die verschiedene Epitope erkennen.

Dieser neue "CA 125 Assay" wird heute in den meisten Kliniken verwendet, weil er bei ähnlicher Spezifität und Sensitivität weniger tagesabhängige Schwankungen zeigt als der ursprüngliche "CA 125 Assay" und bei niedrigen CA 125 Werten eine bessere Meßcharakteristik aufweist (Bast et al., 1998; Kenemans et al., 1995).

Unter Verwendung dieses klinischen Testsystems konnten auch erhöhte Serumwerte von CA 125 bei gutartigen Erkrankungen detektiert werden, z.B. bei Peritonitis, Endometriose und Leberzirrhose, die Aszites verursacht (Guppy und Rustin, 2002). Außerdem schwankten die CA 125 Konzentrationen bei einem kleinen Anteil von Frauen während des Menstruationszyklus und waren in der Schwangerschaft erhöht, so dass CA 125 bei prämenopausalen Frauen wahrscheinlich kein verlässlicher Tumormarker ist. Schließlich wurden erhöhte Tumormarkerkonzentrationen im Serum bei 40 % aller Patientinnen mit einem nicht ovarialen malignen Tumor mit starker intraabdominaler Ausdehnung gefunden (Tuxen et al., 1995).

4.2. Molekularstruktur und potentielle Funktion von CA 125

Es dauerte mehr als 20 Jahre nach der Entdeckung von CA 125, bis endlich die Klonierung dieses riesigen Glykoproteins (mit Molekulargewicht von 200 000) gelang (Yin und Lloyd, 2001; O'Brien et al., 2001) und so die Molekularstruktur aufgeklärt wurde. Yin und Lloyd (2001) haben aus einer Zelllinie eines Ovarialkarzinoms eine lange partielle cDNA und damit eine neue Mucinspezies Mucin 16 (MUC16) isoliert und kloniert. Aufgrund folgender Hinweise entsprach diese klonierte Mucin 16 Sequenz höchstwahrscheinlich einer cDNA, die den Peptidanteil des CA 125 Antigens kodiert:

Hier verwendetes CA 125 wurde durch Affinitätschromatographie auf einer Säule mit einem Anti-CA 125 monoklonalen Antikörper isoliert und optimal gereinigt.

Peptide, die von gereinigter CA 125 Probe isoliert wurden, entsprachen Sequenzen der klonierten Mucin 16-Sequenz.

Die Werte der MUC 16 mRNA des Northern-Blottings korrelierten mit der Expression von serologisch bestimmten CA 125 in verschiedenen Krebszelllinien.

Die Identität von Mucin 16 und CA 125 Antigen wurde in einer weiteren Studie dadurch bestätigt, dass CA 125 negative Zellen, die mit Mucin 16 cDNA transfiziert wurden, CA 125 Antigen synthetisieren konnten (Yin et al., 2002).

O'Brien und Mitarbeiter (2001) haben das CA 125 Antigen nach einem davon abweichenden Protokoll charakterisiert über RNA-Isolierung aus Zelllinien von Ovarialkarzinomen, spezifische PCR-abhängige cDNA-Amplifizierung, Cyanogenbromidbehandlung und Expression rekombinanter Domänen in E.coli-Zellen.

Das CA 125 Antigen stellt basierend auf diesen Studien (Yin und Lloyd, 2001; O'Brien et al., 2001) ein großes Mucin-ähnliches Glykoprotein dar, das mit dem Epithel über eine Transmembran-Domäne verankert ist und mit Hilfe enzymatischer Prozesse (d.h. durch Serin-Threonin- und/oder Tyrosin-abhängige Phosphorylierung) in Form löslicher Fragmente in den extrazellulären Raum freigesetzt wird (Fendrick et al., 1997; Lloyd und Yin, 2001). CA 125 besteht in seiner vollen Länge aus mehr als 11 000 Aminosäuren, die den Proteinanteil des Glykoproteins bilden (O'Brien et al., 2001; Yin und Lloyd, 2001). Man kann 3 wichtige Domänen des CA Moleküls unterscheiden: eine kurze zytoplasmatische carboxyterminale Domäne, eine Transmembran-Domäne und eine extrazelluläre Domäne mit einem glykosylierten Aminoterminus (siehe Abb.1). In dieser Struktur fällt besonders die außergewöhnlich große extrazelluläre Domäne auf, die aufgrund einer neueren Arbeit sogar doppelt so lang wie bisher angenommen sein soll (O'Brien et al., 2002). In diesem Bereich befinden sich nahe der Zellmembran mehr als 60 sich wiederholende Strukturen, die jeweils aus 156 Aminosäuren bestehen und als Epitope die bekannten CA 125 Antikörper (OC 125 und M11) binden können. Das CA 125 Molekül enthält am äußersten Ende der extrazellulären Domäne auch einen Aminoterminus mit Serin-, Threonin- und Prolin-reichen Sequenzen, die für die reichlich vorhandene O-Glykosylierung verantwortlich sind. Die Freisetzung von CA 125 von der Zelloberfläche wird höchstwahrscheinlich durch eine zytoplasmatische Phosphorylierung beeinflusst, der eine proteolytische Spaltung nahe der Plasmamembran folgt (siehe Abb.1).

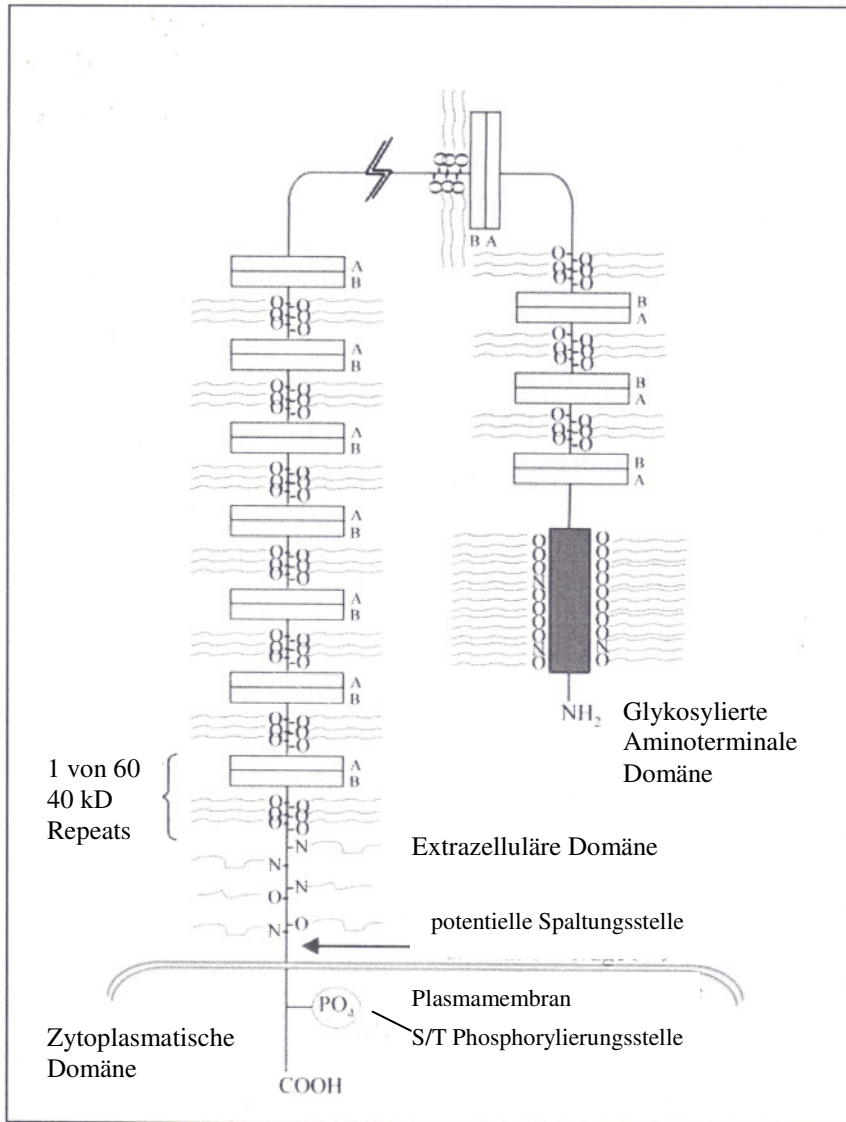


Abb. 1: Vorgeschlagene Struktur von CA 125

nach O'Brien et al., 2002

Im CA 125 Molekül fällt eine außergewöhnlich große extrazelluläre Domäne mit sich wiederholenden Strukturen auf, die die Epitope für M11 (A) und OC125 (B) beinhaltet und einen hochglykosylierten Aminoterminus. Es wird durch eine Transmembran-Domäne in der Zelle verankert und trägt eine zytoplasmatische Domäne mit einem Phosphorylierungspotential.

Die kürzlich aufgeklärte Primärstruktur vom CA 125 Antigen bildet die Grundlage, um die physiologische Funktion dieses Moleküls in der biologischen Entwicklung und der neoplastischen Transformation verstehen zu können. Die Ergebnisse einer neueren Studie weisen auf eine funktionelle Verbindung zwischen CA 125 und einem β -Galaktosid bindenden Lektin der extrazellulären Matrix (Galektin-1) hin (Seelenmeyer et al., 2003), das an der Regulation der Zelladhäsion, Apoptose sowie Zellproliferation und Tumorprogression beteiligt ist (Perillo et al., 1998). Seelenmeyer und Mitarbeiter (2003) fanden mit Hilfe massenspektrometrischer und immunologischer Analysen, daß CA 125 ein Rezeptor für Galektin-1 ist, da lösliche und membrangebundene von HeLa-Zelllysaten stammende Fragmente von CA 125 spezifisch und mit hoher Effizienz an humanes Galektin-1 binden. Das kann im Zusammenhang mit einer Immunmodulation interessant sein. Es zeigte sich, dass die Galektin-1 Bindung von β -Galaktose-terminierten O-Glykanen auf dem CA 125 Molekül abhängt und CA 125 als Chaperon am sekretorischen Transport von Galektin-1 beteiligt ist und so die Expression von Galektin-1 an der Zelloberfläche regulieren kann. Insgesamt deuten diese Daten daraufhin, dass die CA 125 abhängige Expression von Galektin-1 auf der Oberfläche von Tumorzellen möglicherweise bei der Abwehr von ovarialen tumorspezifischen T-Zellen eine wichtige Rolle spielt.

5. Eigenschaften eines idealen Tumormarkers und Ziele dieser Arbeit

Bereits 1983 definierte Herberman einen „optimalen“ Tumormarker, der bis heute nicht existiert (Herberman, 1983). Danach sollte ein „optimaler“ Marker zur Früherkennung und für ein generelles Screening von malignen Tumoren geeignet sein. Weiterhin sollte er mit der Histologie und dem Tumorstadium korrelieren sowie eine Definition von Risikogruppen und eine Aussage zur Prognose ermöglichen. Kreienberg hat 1987 Kriterien für einen „brauchbaren“ Tumormarker postuliert (Kreienberg et al., 1987). Er forderte bei einer Spezifität von 95 % mindestens eine Sensitivität von 55 % und eine einfache standardisierte und reproduzierbare Bestimmungsmethode mit vergleichbaren Ergebnissen aus verschiedenen Labors.

Eine andere Arbeitsgruppe betonte auch die notwendige Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Bestimmungsmethode und forderte neben einer hohen Spezifität einen optimalen positiven und negativen Vorhersagewert (Stieber et al., 1990).

Duffy beschrieb die Eigenschaften eines „idealen“ Tumormarkers wie folgt: er sollte

spezifisch von malignem oder prämaligmem Gewebe gebildet werden,
in hoher Konzentration von allen Patienten mit einem spezifischen Tumortyp gebildet werden,
organspezifisch gebildet werden,
in leicht verfügbarer Körperflüssigkeit (Blut, Urin und zerebrospinaler Flüssigkeit)
in einer frühen malignen Phase meßbar sein,
die Konzentration in der Körperflüssigkeit sollte proportional zum Tumolvolumen sein oder mit dem potentiellen Krankheitsverlauf korrelieren,
eine relativ kurze Halbwertszeit ($t_{1/2}$) haben, um die schnelle Messung eines Therapieerfolges zu ermöglichen,
die Konzentration sollte vorhersehbar zunehmen und abnehmen entsprechend einer Tumorprogression und –regression,
eine einfache, preisgünstige, standardisierte und reproduzierbare Bestimmungsmethode sollte zur Verfügung stehen,
Tumormarker können klinisch eingesetzt werden zum Screening und zur Früherkennung von malignen Tumoren, zur Absicherung der Diagnose, zur Abschätzung der Prognose und zur Überwachung von Patienten mit gesicherten Tumoren. Bei der Verlaufkontrolle von Patienten mit diagnostiziertem Tumor haben Tumormarker zwei wichtige Funktionen. Sie dienen zur Therapieerfolgskontrolle und zur Detektion von Rezidiven bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung.

β -HCG, das von Trophoblasten gebildete humane Chorion-Gonadotropin, ist ein Beispiel für einen idealen Tumormarker, dessen serologische Bestimmung bei der Diagnose von Keimzell-Trophoblast-Tumoren (Chorionkarzinomen) neben Sonographie und MRT obligatorisch ist (Lamerz und Stieber, 2004).

Als optimaler Tumormarker ist β -HCG relativ sensitiv und spezifisch und hat eine relativ kurze Halbwertszeit ($t_{1/2} = 0,5-1,5$ Tage) (siehe Tabelle 1), die eine schnelle Messung einer therapieabhängigen Abnahme der Tumormenge ermöglicht (Duffy, 2001). β -HCG hat deshalb schon früh eine große Bedeutung in der Verlaufskontrolle von Choriokarzinomen erlangt (Bast et al., 1987). Daneben ist AFP, das fetal im Dottersack gebildete Alpha 1-Fetoprotein, für die Diagnose und das Monitoring von ovarialen Keimzelltumoren wichtig, insbesondere für endodermale Sinustumore. Die Produktion der Tumormarker AFP und β -HCG korreliert bei Keimzelltumoren eng mit der histologischen Differenzierung, dem Krankheitsverlauf und dem zu erwartenden Ansprechen auf eine Chemotherapie (Perlin et al., 1976; Talerman, 1985).

Erhöhte CA 125 Serumwerte wurden auch bei wenigen endodermalen Sinustumoren und unreifen Teratomen beschrieben (Lahdenne et al., 1995). Jedoch spielt CA 125 als Tumormarker in der Diagnose und Verlaufskontrolle von Keimzelltumoren nur eine untergeordnete Rolle und kann höchstens in Einzelfällen eine nützliche Ergänzung zu β -HCG und AFP oder CA 19-9 darstellen (Lahdenne et al., 2002).

CA 125 wird heute als Standardmarker beim Ovarialkarzinom angesehen (Duffy, 2001), da es die oben genannten Kriterien eines idealen Tumormarkers mit einigen Einschränkungen weitgehend erfüllt. Jeder neu einzuführende Tumormarker muß vor einem möglichen klinischen Einsatz mit CA 125 verglichen werden. CA 125 hat sich aufgrund seiner ausreichend hohen Spezifität und Sensitivität in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms besonders in der Therapieerfolgskontrolle und der Rezidiverkennung bewährt, während Studien zu anderen Einsatzbereichen, wie Screening und Prognoseabschätzung, bisher nicht zu klinischen Konsequenzen geführt haben.

Die Ziele dieser Arbeit sind:

die Beschreibung etablierter CA 125 Serummessungen im Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom

die Bewertung potentieller neuer klinischer Anwendungen von CA 125, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden, z.B.

- a) zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms
- b) zur Prognoseabschätzung nach Primärtherapie
- c) zur Immuntherapie von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen nach Primärtherapie

Außerdem sollen wichtige und häufig diskutierte Fragen behandelt werden, z.B. inwieweit Tumormarker in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms überhaupt notwendig sind und vor allem in welcher Häufigkeit die Bestimmung bei welchen Patientinnen sinnvoll erscheint.

6. Etablierte klinische Anwendungen von CA 125

Patienten mit diagnostisch gesichertem Ovarialkarzinom werden, wie in Kapitel 2.5. beschrieben, in den meisten Fällen zuerst operiert und anschließend chemotherapeutisch behandelt. Bei häufig auftretenden Rezidiven wird eine second-line-Chemotherapie angewendet. CA 125 wird heute in vielen Kliniken in allen Behandlungsphasen zur Verlaufskontrolle der Patienten eingesetzt (Duffy, 2001). Dazu muß der Tumormarker unbedingt präoperativ bestimmt werden.

Eine Operation mit möglichst radikaler Tumorresektion führt häufig zu vorübergehend erhöhten CA 125 Serumwerten und Normalwerte können wegen der CA 125-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 6 Tagen frühestens 4 – 6 Wochen nach der Operation erreicht werden (Talbot, 1989; Bast et al., 1998). Um CA 125 für die Verlaufskontrolle nutzen zu können, sollte man mit einer Chemotherapie erst 6 Wochen nach der Operation beginnen, wenn der CA 125 Serumwert doppelt so hoch ist wie die obere normale Referenzgrenze von 35 U/ml (Guppy und Rustin, 2002).

6.1. Postoperative Beurteilung des Therapieerfolgs

Die Therapieerfolgskontrolle einer Chemotherapie ist besonders schwierig, da die meisten Patientinnen nach radikaler Tumorresektion nur einen mikroskopisch nachweisbaren Tumor oder kleine Volumina einer makroskopisch sichtbaren Erkrankung zeigen. Kleine peritoneale Tumorrreste können durch Palpation oder bildgebende Verfahren nur schwer detektiert werden. Fallende CA 125 Serumwerte sind jedoch ein deutlicher Hinweis auf einen Therapieerfolg und eine Tumorregression auch in Abwesenheit einer meßbaren Erkrankung (Bast et al., 1983; van der Burg et al., 1990). Van der Burg wertete die Daten von 12 Studien aus und fand, dass kontinuierlich gemessene CA 125 Serumwerte mit dem klinischen „Outcome“ bei 89 % von 531 Patienten korrelierten (van der Burg et al., 1992).

Später definierte die Arbeitsgruppe von Rustin die Kriterien für das Ansprechen auf eine Chemotherapie aufgrund der CA 125 Serumwerte in einer retrospektiven Studie mit 255 Patienten (Rustin et al., 1996a). Als Kriterium für das Ansprechen auf eine Primärtherapie gilt danach ein 50 %iger oder 75 %iger Abfall des CA 125 Serumspiegels, der für mindestens 28 Tage bestätigt und aufrechterhalten wird (nach einem Vorschlag der GCIG Gynecologic Cancer Intergroup) (Rustin et al., 2004a). Als klarer Hinweis auf eine Tumorprogression wird ein CA 125 Anstieg bis über die obere normale Referenzgrenze von 35 U/ml und eine bestätigte Verdoppelung des oberen Referenzwertes oder des CA 125 Nadirs (tiefster Wert) definiert (Rustin et al., 2001). Eine Tumorprogression kann auf diese Weise mit einer Spezifität von 95 % und einer Sensitivität von 86% vorausgesagt werden.

Wenn ein Patient ohne klinisch meßbare Krankheitssymptome heute einen anhaltenden Rückgang der CA 125 Serumwerte zeigt, spricht das für einen Therapieerfolg und die laufende Behandlung wird fortgesetzt (Guppy und Rustin, 2002). Wenn ein Patient jedoch nach einer Chemotherapie Symptome für eine Rekurrenz zeigt, kann ein anhaltender Anstieg der CA 125 Serumspiegel eine Tumorprogression bestätigen und die Entscheidung zu einer Therapieumstellung erleichtern.

6.2. Bewertung neuer Chemotherapeutika in klinischen Studien

Daneben ließen sich Ansprechraten auf eine first-line-Chemotherapie in klinischen Phase II Studien mit Hilfe von CA 125 Serummessungen exakt bestimmen (Rustin et al., 1996a; Rustin et al., 2000; Bridgewater et al., 1999; Pearl et al., 1994; Davelaar et al., 1996; Rustin et al., 1997; Meyer et al., 2001; Benedetti et al., 2001; Guppy und Rustin, 2002; Rustin et al., 2004b). Diesen Studien lagen früher definierte CA 125 Kriterien für eine Bewertung einer 50%igen und 75%igen Ansprechraten zugrunde (Rustin et al., 1996a; Guppy und Rustin, 2002). Eine 50%ige und 75%ige Ansprechraten wird gemäß der CA 125 Messungen erreicht, wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

wenn eine 50%ige Abnahme der CA 125 Serumwerte nach zwei anfangs erhöhten Proben registriert wird. Ein 50%iger Abfall der CA 125 Serumkonzentration muß durch eine vierte Probe bestätigt werden, (d.h. es werden insgesamt vier Proben benötigt).

wenn eine fortlaufende Abnahme von mehr als 75% über drei Proben gemessen wird, liegt eine 75%ige Ansprechraten vor, (d.h. es werden insgesamt drei Proben benötigt).

In jedem Fall muß die letzte Probe mindestens 28 Tage nach der vorherigen Probe analysiert werden.

Die Arbeitsgruppe von Rustin untersuchte auch, wie genau die durch CA 125 definierte Ansprechraten die Aktivität von Zytostatika in Phase II Studien im Vergleich zu den Ansprechraten vorhersagen konnte, die auf Standardkriterien beruhten (Rustin et al., 2000). Die Analyse von 14 verschiedenen zytotoxischen Pharmaka in Phase II Studien an mehr als 1000 Patienten mit rezurrentem Ovarialkarzinom ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ansprechraten, die auf den CA 125 Kriterien oder den Standardkriterien (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) basierte.

Heute ist die CA 125 Bestimmung als zuverlässige, preisgünstige und schnell verfügbare Methode zur Identifizierung aktiver Chemotherapeutika etabliert. Mit Hilfe der CA 125 Kriterien kann bei viel mehr Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die sich einer first-line-Chemotherapie unterziehen, der Therapieerfolg in klinischen Studien bewertet werden als mit Hilfe von Standardkriterien (World Health Organisation (WHO), Gynaecology Oncology Group (GOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und RECIST), so dass auf aufwendige CT-Untersuchungen verzichtet werden kann (Rustin et al., 1996a; Pearl et al., 1994; van der Burg et al., 1993).

Bei der Entscheidung, ob eine individuelle postoperative Behandlung fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Eine Erhöhung oder ein Abfall der CA 125 Serumkonzentration kann nur im Kontext mit klinischen Kriterien dazu beitragen. Die falsch-positive Rate für die Beurteilung der Effektivität einer Chemotherapie aufgrund der CA 125 Kriterien beträgt weniger als 3 %. Wenn die CA 125 Serumwerte ein Ansprechen auf die Therapie anzeigen, kann demzufolge in 97 % der Fälle eine radiologische Untersuchung wahrscheinlich nicht gerechtfertigt sein. Da die falsch-negative Rate mit 21 % höher liegt, könnte ein Abbruch der Behandlung aufgrund der CA 125 Messungen allein zu einer Unterbehandlung des Patienten führen. Eine Unterbehandlung wird jedoch vermieden, wenn die Therapie solange fortgesetzt wird, bis eine Progression durch klinische, radiologische und CA 125 Kriterien bestätigt wird (Rustin et al., 1999).

6.3. Frühzeitige Rezidivdiagnose

Eine Zunahme der CA 125 Serumkonzentration kann bei ungefähr 70 % der Patienten der erste Hinweis auf ein Rezidiv sein und im Mittel 3 bis 4 Monate vor einer klinischen Tumorprogression detektiert werden (Bast et al., 1998; Rustin et al., 1996b; van der Burg et al., 1990). Für eine frühe Rezidiverkennung ist die sogenannte “lead time “ wichtig, worunter der Zeitraum von der erstmaligen Erhöhung des Tumormarkers bis zum klinischen bzw. apparativen Nachweis des Rezidivs zu verstehen ist.

Heute wird bei signifikantem Tumormarkeranstieg in der Regel eine apparative Diagnostik veranlaßt und spätestens nach 6 bis 8 Wochen wiederholt, bis der Rezidivnachweis gelingt.

Rustin und Mitarbeiter (1996b) zeigten in einer Studie mit 255 Patienten während der Verlaufskontrolle nach first-line Chemotherapie, dass eine bestätigte Verdoppelung des oberen Referenzgrenzwerts von CA 125 (35 U/ml) eine Tumorprogression mit 82%iger Sensitivität und 98%iger Spezifität voraussagte. Aus einer Studie einer anderen Arbeitsgruppe geht hervor, dass CA 125 zusammen mit physikalischen und gynäkologischen Untersuchungen ein Rezidiv bei 92 % der Patienten diagnostizieren konnte und radiologische Verfahren nur in 8 % der Fälle zur Rezidiverkennung beitragen konnten (van der Burg et al., 1990).

Diese Daten und eine geringe falsch-positive Rate von 2 % sprechen dafür, daß serologische CA 125 Messungen ein Rezidiv mit hoher Sicherheit diagnostizieren können und kostenaufwendige bildgebende Verfahren, wie Ultraschall und CT, sogar überflüssig machen, die eine vergleichsweise geringere Spezifität und Sensitivität aufweisen (Gebauer et al., 2005; Guppy und Rustin, 2002).

Radioaktiv markierte Anti-CA 125 Antikörper fanden bei der Immunszintigraphie eine gezielte Anwendung zur Detektion der genauen Lokalisation von Ovarialrezidiven (Hertel et al., 1994). Obwohl die Immunszintigraphie in der Rezidivdiagnose gegenüber Ultraschall und CT eine höhere Spezifität und Sensitivität zeigte, konnte sich dieses Verfahren bis heute nicht in der klinischen Routinediagnostik durchsetzen (Kalofonos et al., 2001). Das lag zum Teil daran, dass die klinischen Resultate wegen relativ niedriger absoluter Aufnahme von Antikörpern und Kreuzreaktionen mit normalem Gewebe nicht immer so gut waren.

Grenzen der Immunszintigraphie beruhen auch darauf, daß auf diesem Wege anti-idiotypische HAMA (humane Anti-Maus-Antikörper) durch murine Anti-CA 125 Antikörper (OC 125 und B43.3) induziert werden, die über Kreuzreaktionen zu falsch positiven Resultaten der CA 125 Serummessungen führen (Reinsberg et al., 1994; Meier et al., 1995; Maher et al., 1992; Hertel et al., 1990).

So können Krankheitsverläufe anhand der CA 125 Verläufe falsch interpretiert werden. Durch HAMA-Entfernung aus dem Serum oder Verwendung anderer Bestimmungsmethoden kann dieser Effekt vermieden werden. Im Falle einer therapeutischen OC 125 Applikation empfiehlt sich die prä- und posttherapeutische HAMA-Bestimmung im Serum durch kommerzielle Testsysteme (Meier et al., 1995).

Zur Zeit scheint die FDG-PET im Vergleich zu konventionellen morphologischen Methoden (CT und MRI) das beste bildgebende Verfahren für die Diagnose zur Lokalisation von Rezidiven zu sein. Da mittels FDG-PET biochemische Veränderungen des Tumors, d.h. ein erhöhter Metabolismus und eine erhöhte Proliferationsrate, sichtbar gemacht werden, kann die Rezidivdiagnose durch PET positiven Befunden anderer konventioneller Verfahren um im Mittel 6 Monate vorausgehen (Rose et al., 2001). Der diagnostische Vorhersagewert der FDG-PET ist mit einer Gesamtgenauigkeit von ca. 90 % sehr hoch (Nakamoto et al., 2001; Rose et al., 2001; Kubik-Huch et al., 2001; Zimny et al., 2001). Alle diese klinischen Studien haben eine hohe und vergleichbare Sensitivität (80 – 93 %) bei der Detektion von Rezidiven nachgewiesen.

Besonderes Interesse gilt heute der Frage, welchen klinischen Wert eine kombinierte Untersuchung des CA 125 Serumspiegels und der FDG-PET für Patienten mit behandeltem Ovarialkarzinom hat und ob dadurch das Überleben dieser Patienten günstig beeinflusst wird (Ugrinska et al., 2002).

Da eine Rezidivtherapie höchstens zu einer Linderung der klinischen Symptome und Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen und nie eine vollständige Heilung bewirken kann, ließ sich bisher kein klinischer Nutzen einer frühzeitigen Rezidivdetektion nachweisen.

Inwieweit regelmäßige Tumormarkerbestimmungen einen Einfluß auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität haben, wird zur Zeit in einer Multicenter-Studie (MRC/EORTC Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer) untersucht.

Hier werden Patienten, die sich nach einer Primärtherapie in Remission befinden, über regelmäßige CA 125 Serummessungen analysiert und randomisiert zwischen einer unmittelbaren Behandlung (innerhalb von 4 Wochen) nach Rezidivdiagnose aufgrund der CA 125 Kriterien oder einer durch klinische Rekurrenz indizierten Behandlung.

In der Vergangenheit wurde der sinnvolle Einsatz der Tumormarkerbestimmung in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms häufig bezweifelt (Meier et al., 1993; Meier, 1997; Meyer und Rustin, 2000). Insbesondere fragte man sich, ob die regelmäßige Bestimmung von CA 125 im weiteren Verlauf nach Primärtherapie bei bestimmten Patientinnen überhaupt gerechtfertigt ist.

Bei Frauen mit Frührezidiv, das innerhalb eines Jahres nach Primärtherapie auftritt und mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten wahrscheinlich nicht zu beeinflussen ist, erscheint es unsinnig, das Fortschreiten der Erkrankung durch 4- bis 6 wöchentliche Tumormarkerbestimmungen zu dokumentieren. Häufig werden diese Patientinnen bei teilweise nur geringer Beschwerdesymptomatik durch regelmäßige Tumormarkermessungen psychologisch stark belastet und verunsichert. Ein solcher „Tumormarkerterrorismus“ ist strikt abzulehnen und aufgrund der vorliegenden Daten unzulässig. Stattdessen sollten in der Nachsorge bei bekannter Inkurabilität der Erkrankung die psychologische Betreuung der Patientin im Zusammenhang mit der Lebensqualität ganz im Vordergrund stehen und zusätzliche Chemotherapien wegen toxischer Nebenwirkungen vermieden werden.

Anders ist die Situation bei Frauen mit einem Spätrezidiv nach unter Umständen mehreren Jahren der Tumorfreiheit, die einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Frauen mit Frührezidiv zeigen (siehe 1.5.3.). Bei diesen Patientinnen mit initial günstigen Prognosefaktoren, z.B. mit primär frühem Stadium oder mit Stadium III/IV, die makroskopisch tumorfrei operiert werden können oder primär gut auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, sollte ein Jahr nach Primärtherapie die regelmäßige CA 125 Bestimmung durchgeführt werden. Dadurch kann es gelingen, frühzeitig ein Rezidiv zu diagnostizieren.

Danach kann eine zweite zytoreduktive Operation die Überlebenszeit von bestimmten Patientinnen mit rekurrentem Ovarialkarzinom signifikant verlängern, wenn verschiedene Kriterien (Allgemeinzustand, initial frühes Stadium, kein Resttumor nach Primärtherapie und Abwesenheit von Aszites) eine vollständige Resektion ermöglichen (Harter et al., 2006).

7. Bewertung neuer potentieller Anwendungen von CA 125

7.1. Früherkennung

CA 125 spielt bei der primären Diagnostik des Ovarialkarzinoms im Allgemeinen eine sehr begrenzte Rolle (Meyer und Rustin, 2000; Lamerz und Stieber, 2004). Präoperative CA 125-Serumwerte können zwar die Differentialdiagnose von benignen und malignen Beckentumoren von postmenopausalen Frauen mit einer vergleichbaren Genauigkeit wie transvaginaler Ultraschall und Beckenuntersuchung unterstützen (Spezifität von CA 125, TVS und Beckenuntersuchung: 77 % (cut-off = 35 U/ml), 74 % und 76 %) (Schutter et al., 1994). Auf diese Weise kann eine präoperativer Tumormarkertest zu einer optimalen Operationsplanung beitragen. Im klinischen Alltag wird die endgültige Diagnose eines Ovarialkarzinoms in den meisten Fällen jedoch nach operativem Staging und histologischer Beurteilung gestellt (Meyer und Rustin, 2000). Tumormarkerbestimmungen können in nicht-invasiver Weise höchstens eine vermutete Diagnose bestärken.

Eine der vielversprechensten Anwendungen des Tumormarkers CA 125 bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist sein möglicher Einsatz zum generellen Screening asymptomatischer Patientinnen. Theoretisch könnte die Früherkennung eines größeren Patientenanteils im FIGO Stadium I das Gesamtüberleben und die Heilungsraten verbessern (Bast et al., 1998 und 2005). Wenn der Tumor im Stadium I auf die Ovarien beschränkt bleibt (zur Zeit werden nur 25 % der Ovarialkarzinome im Stadium I diagnostiziert), kann das Ovarialkarzinom bei 90 % der Patienten mit den heute verfügbaren Therapien geheilt werden. Nach der Dissemination über den gesamten Bauchraum (Stadium III / IV) sinkt die Heilungsrate auf weniger als 20 %.

Bisherige Screeningergebnisse über die Bestimmung von CA 125 sind unbefriedigend (Einhorn et al., 1992; Zeimet et al., 1995; Dietl, 1996; Jacobs et al., 1996). Eine Screening-Studie, in der 21 935 Frauen für durchschnittlich 5 Jahre überwacht wurden, ergab für die CA 125-Bestimmung eine Spezifität von 99,9 % und eine Sensitivität von nur 71 % (Jacobs et al., 1996).

Bei der geringen Prävalenz des Ovarialkarzinoms bei postmenopausalen Frauen in Europa und den USA (40 / 100 000 pro Jahr) benötigt eine ausreichend effektive Screeningmethode eine Sensitivität von mehr als 75 % für einen Tumor im Frühstadium und ebenfalls eine extrem hohe Spezifität von 99,6 %, um einen prädikativen Wert von mindestens 10 % zu erreichen und damit klinisch relevant zu sein (Jacobs und Bast, 1989; Bast et al., 2005). Die zu geringe Effektivität der CA 125 Bestimmung für ein generelles Screening liegt vor allem darin begründet, dass Frauen mit Frühstadien des Ovarialkarzinoms häufig nur eine geringe bzw. gar keine Erhöhung des Tumormarkers aufweisen (Dietl, 1996). Der Prozentsatz erhöhter CA 125-Werte im Stadium I (> 35 U/ml bis > 65 U/ml) beträgt in der Literatur 50 – 66 %, wobei diese Werte sowohl für prä- als auch postmenopausale Frauen gelten (Jacobs und Bast, 1989; Meier et al., 1994; Dietl, 1996). Bei ausschließlich postmenopausalen Frauen liegen bei entsprechend erhöhtem CA 125-Wert sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität deutlich höher (Berkowitz, 1993; Malkasian et al., 1988). Das reicht jedoch für eine effektive Screeningmethode noch nicht aus.

Um den klinischen Nutzen einer Tumormarkerbestimmung für einen Screening-Test zu erhöhen, wurden CA 125 Serummessungen mit der Sonographie kombiniert. Die transvaginale Sonographie (TVS) kann als weitere nicht invasive Screeningtechnik Ovarialkarzinome mit einer Sensitivität von ca. 100 % identifizieren, jedoch ist sie nicht spezifisch genug und für ein first-line-Screening zu teuer (Crump et al., 2000). Die kostengünstigste Alternative scheint eine multimodale Strategie zu sein, bei der TVS nur bei Frauen mit einem positiven Tumormarkerwert (CA 125) durchgeführt wird.

In einer Studie, die diese multimodale Strategie beim Screening anwendet, wurden 21 935 postmenopausale Frauen über 45 Jahre in eine Kontrollgruppe oder ein 3-Jahres-Screening-Programm randomisiert (Jacobs et al., 1999). Wenn jährliche Tumormarkermessungen erhöhte CA 125-Werte ergaben ($> 30 - 35$ U/ml), wurde eine transabdominale Sonographie durchgeführt. Wenn letztere Untersuchung anormal ausfiel, folgte eine Operation. Von 10958 Frauen der Screening-Gruppe wiesen 468 (4,3 %) einen erhöhten Tumormarkerwert auf, 29 (0,26%) wurden operiert und bei 6 Frauen wurde ein Ovarialkarzinom mittels Screening festgestellt. Daraus ergab sich ein positiver prädikativer Wert der Screeningmethode von 21 %. Zur gleichen Zeit bestimmte die Arbeitsgruppe von Bell (1998) für 4 prospektive Studien mit insgesamt 27 000 Frauen und Screening mittels CA 125 und TVS einen positiven prädikativen Wert von 20 – 30 % für die Detektion von Ovarialkarzinomen.

Ein neuer Ansatz zum Screening beruhte auf kontinuierlichen CA 125 Serummessungen. Die Arbeitsgruppe von Skates (1995) beobachtete fortlaufend ansteigende Tumormarkerwerte bei Frauen mit Ovarialkarzinom. Dagegen wiesen Frauen mit benignen gynäkologischen Erkrankungen und scheinbar gesunde Frauen zwar erhöhte CA 125 Werte auf, die jedoch über die Zeit konstant blieben oder abnahmen. Skates schlug daraufhin einen Screening Algorithmus vor, der auf einem linearen Regressionsmodell fortlaufender Tumormarkermessungen basierte. Je näher ein individuelles CA 125 Profil dem CA 125 Verhaltensmuster bekannter Fälle des Ovarialkarzinoms kam, um so höher war das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. In einer Studie mit mehr als 5000 Patientinnen konnte Skates auf diese Weise Ovarialkarzinome mit einer Spezifität von 99,9 % und einer Sensitivität von 83 % und einem positiven prädikativen Wert von 16 % im Jahr nach dem letzten Screening identifizieren.

Weder serielle CA 125-Bestimmungen noch die Kombination aus Tumormarkermessung und Ultrasonographie haben zu einer wesentlich höheren Erkennungsrate beim Screening asymptomatischer Frauen geführt. Aufgrund vorläufiger multimodaler Screeningergebnisse aus Tumormarkertest und nachfolgender TVS war das mittlere Überleben in der Screeninggruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (72,9 Monate versus 48,8 Monate; $p=0,0112$) (Jacobs et al., 1999).

Eine größere Fallstudie und Langzeitstudie zur Bewertung dieser Screeningtechnik über 7 Jahre läuft zur Zeit noch (Menon und Jacobs, 2002) und kann in Zukunft möglicherweise Vorteile im Überleben aufzeigen. Bisher konnte jedoch nicht nachgewiesen wer-

den, dass irgendeine Screeningmethode die Mortalität durch das Ovarialkarzinom reduzieren kann (Modugno et al., 2003; Duffy, 2001). Deshalb ist ein generelles Screening beim Ovarialkarzinom auch wegen der enormen Kosten für Ultraschall und CA 125-Bestimmung bei allen Frauen über 45 Jahre nicht gerechtfertigt (Meier, 1997; Duffy, 2001). Lediglich bei Frauen der „High-risk-Gruppe“ mit positiver Familienanamnese und dem Nachweis von BRCA1- oder BRCA2-Mutationen (d.h. vererbbares Ovarialkrebs-Syndrom mit Lebenszeitrisiko von 40 %, an Ovarialkrebs zu erkranken) werden mindestens jährliche rektovaginale Beckenuntersuchungen, transvaginale Sonographien und Tumormarkerkontrollen (CA 125) empfohlen (NIH, 1995; Dietl, 1996; Meier, 1997). Nach neuesten Richtlinien der NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) und EGTM (European Group on Tumor Markers) sollten wenigstens halbjährliche CA 125-Bestimmungen mit jährlichem transvaginalen Ultraschall durchgeführt werden (Fleischer et al., 2002; EGTM, 1999). Ferner empfiehlt die EGTM CA 125 Messungen bei postmenopausalen Frauen mit unklaren Beckentumoren, wobei bei erhöhtem CA 125-Spiegel (> 35 U/ml) eine weitere Abklärung beim Gynäkologen erforderlich ist.

Da 20 % der Ovarialkarzinome CA 125 nur geringfügig oder überhaupt nicht exprimieren und die CA 125-Spiegel in diesen Fällen nicht erhöht sind, werden zusätzliche Serummarker gebraucht, um alle Patienten in einer frühen Phase des Screenings zu erfassen (z.B. CA 19-9 und CA 72-4 vor allem beim muzinösen Ovarialkarzinom). Bekanntlich zeigen histologische Subtypen epithelialer Ovarialkarzinome (seröse, endometrioid, muzinöse, klarzellige und transitionalzellige) unterschiedliche klinische Charakteristika und unterschiedliche molekulare Eigenschaften (siehe Kapitel 2.2; Schwartz et al., 2002 und 2003). Zum Beispiel können viele muzinöse Tumoren CA 125 nicht in ausreichender Menge ins Blut abgeben (Bast et al., 2002).

Da ein Screening durch alleinige CA 125 Bestimmung als nicht ausreichend effektiv angesehen werden kann, hat man versucht, eine höhere Empfindlichkeit durch die Kombination mit komplementären Markern zu erreichen, die Ovarialkarzinome bei Patienten mit normalen CA 125 Werten detektieren (Bast et al., 1998; Crump et al., 2000; Meyer und Rustin, 2000; Bast et al., 2005). Bisher sind im Zusammenhang mit Ovarialkarzinomen mehr als 30 Marker alleine oder zusammen mit CA 125 analysiert worden (Bast et. al., 2002). Dabei sind so unterschiedliche Tumormarker identifiziert worden, wie MUC-1 Antigene z.B. CA 19-9, CA 15-3 oder andere Antigene CA 72-4 (TAG 72) (Tabelle 1) sowie Zytokeratin-Wachstumsfaktoren TPA, TPS und CYFRA 21-1, die Enzyme Galaktosyltransferase und PLAP und biologische Marker wie CSF und Inhibin (Jacobs und Menon, 2004; Meyer und Rustin, 2000) (Tabelle 2).

Tabelle 1: Diagnostisch wichtige Tumormarker (nach Lamerz und Stieber, 2004)

| Tumormarker | HWZ [d] | Oberer GW | Indikation | Biochemie |
|--------------------|----------------|------------------|--|---|
| HCG | 0,5-1,5 | 5IU/ml | Keimzelltumoren, Trophoblasttumoren | Glykoproteohormon, 2 Untereinheiten α , β -Kette, 14 / 24 kD |
| AFP | 2-8 | 10IU/ml | Hodentumoren, Leberzellkarzinom | Glykoprotein, 70 kD, Kohlenhydratanteil 4 % |
| CA 125 | 5 | 35 U/ml | Ovarialkarzinom (serös) | MUC 16-Mucin (200-2000kD) |
| CEA | 2-8 | 3 μ g/l | Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom | Glykoprotein, 180 kD, Kohlenhydratanteil 45-60 % |
| CA 19-9 | 4-8 | 37 U/ml | Pankreaskarzinom, Gallenwegskarzinom | Glykolipid, 36 kD Hapten der Lewis-a-Blutgruppen-Determinanten |
| CA 15-3 | 5-7 | 25 U/ml | Mammakarzinom | Glykoprotein der Milchfetmembran-Mucinfamilie, 300kD |
| CA 72-4 (TAG 72) | 3-7 | 4 U/ml | Magenkarzinom, Ovarialkarzinom (muzinös) | Mucin-ähnliches Glykoprotein, 400 kD |

Da verschiedene Marker von Zellen unterschiedlicher Ovarialkarzinome heterogen exprimiert werden (Bast et al., 2005), hat die Arbeitsgruppe von Lu (2004) zunächst geeignete Kandidatenmarker über Analyse der Genexpression identifiziert, die im Hinblick auf ein Screening des Ovarialkarzinoms eine potentielle Rolle spielen.

Tabelle 2: Potentielle Tumormarker für Ovarialkarzinome

(nach Jacobs und Menon, 2004)

| Tumormarker | Beschreibung |
|------------------|--|
| CA 72-4 (TAG 72) | Tumorassoziiertes Antigen 72 ist ein Oberflächen-Glykoprotein, das bei Kolon-, Magen- und Ovarialkarzinomen gefunden wurde. Es ist häufiger bei muzinösen Tumoren erhöht. |
| M-CSF | Im Serum vorkommender Makrophagen Kolonie stimulierender Faktor (M-CSF) ist ein Zytokin, das von normalen und neoplastischen ovariellen Epithelzellen produziert wird. Die Serumwerte sind bei 68 % der Frauen mit Ovarialkarzinom erhöht bei gleichzeitig normalem CA 125-Wert (Xu et al., 1991). |
| OVX1 | Als monoklonaler Antikörper erkennt OVX1 eine Antigen-Determinante auf Ovarialtumor- und Brustkrebszellen (Woolas et al., 1993). Eine Kombination aus OVX1, M-CSF und CA 125 kann einen größeren Anteil der Frauen mit Ovarialkarzinom im Stadium I detektieren als CA 125 allein, jedoch mit zusätzlichen falsch positiven Ergebnissen (Woolas et al., 1993). Der OVX1-Radioimmunoassay ist stark abhängig vom Probenhandling (Hogdall et al., 1999). |
| LPA | Lysophosphorsäure (LPA) ist ein bioaktives Phospholipid mit mitogenen und Wachstumsfaktor-ähnlichen Eigenschaften, das die Proliferation von Krebszellen stimuliert. Plasma-LPA kann einen potentiellen Biomarker für ovarielle und andere gynäkologische Tumoren darstellen. Erhöhte LPA-Werte wurden im Plasma von Frauen mit Ovarialkarzinomen gefunden, die keine Erhöhung in CA 125-Werten zeigten (Xu et al., 1998). |
| Prostasin | Prostasin ist eine Serinprotease, die normalerweise von der Prostata sezerniert wird. Die Kombination von CA 125 und Prostasin bei 37 Patienten mit nichtmuzinösem Ovarialkarzinom und 100 Kontrollpatienten ergab eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 94 % für die Detektion vom Ovarialkarzinom (Mok et al., 2001). |
| Osteopontin | Die Plasmawerte von Osteopontin waren signifikant erhöht bei 51 Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom im Vergleich zu 107 gesunden Frauen, 46 Patientinnen mit benignen Ovarialtumoren und 47 Patientinnen mit anderen gynäkologischen Tumoren (Kim et al., 2002). |
| Inhibin | Seruminhibin ist ein Produkt der Ovarialzellen, das nach der Menopause auf nicht detektierbare Werte abfällt. Bestimmte Ovarialtumoren (muzinöse Ovarialkarzinome und Tumorzellen vom Keimstrangstroma produzieren jedoch Inhibin weiter. Inhibin-Tests, die alle Inhibinformen nachweisen, zeigen die höchste Sensitivität und Spezifität für eine Diagnose des Ovarialkarzinoms (Robertson et al., 2002). |
| Kallikrein | Die humane Kallikrein Genfamilie besteht aus 15 Mitgliedern, die das Prostataspezifische Antigen (hK3) einschließen. Vorläufige Daten weisen daraufhin, dass die 2 Kallikreine (hK6 und hK10) sich als Serumbiomarker für die Diagnose des Ovarialkarzinoms eignen (Diamandis et al., 2000; Yousef et al., 2002; Shvartsman et al., 2003). |

Mittels spezifischer Antikörper haben dieselben Autoren an normalen epithelialen Ovarialzellen und Ovarialkarzinomen mit unterschiedlichem Staging, Grading und histologischem Typ immunhistochemisch gezeigt, dass mehr als 99 % aller Ovarialkarzinome

durch eine Kombination von vier Markern (CA 125, CLDN3, MUC1 und VEGF) detektiert werden konnten.

Weitere potentielle Tumormarker sind UGP, LASA, DM/70K, HER-2/neu (Crump et al., 2000) und HE4, Mesothelin, Osteopontin, Kallikreine und der lösliche EGF-Rezeptor (Bast et al., 2005), obwohl ihr klinischer Nutzen beim Screening des Ovarialkarzinoms teilweise noch nicht nachgewiesen ist. Bei einigen Volksstämmen erwies sich UDP als sensitiver Marker für maligne gynäkologische Tumoren mit einer Spezifität über 90 % für Ovarialkarzinome (Nam et al., 1990). LASA ist ein Marker für maligne Tumoren auf der Basis in Verbindung mit Tumorwachstum erhöhter Sialoglykokonjugatwerte (Dnistrian et al., 1981), ist jedoch relativ unspezifisch in Bezug auf das Ovarialkarzinom (Karlán et al., 1993).

Der DM/70K Marker unterscheidet sich immunologisch von CA 125 und ist möglicherweise eine gute Ergänzung zu diesem Tumormarker. DM/70K wurde aus epitheliale Ovarialtumorgewebe extrahiert und kann bei Patienten mit epithelialen Ovarialtumoren aller histologischer Typen einschließlich der muzinösen Tumoren detektiert werden (Knauf et al., 1985). Her-2/neu kodiert als Onkogen ein Transmembranglykoprotein, das bei einigen Patienten mit Ovarialkarzinom ins Blut abgegeben wird. Eine Amplifikation des Her-2/neu Onkogens ist mit einem geringen Überleben derjenigen Patienten mit Ovarialkarzinom verbunden, deren Tumor dieses Onkogen überexprimiert (25 – 30 % aller Ovarialkarzinome) (Slamon et al., 1989).

Relativ wenige Marker haben Ovarialkarzinome bei Patienten identifiziert, die normale CA 125 Werte zeigten, z.B. OVX-1, das Antigen eines hochmolekularen Mucins (Xu et al., 1993) und der Makrophagen Kolonie stimulierende Faktor (M-CSF) (Xu et al., 1991).

Die Werte von OVX-1 sind erhöht ($> 10,5$ U/ml) bei nur 48 % der Frauen mit Ovarialkarzinom; jedoch schließt diese Gruppe 47 % der Individuen mit klinisch manifestem Tumor und CA 125 < 35 U/ml ein und ebenso 27 % der Patientinnen mit einer positiven second-look-Operation und normalem CA 125-Wert (Xu et al., 1993). M-CSF wird als Zytokin von T-Lymphozyten sezerniert, in niedrigen Konzentrationen an der Oberfläche von normalen ovariellen Epithelzellen und in hohen Konzentrationen von 70 % der Ovarialkarzinome gebildet (Lidor et al., 1993; Xu et al., 1991). Erhöhte Werte von M-CSF ($> 2,5$ ng/ml) wurden im Serum von 70 % aller Frauen mit Ovarialkarzinom gefunden. Entscheidender ist, dass erhöhte M-CSF-Werte bei 56 % der Frauen mit klinisch manifestem Ovarialkarzinom detektiert wurden, deren CA 125-Wert unter 35 U/ml lag und bei 31 % der Frauen mit einer positiven second-look-Kontrolle trotz normaler CA 125-Werte (Xu et al., 1991).

Eine Erhöhung der Früherkennungsrate wurde durch die Kombination von CA 125, M-CSF und OVX-1 erreicht. In einer retrospektiven Studie wurden 98 % postmenopausaler Frauen mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium (FIGO I) mit einer Spezifität von ca. 90 % identifiziert (Woolas et al., 1995). Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine gleichzeitige Bestimmung von CA 125 und anderen geeigneten Tumormarkern die Spezifität des Screeningtests gegenüber einer alleinigen CA 125-Bestimmung erhöhen kann, jedoch auf Kosten einer eingeschränkten Sensitivität (Bast et al., 1995 und 1998).

Außerdem haben verschiedene Autoren auf ein heterogenes Verhalten bestimmter Tumormarker (z.B. CA 125 und UGP) bei gesunden tumorfreien Frauen hingewiesen (Crump et al., 2000; Cane et al., 1995). Dadurch wird die Anwendung eines festen einheitlichen Grenzwerts („cut-off“) für eine optimale Detektion erhöhter Tumormarkernwerte beim Screening in Frage gestellt. Es wurden z.B. individualspezifische Verhaltensmuster der Tumormarker CA 125, Her-2/neu, UGP, LASA und DM/70K durch serielle Messungen über 6 Jahre bei 1257 asymptomatischen Frauen mit positiver Familienanamnese beobachtet (Crump et al., 2000).

Diese Frauen zeigten ein besonders heterogenes Verhalten von CA 125, so daß die zur Zeit gültige Definition eines normalen Tumormarkerwerts (< 35 U/ml) nach Meinung von Crump unbedingt neu bewertet werden sollte, um eine mögliche Fehlinterpretation der Screeningergebnisse im Zusammenhang mit komplementären Markern auszuschließen.

Schließlich ist ein besseres Verständnis der Pathogenese des Ovarialkarzinoms für die Entwicklung neuer effektiver Screeningmethoden wichtig, da beim Ovarialkarzinom keine prämaligen Läsionen oder zellulären Veränderungen bekannt sind. Im Gegensatz dazu wird beim Cervixkarzinom der Abstrich verwendet, um prämale zelluläre Veränderungen zu identifizieren.

7.2. Prognoseunterstützung nach Primärtherapie

Der Stellenwert des Tumormarkers CA 125 für die Prognose des Ovarialkarzinoms wurde in der Literatur aufgrund ungenügender Daten häufig kontrovers diskutiert. Die prognostische Bedeutung von CA 125 wurde zum Zeitpunkt der Diagnose und während der initialen Chemotherapie untersucht.

Während Arbeiten Ende der 80er Jahre dem präoperativen CA 125-Wert keine prognostische Bedeutung zuschrieben, wiesen Daten der Arbeitsgruppe von Nagele (1996) von 54 Patientinnen im Stadium I daraufhin, daß Frauen mit einem CA 125-Wert über 65 U/ml zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eine signifikant schlechtere 5-Jahresüberlebenszeit als Frauen mit Werten unter 65 U/ml zeigten. Wenn sich diese Daten in größeren Fallstudien bestätigen liessen, könnte man bei Patientinnen im Stadium I ohne negative Zusatzkriterien und einem CA 125-Wert unter 65 U/ml auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten, die heute im Stadium Ic und höheren Stadien normalerweise angewendet wird.

Außerdem ist es von klinischem Interesse, über den CA 125-Wert Hochrisikogruppen der Frauen im Stadium I zu identifizieren.

Später zeigte sich in einer multivariaten Analyse von Cooper und Mitarbeitern (2002), dass der präoperative CA 125-Wert (bei einem Grenzwert von 500 U/ml) mit dem klinischen Outcome und der Überlebenszeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen aller Stadien signifikant korreliert war.

Andererseits konnten nicht in allen Studien präoperative cut-off-Tumormarkerwerte bestimmt werden, die anzeigen, ob eine makroskopische Tumorfreiheit bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu erreichen war. Aufgrund der Ergebnisse von Chi und Mitarbeitern (2000) war der präoperative CA 125-Wert bei einem Schwellenwert von 500 U/ml ein verlässlicher Prognosefaktor für eine optimale Zytoreduktion von Ovarialkarzinomen im Stadium III (Sensitivität 78% und Spezifität 73%). Dagegen zeigte eine andere Studie, dass präoperative CA 125-Werte zu ungenau waren, um eine makroskopische Tumorfreiheit bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (IIIc und IV) vorherzusagen (Sensitivität 58 % und Spezifität 54%) (Mamarzadeh et al., 2003).

1988 berichtete van der Burg zum erstenmal über eine mögliche prognostische Bedeutung der CA 125-Halbwertszeit in der Primärtherapie. Die Berechnung der individuellen CA 125-Halbwertszeit erfolgte dabei nach der Formel:

$$T_{1/2} = dT / 2 \log (CA1/CA2).$$

Dabei entspricht CA1 dem präoperativen CA 125-Wert. CA2 ist der erste postoperative Wert unter 35 U/ml bzw. der niedrigste Wert innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Therapie, wenn in diesem Zeitraum kein Normalwert erreicht wird. dT entspricht der Differenz in Tagen zwischen den Zeitpunkten CA1 und CA2.

In einer nachfolgenden Studie wurde überprüft, inwieweit die CA 125-Halbwertszeit in therapeutische Überlegungen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit einbezogen werden kann (Meier et al., 1992).

Dabei zeigte sich, dass Frauen im Stadium III bzw. IV mit initialem Tumorstadium und einer Halbwertszeit bis 20 Tage mit einer mittleren Überlebenszeit von 34 Monaten deutlich besser abschnitten als Patientinnen mit einer Halbwertszeit über 20 Tagen mit nur 14 Monaten. Wurden in der schlechteren Patientengruppe zusätzlich Frauen mit einer Halbwertszeit zwischen 20 und 40 Tagen und Werten über 40 Tagen unterschieden, so fand man eine deutlich schlechtere Prognose der letzten Gruppe ($T_{1/2} > 40$ Tage : mittlere Überlebenszeit 9 Monate versus $T_{1/2}$ zwischen 20 und 40 Tage: mittlere Überlebenszeit 17 Monate). Auch die Rezidivhäufigkeit und die Todesfälle waren in diesem Patientenkollektiv von der CA 125-Halbwertszeit abhängig.

Andere Autoren haben vorgeschlagen, Regressionsparameter für CA 125 (Mogenson, 1992) oder einen optimalen Grenzwert („cut-off“-Wert) für CA 125 nach einem, zwei oder drei Chemotherapie-Zyklen zu verwenden (Sevelda et al., 1989), um Patienten in Untergruppen mit guter und schlechter Prognose, bzw. Langzeit- und Kurzzeitüberlebende, zu unterteilen. Der Vorteil dieser Prognosemodelle liegt darin, daß sie sowohl den Effekt der primären Chirurgie als auch den Effekt von 2 – 3 Zyklen Chemotherapie in die Prognoseabschätzung mit einbeziehen. Daraus lassen sich zumindest für die schlechteste Patientengruppe mit einer Halbwertszeit über 40 Tagen, die nach 3 Zyklen postoperativer Chemotherapie berechnet werden kann, therapeutische Konsequenzen ziehen. Insbesondere könnte man diesen Patientinnen frühzeitig die Nebenwirkungen einer nicht mehr effektiven Chemotherapie ersparen. So kann CA 125 zu einer individualisierten postoperativen Behandlung beitragen.

Eine Tumormarker-Regression (CA 125) kann ein Ansprechen auf eine Chemotherapie bei mit Paclitaxel behandeltem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom widerspiegeln und erlaubt damit Rückschlüsse auf den weiteren Krankheitsverlauf (Nekulova et al., 2002). Eine diesbezüglich häufig diskutierte Frage ist, wie genau eine CA 125-Kinetik das Langzeitüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom vorhersagen kann.

Deshalb untersuchte die Arbeitsgruppe von Peters-Engl (1999) den prognostischen Einfluß der CA 125-Regression zwischen präoperativen Werten und denjenigen nach 2 Zyklen Chemotherapie (3 Monate nach OP) auf das Langzeitüberleben von 210 Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Stadium III und IV. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die CA 125-Regression nur in den ersten 12 Monaten nach Primärtherapie einen unabhängigen signifikanten Prognosefaktor für das Überleben von Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom dar und ermöglicht für diesen Zeitraum die Identifizierung einer Hochrisikopopulation. Nach annähernd einem Jahr ist die Vorhersage der Langzeitprognose individueller Patienten mittels CA 125-Kinetik jedoch nicht genau genug. In den letzten Jahren hat der prognostische Stellenwert von CA 125 insofern zugenommen, daß die postoperative CA 125-Kinetik neben den etablierten Prognosefaktoren (Tumorstadium, Allgemeinzustand, postoperativer Tumorrest) in die postoperative Therapieentscheidung wenigstens mit einbezogen wird.

Allerdings ist ungeklärt, ob CA 125-Werte nach einer Rezidivdiagnose prognostisch relevant sind (Makar et al., 1993; Gadducci et al., 1997). Die Arbeitsgruppe von Gadducci hat retrospektiv festgestellt, dass nur die Dauer des rezidivfreien Zeitintervalls das Überleben von Patientinnen vorhersagen kann, die sich einer palliativen Rezidivtherapie unterziehen.

7.3. Neue Immuntherapien für rezurrenre Ovarialkarzinome

Die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erreichen heute eine vollständige klinische Remission nach zytoreduktiver Operation und nachfolgender Standardprimärbehandlung aus Platinanalogon und Paclitaxel (McGuire et al., 1996). Jedoch entwickeln 70 % dieser Frauen früher oder später ein Rezidiv. Auch wenn viele Patientinnen abhängig von der Chemosensitivität des individuellen Tumors auf eine second-line-Chemotherapie mit einer partiellen oder vollständigen Remission reagieren, zeigen nahezu 100 % dieser Frauen letzten Endes eine Tumorprogression (Ozols, 1997; Adams et al., 1998). Eine second-line-Chemotherapie kann also nur zur Palliation der Symptome beitragen, jedoch nie zur vollständigen Heilung rezurrenreter Ovarialkarzinome führen. Deshalb suchte man in den letzten Jahren nach neuen Behandlungsmethoden, um das Langzeitüberleben betroffener Frauen günstig zu beeinflussen. Der Einsatz von Immuntherapeutika erschien zur Behandlung einer minimalen Resterkrankung (von Mikrometastasen und vorhandenem Resttumorgewebe) im Anschluß an die Primäroperation und die primäre Chemotherapie geeignet, da Immuntherapeutika in der Lage sind, residuale Tumorzellen selektiv zu zerstören.

Viele frühere immuntherapeutische Interventionen gegen Ovarialkarzinome verwendeten CA 125 als Zielantigen für eine Immunmodulation durch monoklonale Antikörper (mAb) oder rekombinante Antikörper-Derivate. Klinische Daten sprechen dafür, daß Immunmodulationen durch tumorspezifische Antikörper (z.B. eine Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität bzw. antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) oder eine Komplement-Aktivierung) das Wachstum solider Tumoren kontrollieren können. Ein Beispiel ist die Wirkung des humanisierten mAb Herceptin gegenüber metastasierendem Brustkrebs, der HER2/neu überexprimiert. Gleichzeitig scheinen T-Lymphozyten bei der Kontrolle des Tumorwachstums eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine T-Zell-Immunität kann bevorzugt durch Impfstoffe aus tumorspezifischen Peptiden und dendritischen Zellen induziert werden. Ein optimaler Antitumor-Impfstoff sollte sowohl eine humorale Immunität durch Antikörperreaktionen als auch tumorspezifische T-Zell-Immunität stimulieren.

In diesem Zusammenhang ist CA 125 durch die vor kurzem gelungene Aufklärung seiner Molekularstruktur als Zielantigen für zelluläre Immuntherapien von CA 125 positiven Ovarialkarzinomen, d.h. für die Entwicklung tumorspezifischer Peptide, wieder

stärker in den Mittelpunkt des Forscherinteresses gerückt. Die Etablierung verschiedener immuntherapeutischer Techniken ist in der Entwicklung. Vom Tiermodell zur praktischen Anwendung am Menschen bedarf es umfangreicher Untersuchungen. Erschwerend kommt die immunsupprimierende Wirkung einer Chemotherapie bei Krebspatientinnen hinzu, welche in der Regel vor Therapien mit immunmodulatorisch wirksamen Agentien durchgeführt werden.

Im folgenden Kapitel sollen klinische Daten zu Immuntherapien für CA 125 positive Ovarialkarzinome zusammengefasst werden. Ebenso sollen mögliche Gründe für begrenzte klinische Therapieerfolge der aktuellen Immuninterventionen diskutiert werden.

7.3.1. Monoklonale Antikörper zur Immunmodulation

7.3.1.1. Oregovomab

Verschiedene Publikationen beschreiben klinische Studien mit einem CA 125 spezifischen murinen mAb Oregovomab oder B43.13, der zur Behandlung von fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eingesetzt wurde. Die Autoren konnten in kontrollierten Studien die klinische Sicherheit dieses Impfstoffs zeigen (Nicodemus et al., 2002) und berichteten von häufigen Antikörperreaktionen auf B43.13. Über 90 % der Patientinnen entwickelten humane Anti-Maus Antikörper (HAMA), ca. 60 – 70 % zeigten Antikörper (Ab2) gegen variable Regionen von Oregovomab; jedoch CA 125 spezifische IgG-Reaktionen konnten nur bei 10 – 30 % der Patientinnen nachgewiesen werden. CA 125 spezifische T-Zell-Reaktionen wurden bei mehr als 50 % der Patienten festgestellt, wobei individuelle Differenzen abhängig von der Meßmethode zu berücksichtigen sind.

Die Arbeitsgruppe von Nicodemus (2002) schlug vor, dass Oregovomab seine therapeutische Wirkung auf verschiedenen Wegen ausüben könnte über:

- (1) direkte Effekte der mAb durch Bindung an CA 125 positive Ovarialtumore (z.B. ADCC, Komplement vermittelte Zytotoxizität, CDC)
- (2) Induktion humoraler und zellulärer Immunität durch Aktivierung des idiotypischen Netzwerks (s.6.3.2.)
- (3) Steigerung der spezifischen T-Zell-Immunität durch verbesserte Aufnahme von Oregovomab-CA 125-Immunkomplexen durch Antigen präsentierende Zellen.

Tatsächlich stellten Schultes und Mitarbeiter (2003) eine Aktivierung von CA 125 spezifischen T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen in weißen Blutzellen der mit Oregovomab behandelten Patienten fest.

Im Bezug auf einen potentiellen therapeutischen Effekt von Oregovomab hat die Arbeitsgruppe von Möbus (2003) eine Korrelation zwischen humoralen Reaktionen (HAMA) und einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit beobachtet (22,6 Monate bei Frauen mit HAMA gegenüber 7,2 Monate bei Frauen ohne HAMA). Die Autoren erklärten den therapeutischen Effekt durch eine Stimulation von humoraler und zellulärer Immunität. Eine alternative Interpretation der Daten könnte sein, dass HAMA ein idiotypisches Netzwerk von Immunreaktionen induzieren (6.3.2.).

Eine weitere Studie, in der Frauen mit fortgeschrittenem rekurrenten Ovarialkarzinom mit Oregovomab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, weist auf eine Korrelation zwischen T-Zell-Immunreaktionen gegen CA 125 und Tumor bei 50 % der Patientinnen und einer deutlich verlängerten Überlebenszeit hin (Gordon et al., 2004). Insofern könnte eine T-zellvermittelte Immunkontrolle bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms eine wichtige Rolle spielen.

Jedoch ergab die letzte randomisierte Placebo kontrollierte Phase III Studie mit Tumorstadien III und IV keinen deutlichen Unterschied im progressionsfreien Gesamtüberleben (13,3 Monate für Oregovomab-Gruppe; 10,3 Monate für Placebo-Gruppe; P=0,71) (Berek et al., 2004). Die Autoren schlugen vor, dass wenigstens eine Subgruppe der

Patientinnen mit einer erfolgreichen Primärtherapie (Tumor < 2 cm; CA 125 < 65 U/ml nach 3.Chemotherapiezyklus) von der Behandlung profitieren könnte. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um eine solche Subpopulation mit günstigen prognostischen Faktoren als primäre Behandlungsgruppe zu definieren.

Zwei weitere Anti-MUC1 mAb, murines HMFG1 und chimäres MOv-18, die gegen den Folat-Rezeptor gerichtet sind, zeigten bei der Behandlung von fortgeschrittenem Ovarialkarzinom keinen therapeutischen Effekt, jedoch in wenigen Studien eine humorale Immunantwort (Nicholson et al., 2004; van Zanten-Przybysz et al., 2002).

7.3.1.2. Idiotypische Antikörper

Eine vielversprechende Immuntherapie für fortgeschrittene Ovarialkarzinome stellt die aktive Immunisierung bzw. Impfung mit einem anti-idiotypischen Antikörper (Ab2) dar, der ein kritisches Epitop des tumorassoziierten Antigens CA 125 imitiert.

Nach der idiotypischen Netzwerktheorie von Nils Jerne enthalten Immunglobuline nicht nur eine Bindungsstelle für ein nominelles Antigen (Paratop) im konstanten Molekülabschnitt sondern auch immunogene Determinanten im variablen Immunglobulinabschnitt (Idiotope) (siehe Abb.2), die die Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern Ab2 (Ab2-Antikörper im Gegensatz zum Ausgangs-Antikörper Ab1) induzieren (Jerne, 1974). Abbildung 3 zeigt schematisch die theoretische Grundlage von Antigen, Idiotypen (Ab1), anti-Idiotypen (Ab2) und anti-anti-Idiotypen (Ab3). Nach Jerne werden unsere Immunreaktionen durch ein komplexes Netzwerk reguliert. Interaktionen von B- und T-Lymphozyten über Zytokine und idiotypische Determinanten sind heute unumstritten.

Diese verstärkte Reaktion gegen den Tumor kann durch anti-anti-idiotypische Antikörper (Ab3) vermittelt werden, die eine Antikörper abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und Komplement abhängige Zytotoxizität (CDC) induzieren können. Außerdem ist die direkte Beteiligung von T-Lymphozyten denkbar, die durch die Antigenpräsentierung von B-Zellen gegen den Tumor sensibilisiert werden können.

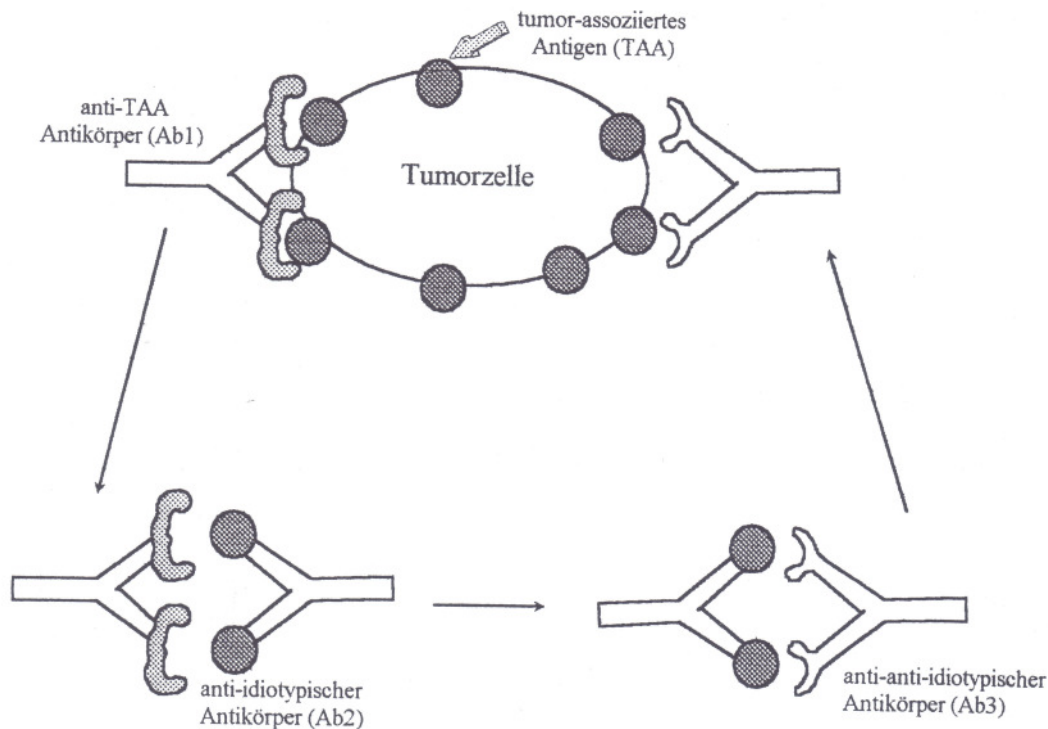


Abb.3: Idiotypisches Netzwerk nach Jerne (modifiziert nach Cerny, 1990)

Der idiotypische Ausgangs-Antikörper (Ab1) ist gegen das tumorassoziierte Antigen (TAA) gerichtet. Wiederholter Kontakt mit Ab1 führt zur Bildung eines Antikörpers mit Spezifität für die antigen-bindende Determinante. Dieser anti-idiotypische Antikörper Ab2 trägt das „innere Abbild“ des ursprünglichen Antigen-Epitops in sich. Dies kann dazu führen, dass erstens die Immunantwort durch eine neue Antigenpräsentation moduliert wird, und zweitens, dass ein dritter Antikörper (Ab3) in der Folgekaskade gebildet wird, der wiederum gegen das ursprüngliche Tumorantigen gerichtet ist und zur Lyse der Tumorzellen führt.

Im Zusammenhang mit der Behandlung des Ovarialkarzinoms wurden verschiedene klinische Studien mit dem murinen anti-idiotypischen mAb ACA 125 oder Abagovomab durchgeführt, der das CA 125 Antigen funktionell imitiert und nachweislich eine humorale sowie zelluläre Immunität gegen CA 125 bei Tieren (Schlebusch et al., 1995;

Reinartz et al., 2000) und beim Menschen induziert (Wagner et al., 2001; Reinartz et al., 1999; Wagner et al., 1997).

In einer Multicenter Phase I / II - Studie wurden 45 Patientinnen mit rekurrentem Ovarialkarzinom mit Abagovomab immunisiert (Wagner et al., 2001). Spezifische anti-anti-idiotypische Antikörper (Ab3) wurden bei 28 von 42 Frauen detektiert (67 %). Die Induktion von Ab3 war gleichzeitig ein Indiz für eine spezifische humorale Immunantwort. Frauen mit positiver Immunreaktion (Induktion von Ab3) hatten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit als Frauen ohne nachweisbare Anti-CA 125 Immunität (19,9 Monate gegenüber 5,3 Monate; $p < 0,0001$).

In einer nachfolgenden klinischen Studie wurden diese Ergebnisse zur Effizienz der Immunisierung an 119 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bestätigt (Reinartz et al., 2004a). In Bezug auf die Sicherheit der Behandlung wurden wiederholte Immunisierungen (4 im 14tägigen Rhythmus gefolgt von 6 monatlichen Applikationen) gut vertragen und keine negativen Nebenwirkungen beobachtet. In Bezug auf die humorale Immunität entwickelten 78 % der Frauen eine positive HAMA-Antwort und 68 % zeigten spezifische Ab3-Reaktionen. CA 125 spezifische Antikörper wurden bei 50 % der Patientinnen beobachtet und eine dadurch vermittelte ADCC-Reaktivität gegen CA 125 positive Tumorzellen in 27 % der Fälle nachgewiesen (Reinartz et al., 2004a). Ein deutlicher Überlebensvorteil der Frauen mit positiver Immunreaktion gegenüber denjenigen ohne Immunität zeigt wiederum einen signifikanten Einfluß der Behandlung auf das klinische „Outcome“ und die Tumorprogression. Diese Ergebnisse standen nicht im Widerspruch zu den prognostischen Faktoren, wie FIGO-Stadium, Erfolg und Typ der first-line-Chemotherapie, Zahl früherer Behandlungen oder einer gleichzeitigen Anti-Tumorthherapie.

Jedoch war das Patientenkollektiv bisheriger Studien im Hinblick auf vorausgegangene Behandlungen heterogen und enthielt viele Frauen in Tumorprogression. Mit Hilfe einer neuen randomisierten Multicenter Phase III-Studie können jetzt Patientengruppen definiert werden, die von einer solchen Immuntherapie profitieren. Hauptziel dieser Phase III-Studie ist es, den Effekt von Abagovomab versus Plazebo auf das progressionsfreie Überleben von 870 Patientinnen mit fortgeschrittenen CA 125 positiven Ovarialkarzinomen nach erfolgreicher Primärtherapie (Operation und Standardchemotherapie) zu bewerten (Protokoll AGO-OVAR 10: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom).

7.3.1.3. Radioimmunkonjugate

Um die klinische Wirksamkeit von Antikörper-basierten Therapien für Ovarialkarzinome zu erhöhen, wurden mAb mit Radioisotopen, wie ^{99m}Tc , ^{90}Y und ^{131}J , konjugiert. β -Strahler sind die optimalen Kandidaten für Radioimmunkonjugate wegen ihrer hohen lokalen Energieübertragung und geringen systemischen γ -Exposition (Kirby et al., 2002). Eine Myelosuppression schränkt jedoch die Anwendbarkeit von Radioisotopen ein.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms wurden Radioimmunkonjugate intraperitoneal injiziert, um peritoneale Metastasen zu zerstören. Zum Beispiel erhielten Patientinnen mit vollständiger Remission nach Primärtherapie den murinen mit Yttrium-90 markierten Anti-MUC1 mAb HMFG1 intraperitoneal. Während eine erste Phase I / II - Studie auf ein günstiges Langzeitüberleben dieser Frauen hinwies (Epenetos et al., 2000), konnte eine entscheidende randomisierte Phase III-Studie mit 447 Patientinnen (MUC1-positiv, Stadien Ic – IV, komplette Remission nach first-line-Therapie) keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben zwischen den Behandlungsgruppen zeigen (Seiden et al., 2004).

Klinische Sicherheit und Pharmakinetik einer Radioimmuntherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit dem chimären mAb ¹³¹J markiertem c-MOv18 (intravenös appliziert) sind untersucht (van Zanten-Przybysz et al., 2000), die klinische Effizienz muß noch bewertet werden.

6.3.1.4. Bispezifische Antikörper

Bispezifische Antikörper erkennen tumorassoziierte Antigene, wie CA 125, und stimulieren gleichzeitig die zytotoxische Aktivität von Effektorzellen durch Bindung an entsprechende Rezeptoren. Das führt letzten Endes zur Lyse von Tumorzellen.

Marmé und Mitarbeiter (2002) entwickelten einen bispezifischen Antikörper, der auf CD3 von T-Zellen gerichtet ist und spezifisch an das epitheliale Oberflächen-Glykoprotein-Antigen EpCAM bindet, das von epithelialen Tumorzellen überexprimiert wird. Die gleichen Autoren untersuchten potentielle therapeutische Wirkungen dieses murinen bispezifischen Antikörpers (EpCAM / CD spezifischen HEA125XOKT3) bei einer Behandlung von malignem Aszites im Zusammenhang mit Ovarialkarzinomen. Alle 10 Patientinnen zeigten klinische Ansprechreaktionen, 8 Frauen eine komplette Reduktion und 2 Frauen eine partielle Reduktion der Bildung von malignem Aszites.

Schließlich wurde mit Removab[®] ein weiterer optimierter trifunktionaler Antikörper entwickelt, der an EpCAM und CD3 und die zugehörige Fc-Region bindet. Es wird postuliert, daß Removab[®] gleichzeitig auf Tumorzellen, Effektor-T-Zellen und Antigen präsentierende Zellen gerichtet ist. Dadurch wird die Aufnahme von Tumorantigenen und eine Antigenpräsentierung von B-Zellen gegenüber T-Zellen möglich. Die Folge ist die direkte Lyse von Tumorzellen und die Induktion der Anti-Tumor-Immunität. In klinischen Phase I / II - Studien wurde Removab[®] bei 23 Frauen mit Ovarialkarzinom und malignem Aszites untersucht (Jaeger et al., 2004). Fünf intraperitoneale Infusionen von Removab[®] in zunehmender Dosierung (5 – 200 µg) führten zu einer drastischen Abnahme der Asziteszellen. Diese guten Ergebnisse bei der Behandlung von malignem Aszites veranlassen zu weiteren kontrollierten randomisierten Untersuchungen.

6.3.1.5. Immunzytokine

Eine effektive Immunantwort und Tumorabwehr benötigt sowohl die Präsentation eines spezifischen tumorassoziierten Antigens als auch eine zytokinabhängige Aktivierung von zytotoxischen T- und NK-Zellen (natural killer cells), die die Lyse von Tumorzellen vermitteln.

Eine systemische oder intraperitoneale Applikation von Zytokinen, wie IL-2, IFN α und IFN β , in Kombination mit einer first- und second-line-Therapie zeigte bisher nur geringe Anti-Tumorwirkungen gegenüber Ovarialkarzinomen (Balkwill et al., 2003).

Bifunktionelle Fusionsproteine aus einem mAb und einem Zytokin bzw. Immunzytokine ermöglichen den gezielten Transport von Zytokinen zu den Tumorzellen und so eine optimierte Zytokintherapie mit reduzierter Toxizität. Bis zum klinischen Einsatz von Immunzytokinen zur Bekämpfung von geringen Tumormengen von Ovarialkarzinomen werden therapeutische Wirkungen zur Zeit an Tumorzelllinien (*in vitro*) und im Tiermodell untersucht. Solche Immunmodulatoren enthalten häufig IL-2, wie der humanisierte Antikörper huKS-IL-2 gegen das Oberflächenantigen Ep-CAM (Connor et al., 2004) und das murine MOV19-IL-2 Fusionsprotein, das gegen den Folatrezeptor gerichtet ist (Melani et al., 1998). Daneben hat man auch andere Zytokine, GM-CSF oder IL-6 mit Antikörpervakzinen fusioniert und untersucht.

7.3.2. Vakzine aus Peptiden oder dendritischen Zellen

Viele Jahre wurden hauptsächlich Antikörper-gestützte Vakzine zur Immuntherapie von Ovarialkarzinomen verwendet, bis neue Erkenntnisse zu dendritischen Zellen und zur Molekularstruktur von tumorassoziierten Antigenen (z.B. CA 125) das Interesse auf Vakzine gerichtet haben, die mit Hilfe von tumorspezifischen Peptiden oder dendritischen Zellen die T-Zell-Immunität induzieren.

Der klinische Einsatz dieser Vakzine befindet sich noch in der Entwicklung und hat trotz einiger ermutigender Ergebnisse bisher nicht zu signifikanten klinischen Verbesserungen geführt.

Alle publizierten klinischen Studien zu dendritischen Zellen sind Phase I / II - Studien und sollten zunächst die klinische Sicherheit der Vakzine nachweisen. Selten wurden klinische Effekte untersucht. Andererseits belegen bisherige Daten, dass Patientinnen trotz fortgeschrittener Malignität nach einer Immunisierung mit dendritischen Zellen in der Lage waren, tumorantigen-spezifische T-Zellen zu entwickeln (Hernando et al., 2002; Pecher et al., 2002; Brossart et al., 2000).

8. **Schlußfolgerungen und Perspektiven**

CA 125 ist aufgrund seiner ausreichend hohen Spezifität und Sensitivität der zur Zeit zuverlässigste und aussagekräftigste Tumormarker in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms und hat sich in der Therapieerfolgskontrolle und Rezidiverkennung etabliert. Die routinemäßige serologische CA 125 Bestimmung in der Verlaufskontrolle von Ovarialkarzinompatientinnen stellt eine wichtige Ergänzung zu klinischen und bildgebenden Untersuchungsmethoden dar. Mittels CA 125 Kriterien kann bei viel mehr Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der Therapieerfolg einer first-line-Chemotherapie in klinischen Studien bewertet werden als mit Hilfe der Standardkriterien (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Rustin et al., 2000). Auch Patientinnen mit initial günstiger Prognose können nach frühzeitigem Rezidivnachweis durch CA 125 von einem frühen Einsatz weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen profitieren.

Es hat sich gezeigt, dass die FDG-PET Rezidive mit einer Genauigkeit von ca. 90 % und 6 Monate vor konventionellen morphologischen Verfahren (CT und MRT) vorher-sagen kann. Welchen klinischen Wert eine kombinierte Untersuchung des CA 125-Spiegels und der relativ kostenintensiven FDG-PET für die Rezidivdiagnose von Frauen mit behandeltem Ovarialkarzinom hat und ob dadurch das Überleben dieser Patientinnen günstig beeinflußt wird, müssen zukünftige klinische Studien zeigen.

In den letzten Jahren hat auch der prognostische Stellenwert von CA 125 zugenommen. Die Vorhersage der Langzeitprognose von individuellen Hochrisikopatientinnen mittels der postoperativen CA 125 Kinetik ist wenigstens in den ersten 12 Monaten nach Primärtherapie abgesichert (Peters-Engl et al., 1999). Wenn die postoperative Tumormarkerkinetik neben etablierten Prognosefaktoren (Tumorstadium, Allgemeinzustand, postoperativer Tumorrest) als zusätzliches Kriterium in die postoperative Therapieentscheidung mit einbezogen wird, kann CA 125 bei Patientinnen mit Frührezidiven zu einer individualisierten postoperativen Behandlung beitragen, die aufgrund der apparativen Diagnostik und klinischer Prognosefaktoren nicht möglich wäre.

Insbesondere kann man diesen Frauen die Nebenwirkungen einer ineffizienten Chemotherapie ersparen und sich auf die psychologische Betreuung in der Nachsorge konzentrieren .

Große Hoffnungen hat man auf einen möglichen Einsatz von CA 125 zum generellen Screening asymptomatischer Patientinnen über 45 Jahre gesetzt, um Ovarialkarzinome auf nicht-invasive Weise in einem frühen Stadium zu erkennen und die Prognose von betroffenen Frauen deutlich zu verbessern. Es hat sich jedoch gezeigt, daß weder die CA 125 Bestimmung in Kombination mit der Vaginalsonographie, noch die CA 125 Kinetik wegen der hohen Kosten bei nur geringer Effektivität eine sinnvolle Methode zum generellen Screening darstellt. In einer größeren Fallstudie und Langzeitstudie soll eine CA 125 Bestimmung in Kombination mit der Vaginalsonographie als Screeningtechnik über 7 Jahre bewertet werden (Menon und Jacobs, 2002), um möglicherweise Vorteile im Überleben der Screeninggruppe und einen günstigen Einfluß auf die Mortalität nachzuweisen.

In den letzten Jahren wurden mehr als 30 neue, für Ovarialkarzinome relevante, Tumormarker identifiziert, deren klinischer Nutzen beim Screening teilweise noch nachzuweisen ist. Eine Kombination von CA 125 mit komplementären Markern, die Ovarialkarzinome bei normalem CA 125 Serumwert detektieren, kann zwar die Empfindlichkeit des Screenings erhöhen. Jedoch konnte auch die gleichzeitige Bestimmung von CA 125 und weiteren Tumormarkern die Spezifität des Screenings auf Kosten einer eingeschränkten Sensitivität erhöhen.

Insgesamt gesehen existiert heute keine effektive Screeningtechnik für Ovarialkarzinome. Ein Grund dafür kann sein, daß keine prämaligen Läsionen oder zellulären Veränderungen bekannt sind (Modugno et al., 2003). Im Gegensatz dazu wird beim Zervixkarzinom der Abstrich verwendet, um prämalige zelluläre Veränderungen zu identifizieren. Deshalb kann ein besseres Verständnis der Pathogenese des Ovarialkarzinoms zur Entwicklung neuer effektiver Screeningmethoden beitragen.

Inwieweit orale Kontrazeptiva bei Risikopatientinnen mit BRCA1- und BRCA2-Mutationen das Risiko für Ovarialkarzinome reduzieren, ist unklar. Da die Einnahme oraler Kontrazeptiva insbesondere im frühen Alter oder für mehr als 5 Jahre das Risiko für Brustkrebs bei BRCA1-Mutationsträgerinnen erhöht (Ursin et al., 1997; Narod et al., 2002), kann es zum Schutz vor Ovarialkarzinomen nicht empfohlen werden. Es hat sich auch gezeigt, dass eine bilaterale Oophorektomie die Inzidenz des Ovarialkarzinoms reduziert (Kauff et al., 2002; Rebbeck et al., 2002), obwohl damit einige Nachteile verbunden sind, z.B. das Ende der Reproduktion, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Osteoporose und ein Einfluß auf die Lebensqualität.

Mit prophylaktischen Vakzinen gegen humane Papilloma-Viren (HPV) ist kürzlich ein entscheidender Fortschritt im Kampf gegen das Zervixkarzinom gelungen (Monsonogo, 2006). Von einer Impfung können vor allem junge Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr profitieren. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß ein Impfstoff gegen das Ovarialkarzinom entwickelt wird, da nach bisherigen Kenntnissen keine Infektion ursächlich an der Entstehung dieses Malignoms beteiligt ist.

Große Hoffnungen setzt man heute darauf, das Langzeitüberleben beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom durch neue Behandlungsmethoden deutlich zu verbessern. Viele frühere Studien verwendeten murine monoklonale Anti-CA 125 Antikörper (Oregovomab, Abagovomab) zur Immuntherapie von Ovarialkarzinomen, d.h. zur Bekämpfung von Mikrometastasen und geringen Tumormengen nach Primärresektion und Primärchemotherapie (Reinartz und Wagner, 2004b; Cannon et al., 2004; Kirby et al., 2002). Eine entsprechende Immunmodulation induzierte bei den meisten Frauen mit Ovarialkarzinom bevorzugt eine humorale Immunität (HAMA und antiidiotypische Antikörper Ab2 und Ab3), während tumorspezifische T-Zellen im peripheren Blut behandelter Patientinnen in vergleichsweise niedriger Konzentration auftraten. In unabhängigen klinischen Studien mit Antikörper-gestützten Immuntherapien (Oregovomab, Abagovomab) zeigte sich eine Korrelation zwischen humoraler Immunität und dem Überleben von Frauen mit Ovarialkarzinom.

Aufgrund dieser Daten kann eine spezifische Antikörperreaktion auf bisher undefinierte potentiell relevante immunologische Prozesse hinweisen, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

Da T-Lymphozyten als wichtige Mediatoren einer Antitumorwirkung angesehen werden und zelluläre Immuninterventionen bevorzugt eine T-Zell-Immunität induzieren können, verspricht man sich von neu entwickelten Impfstoffen aus CA 125 und tumorspezifischen Peptiden entscheidende Antitumorwirkungen. Der klinische Einsatz dieser Vakzine befindet sich noch in der Entwicklung.

Zur Zeit ist ein allgemeiner Trend in Bezug auf Immuntherapien von einem Einkomponenten hin zu einem Multi-Antigen-Impfstoff festzustellen. Zukünftige Anstrengungen werden sich darauf konzentrieren, bessere Zielantigene zu identifizieren, die mit einer größeren Population von Tumorzellen kreuzreagieren und die Kenntnisse zu den Wechselwirkungen zwischen humoraler und zellulärer Antitumorimmunität zu verbessern.

9. Zusammenfassung

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist das fünfthäufigste Malignom bei postmenopausalen Frauen in Deutschland und in Relation zur Inzidenz häufigste gynäkologische Krebs-todesursache. Diese schlechte Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate für alle Stadien zwischen 30 und 40 % (Pfisterer et al., 2002) ist auf verschiedene Probleme bei der Diagnose und Therapie des Ovarialkarzinoms zurückzuführen:

Fehlende Frühsymptome und eine späte klinische Manifestation, sowie fehlende nicht-invasive Screeningmethoden bedingen eine späte Diagnose der meisten Fälle (70 – 75 %) in bereits fortgeschrittenen Stadien (FIGO III oder IV) mit geringen Heilungsraten unter 30 %.

Etablierte Prognosefaktoren (Tumorstadium, initialer Tumorrest und Tumorgrading) werden als nicht sehr zuverlässig betrachtet und nur begrenzt in die Therapieentscheidung miteinbezogen.

Nach möglichst radikaler Primäroperation und anschließender Primärchemotherapie (Carboplatin /Paclitaxel) treten bei 55 % aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom früher oder später Rezidive auf. Für Rezidive ist allgemein keine Heilung möglich. Insbesondere beim platinrefraktären Frührezidiv ist eine second-line-Chemotherapie problematisch.

Mit dem tumorassoziierten Antigen CA 125 existiert seit 25 Jahren ein intensiv untersuchter Tumormarker, der sich besonders in der Nachsorge und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms etablieren konnte und eine wichtige Ergänzung zu klinischen und apparativen Untersuchungsmethoden darstellt. CA 125 wurde 1981 von Bast, Knapp und Mitarbeitern im Zusammenhang mit der Induktion des murinen monoklonalen Antikörpers (mAb) OC 125 in Mäusen nach Immunisierung mit Zelllinien von Ovarialkarzinomen entdeckt. Die gleichen Autoren charakterisierten 1983 das CA 125 Antigen mittels eines Radioimmunoassays, der OC 125 sowohl zur Bindung als auch zur Messung von CA 125 verwendete, als neuen Serumtumormarker für das Ovarialkarzinom.

Die heute kommerziell verfügbaren Tumormarkerbestimmungen zeichnen sich durch Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit aus, sind mit einem verhältnismäßig geringen technischen Aufwand verbunden und nicht teuer.

Erst 20 Jahre nach seiner Entdeckung wurde die Molekularstruktur von CA 125 aufgeklärt (Yin et Lloyd, 2001; O'Brien et al., 2001). Danach stellt CA 125 ein riesiges Mucin-ähnliches Glykoprotein dar. In dieser Struktur fällt besonders die außergewöhnlich große extrazelluläre Domäne mit sich wiederholenden Strukturen (Epitopen für M11- und OC 125-Antikörper) und ein hochglykosylierter Aminoterminus auf. Neue Daten weisen auf eine funktionelle Verbindung zwischen CA 125 und einem β -Galaktosid bindenden Lektin der extrazellulären Matrix (Galektin-1) hin, das an der Regulation der Zelladhäsion, Apoptose sowie Zellproliferation und Tumorprogression beteiligt ist. Die CA 125 abhängige Expression von Galektin-1 auf der Oberfläche von Tumorzellen könnte bei der Abwehr von ovarialen tumorspezifischen T-Zellen eine Rolle spielen.

Veränderungen des Serumspiegels von CA 125 sind aufgrund zahlreicher Studien mit dem klinischen Verlauf von 80 % der gesicherten epithelialen Ovarialkarzinome (seröse, nicht-muzinöse) gut korreliert. Eine Interpretation der CA 125-Befunde setzt Kenntnisse über ihren Referenzbereich und ihre Kinetik voraus. Rustin et al. definierten (1996a) CA 125 Kriterien für das Ansprechen auf eine Primärchemotherapie, mit deren Hilfe bei viel mehr Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der Therapieerfolg in klinischen Studien bewertet werden kann als mit Hilfe von Standardkriterien (World Health Organisation (WHO), Gynaecology Oncology Group (GOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und RECIST). Danach zeigt eine 50 %ige und 75 %ige Abnahme der CA 125-Serumwerte, die über 3-4 fortlaufende Proben gemessen und für mindestens 28 Tage aufrechterhalten wird, eine 50 %ige und 75 %ige Ansprechrate auf eine first-line-Chemotherapie zuverlässig an. Im Gegensatz dazu wird eine Zunahme der CA 125 Serumkonzentration bis über die obere normale Referenzgrenze von 35 U/ml und eine bestätigte Verdoppelung des oberen Referenzwertes oder des CA 125 Nadirs (tiefsten Werts) als klarer Hinweis auf eine Tumorprogression definiert (Rustin et al., 2001).

Der klinische Nutzen regelmäßiger Tumormarkerbestimmungen in der Nachsorge und einer frühzeitigen Rezidivdiagnose, d.h. der Einfluß auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben, wird zur Zeit in einer Multicenter-Studie untersucht.

Der Tumormarker kann in nicht-invasiver Weise entweder einen Therapieerfolg anzeigen und die Fortsetzung der laufenden Behandlung unterstützen oder bei Tumorprogression die Entscheidung zu einer Therapieumstellung erleichtern. Bei Tumoren mit primärer Progression ohne effektive Therapiemöglichkeiten erscheinen routinemäßige Markerbestimmungen nicht gerechtfertigt, obwohl sie die Zahl der ohnehin umstrittenen second-look-Operationen reduzieren, jedoch in Ausnahmefällen nicht ersetzen. Bei Patientinnen mit initial günstiger Prognose kann eine Tumormarkererhöhung nach Jahren der Tumorfreiheit ein Rezidiv im Mittel 3 – 4 Monate vor einer klinischen Sicherung durch apparative Diagnostik anzeigen und zu einem früheren Therapiebeginn beitragen.

Andere potentielle Anwendungen von CA 125 sind wegen ungenügender Daten bis heute nicht abgesichert. In der Vergangenheit suchte man nach effektiven nicht-invasiven Screeningmethoden, um Ovarialkarzinome bereits in frühen Stadien I zu erkennen und so die Prognose der betroffenen Frauen deutlich zu verbessern. Zum generellen Screening bei asymptomatischen Frauen über 45 Jahre ist weder eine CA 125 Bestimmung in Kombination mit der Vaginalsonographie noch eine CA 125-Kinetik wegen der hohen Kosten bei nur geringer Effektivität brauchbar. Nur bei Frauen der High-risk-Gruppe mit positiver Familienanamnese und / oder BRCA1- und BRCA2-Mutationen werden mindestens jährliche Tumormarkerkontrollen empfohlen.

Im Zusammenhang mit epithelialen Ovarialkarzinomen wurden in den letzten Jahren mehr als 30 neue Tumormarker identifiziert, deren klinischer Nutzen beim Screening teilweise noch nicht nachgewiesen wurde. Man hat eine höhere Empfindlichkeit des Screenings durch die Kombination von CA 125 mit komplementären Markern erreicht, die Ovarialkarzinome bei normalem CA 125 Serumwert detektierten (M-CSF und OVX-1). Jedoch konnte auch die gleichzeitige Bestimmung von CA 125 und weiteren Tumormarkern die Spezifität des Screenings auf Kosten einer eingeschränkten Sensitivität erhöhen.

Der Einsatz von CA 125 zur Prognoseabschätzung gewinnt zunehmend an Bedeutung. Bisherige Aussagen zur prognostischen Bedeutung des prä- bzw. postoperativen Tumormarkerwerts sind widersprüchlich. Aufgrund einer Studie gelingt es jedoch, Hochrisikogruppen des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, d.h. Patientinnen mit schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie, wenigstens in den ersten 12 Monaten nach Primärtherapie über die CA 125-Regression zu identifizieren. So kann die postoperative CA 125-Kinetik als unabhängiger Prognosefaktor neben etablierten Prognosefaktoren (Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Allgemeinzustand) in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden. Vor allem können Patientinnen mit Frührezidiven und zusätzlich negativen Prognosefaktoren die Nebenwirkungen einer ineffizienten Chemotherapie erspart werden.

Immuntherapeutische Interventionen gegen fortgeschrittene CA 125 positive Ovarialkarzinome eröffnen die Möglichkeit zur Bekämpfung von Mikrometastasen und geringen Tumormengen nach Primärresektion und Primärchemotherapie. Viele frühere Immuntherapien verwendeten gegen CA 125 gerichtete mAb oder Antikörperderivate. Eine Immunisierung mit dem murinen mAb Oregovomab oder B43.13 führte hauptsächlich zur Induktion einer humoralen Immunität (HAMA und antiidiotypische Antikörper (Ab₂)), die mit dem Gesamtüberleben der Frauen mit Ovarialkarzinom korreliert war. Eine vielversprechende Immuntherapie verwendet den murinen antiidiotypischen Antikörper Abagovomab (Ab₂), der ein kritisches Epitop von CA 125 imitiert und nachweislich eine humorale und zelluläre Immunität gegen CA 125 induziert.

Neu entwickelte Vakzine aus CA 125 und tumorspezifischen Peptiden und dendritischen Zellen induzieren bevorzugt T-Lymphozyten, die bei der Kontrolle des Tumorstadiums neben B-Lymphozyten eine noch wichtigere Rolle spielen. Deshalb erwartet man von diesen Immuninterventionen entscheidende Antitumorwirkungen. Jedoch haben sie trotz einiger ermutigender Ergebnisse bisher nicht zu signifikanten Verbesserungen der Langzeitprognose betroffener Frauen geführt.

Abstract (Summary)

Epithelial ovarian carcinomas are the fifth most-common malignancy in postmenopausal women in Germany, but in relation to their rate of occurrence the most frequent gynecologic cause of cancer-related deaths. The poor prognosis with a 5-year survival rate between 30 and 40% for all stages (see *Pfisterer, et al.*, 2002) is related to various problems in diagnosis and therapy of ovarian carcinomas.

Insufficient early symptoms, late clinical manifestation, and the lack of non-invasive screening methods lead in most cases (70% - 75%) to a late diagnosis in already advanced stages (*FIGO* III or IV), with low curative rates (under 30%).

Established prognosis factors (tumor condition, initial remaining tumor, and tumor grading) are seen as not very reliable, and are thus included only to a limited extent in therapy decisions.

Following a primary operation (as radical as possible) and subsequent primary chemotherapy (carboplatinum /paclitaxel), 55% of all patients with ovarian carcinomas experience a relapse sooner or later. In case of relapse a cure is not generally possible. A second-line chemotherapy is especially problematic for platinum-resistant early relapses.

The tumor-related antigen CA 125 is a tumor marker that has been intensively researched for 25 years, which in particular has established itself for follow-ups and monitoring the development of ovarian carcinomas, forming an important supplement to clinical and physical research methods. CA 125 was discovered in 1981 by *Bast, Knapp, and colleagues* in connection with the induction of murine monoclonal antibodies (mAb) OC 125 in mice, after immunization with cell lines from ovarian carcinomas. In 1983, these same authors characterized the antigen CA 125 as a new serum tumor marker for ovarian carcinomas using a radioactive immune assay, which used OC 125 both to bind as well as to measure the CA 125.

The currently available commercial tumor marker determinations are characterized by standardization and reproducibility, requiring a relatively low level of technical effort, and are inexpensive.

The molecular structure of CA 125 was established only after 20 years had passed since its discovery (*Yin et Lloyd*, 2001; *O'Brien et al.*, 2001). This demonstrated CA 125 to be a gigantic mucin-like glyco-protein. Particularly of note within this structure are the extraordinarily large extra-cellular regions with repeating structures (epitopes for M11 and OC 125 antibodies) and a highly glycolized terminal amino group. New data point to a functional connection between CA 125 and β -galactoside-binding lectins within the extra-cellular matrix (galectine-1), which participates in regulating cell adhesion, apoptosis and cell proliferation, and progression of the tumor. The CA 125 dependent emission of galectine-1 on the surfaces of tumor cells can play a role in the defense of ovarian tumor-specific T-cells.

According to many studies, alterations in the serum levels of CA 125 are well correlated with clinical development of 80% of discovered epithelial ovarian carcinomas (serous, non-mucinous). An interpretation of CA 125 diagnoses requires knowledge about its reference levels and dynamic behavior. Criteria relating to CA 125 for responses to a primary chemotherapy are defined in *Rustin, et al.* (1996a), with which the therapeutic success for many more women with advanced ovarian carcinomas may be evaluated in

clinical studies, compared to the use of standard criteria (World Health Organization (WHO), Gynecology Oncology Group (GOG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), and RECIST). According to this, 50% and 75% reductions of the CA 125 serum levels that are measured over 3 to 4 successive samples and are maintained for at least 28 days are reliable indications of 50% and 75% response rates to a first-line chemotherapy. In contrast, an increase of the serum concentration of CA 125 over the normal upper reference limit of 35 U/ml, and a confirmed doubling of the upper reference value, or of the CA 125 minimum (lowest value) is defined as a clear indicator of tumor progression (*Rustin, et al., 2001*).

Clinical use of periodic tumor marker determinations in follow-up care and early diagnosis of relapses is currently being researched in a multiple-center study, for its influence on overall survival rates and progression-free survival.

In a non-invasive manner, tumor markers can indicate either a successful therapy and support the continuation of the current treatment, or facilitate a decision to alter therapies in case of tumor progression. Routine determination of tumor markers does not appear justified for tumors with primary progression and no options for effective therapy, although it reduces the number of contested second-look operations, it cannot replace them in exceptional cases. For female patients with initially favorable prognoses, a tumor marker increase after years of tumor free existence can indicate a relapse an average of 3 to 4 months before a clinical determination using physical diagnostics, thus contributing to an earlier recommencement of therapy.

Due to insufficient data, other potential applications of CA 125 have not yet been established. In the past, effective non-invasive screening methods have been searched for, in order to recognize ovarian carcinomas early within stage I, and thus to significantly improve the prognosis for the affected women. Because of the high costs and limited effectiveness, neither a CA 125 [static] determination in combination with a vaginal sonogram, nor a CA 125 dynamic picture are usable for general screenings for non-symptomatic women over 45 years old. Tumor marker checks at least once annually are recommended only for women in the high-risk group with a positive family anamnesis and/or BRCA1 and BRCA2 mutations.

In past years, more than 30 new tumor markers have been identified in connection with epithelial ovarian carcinomas, for which the clinical use for screenings has not yet been established in all cases. An improved sensitivity for screenings has been achieved through a combination of CA 125 with complementary markers, which detect ovarian carcinomas despite normal CA 125 serum levels (M-CSF and OVX-1). Nevertheless, the simultaneous determination of CA 125 and additional tumor markers could also increase the specificity of screenings, at the cost of a limitation in sensitivity.

10. Literaturverzeichnis

- 1) Adams M., A'Hern R.P., Calvert A.H., Carmichael J., Clark P.H., Coleman R.E., Earl H.M., Gallagher C.J., Ganesan T.S., Gore M.E., Graham J.D. Harper P.G., Jayson G.C., Kaye S.B., Ledermann J.A., Osborne R.J., Perren T.J., Poole C.J., Radford J.A., Rustin G.J., Slevin M.L., Smyth J.F., Thomas H., Wilkinson P.M.: "Chemotherapy for ovarian cancer – a consensus statement on standard practice." *Br J Cancer* 78: 1404-1406; 1998
- 2) Baltwill F., Schlom J., Berek J., Epenetos A., Bookman M., Freedman R. et al.: "Immunological therapeutics for ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 88: 110-113; 2003
- 3) Bast R.C., Feeny M., Lazarus H., Nadler L.M., Colvin R.B. und Knapp R.C.: "Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma." *J Clin Invest* 68: 1331-1337; 1981
- 4) Bast R.C., Klug T.L., St.John E., Jenison E., Niloff J.M., Lazarus H., Berkowitz R.S., Laevitt T., Griffiths C.T., Parker L., Zurawski V.r. und Knapp R.C.: "CA 125: The past and the future." *Int J Biol Markers* 13: 179-187; 1998
- 7) Bast R.C., Urban N., Shridhar V. et al.: "Early detection of ovarian cancer: promise and reality." *Cancer Treat Res* 107: 61-97, 2002
- 8) Bast R.C., Badgwell D., Lu Z., Marquez R., Rosen D., Liu J., Baggerly K.A., Atkinson E.N., Skates S., Zhang Z., Lokshin A., Menon U., Jacobs I. und Lu K.: "New tumor markers: CA 125 and beyond." *Int J Gynecol Cancer* 15 Suppl 3: 274-281; 2005
- 9) Bell R., Petticrew M., Sheldon T.: "The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review." *Br J Obstet Gynecol* 105: 1136-1147; 1998
- 10) Benedetti Panici P., Greggi S., Amoroso M. et al.: "A combination of platinum and tamoxifen in advanced ovarian cancer failing platinum-based chemotherapy: results of a Phase II study." *Int J Gynecol Cancer* 11: 438-444; 2001

- 11) Berek J.S. und Bast R.C.: "Ovarian cancer screening: The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection." *Cancer* 76(10 Suppl): 2092-2096; 1995
- 12) Berek J.S., Schultes B.C., Nicodemus C.F.: "Biologic and immunologic therapies for ovarian cancer." *J Clin Oncol* 21(Suppl): 168s-174s; 2003
- 13) Berek J.S., Taylor P.T., Gordon A., Cunningham M.J., Finkler N., Orr J et al.: "Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer." *J Clin Oncol* 22: 3507-3516; 2004
- 14) Berkowitz R.S.: "CA 125 measurement in epithelial ovarian cancer: A 10-year anniversary of clinical investigation." *Gynecol Oncol* 49: 1; 1993
- 15) Brewer M.A., Johnson K., Follen M., Gershenson D., Bast R. Jr.: "Prevention of ovarian cancer: intraepithelial neoplasia." *Clin Cancer Res.*9: 20-30; 2003
- 16) Bridgewater J.A., Nelstrop A.E., Rustin G.J., Gore M.E., McGuire W.P. und Hoskins W.J.: "Comparison of standard and CA 125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel." *J Clin Oncol* 17: 501-508; 1999
- 17) Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J.: "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis." *J Clin Oncol* 20: 1248-1259; 2002
- 18) Brossart P., Wirths S., Stuhler G., Reichardt V.L., Kanz L., Brugger W.: "Induction of cytotoxic T lymphocyte responses in vivo after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells." *Blood* 90: 1594-1599; 2000
- 19) Cane P., Azen C., Lopez E., Platt L.D. und Karlan B.Y.: "Tumor marker trends in asymptomatic women at risk for ovarian cancer: relevance for ovarian cancer screening." *Gynecol Oncol* 57: 240-245; 1995

- 20) Cannon M.J., Santin A.D. und O'Brien T.J.: "Immunological treatment of ovarian cancer." *Curr Opin Obstet Gynecol* 16: 87-92; 2004 Review
- 21) Cerny J. und Hiernaux J.: "Concept of idiotypic network: description and functions." In: J. Cerny and J. Hiernaux (eds.), *Idiotypic Network and Diseases*, pp. 12-30. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1990
- 22) Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V., Hoskins W.J.: "The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma." *Gynecol Oncol* 77: 227-231; 2000
- 23) Connor J.P., Felder M., Hank J., Harter J., Gan J., Gillies S.D. et al.: "Ex vivo evaluation of anti-EpCAM immunocytokine huKS-IL-2 in ovarian cancer." *J Immunother* 27: 211-219; 2004
- 24) Cooper B.C., Sood A.K., Davis C.S., Ritchie J.M., Sorosky J.I., Anderson B. und Buller R.E.: "Preoperative CA 125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer." *Obstet Gynecol* 100: 59-64; 2002
- 25) Cramer D.W., Welch W.R.: "Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis." *J Natl Cancer Inst* 71: 717-721; 1983
- 26) Crump C., McIntosh M.W., Urban N., Anderson G. und Karlan B.Y.: "Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 9: 1107-1111; 2000
- 27) Davelaar E.M., Bonfrer J.M.G., Verstraeten R.A., ten Bokkel Huinink W.W. und Kenemans P.: "CA 125 A valid marker in ovarian carcinoma patients treated with paclitaxel." *Cancer* 78: 118-127; 1996
- 28) Diamondis E.P., Yousef G.M., Soosaipillai A.R. und Bunting P.: "Human kallikrein 6 (enzyme/protease M/neurosin): A new serum biomarker of ovarian carcinoma." *Clin Biochem* 33: 579-583; 2000

- 29) Dietl J.:“ Aktuelle Aspekte des Ovarialkarzinoms.“Geburtsh Frauenheilk 56: 331; 1996
- 30) Dnistrian A.M. und Schwartz M.K.:“Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in cancer patients.“ Clin Chem 27: 1737-1739;1981
- 31) Du Bois A., Pfisterer J., Kellermann L.: “Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland.“ Gynäkologe 34: 1029-1040; 2001
- 32) Du Bois A., Lück H.J., Meier W., Adams H.P., Möbus V., Costa S., Bauknecht T., Richter B., Warm M., Schröder W., Olbricht S., Nitz U., Jackisch C., Emons G., Wagner U., Kuhn W., Pfisterer J.:“A randomized clinical trial of Cisplatin / Paclitaxel versus Carboplatin/Paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer.“ J Natl Cancer Inst 95: 1320-1329; 2003
- 33) Duffy M.J.: “Clinical uses of tumor markers: a critical review.“ Crit Rev Clin Lab Sciences 38(3): 225-262; 2001
- 34) EGTM (European Group on Tumour Markers):“Consensus Recommendations.“ Anticancer Research 19: 2785-2820; 1999 (<http://egtm.web.med.uni-muenchen.de>)
- 35) Einhorn N., Sjövall K., Knapp R.C. et al.:“ Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer.“ Obstet Gynecol 80: 14; 1992
- 36) Eisenkop S.M., Friedman R.L., Wang H.J.: “Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study.“ Gynecol Oncol 69: 103-108; 1998
- 37) Eisenkop S.M., Friedman R.L., Spirtos N.M.:“The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma.“ Cancer 88: 144-153; 2000

- 38) Engel J., Schubert-Fritzsche G.: "Epidemiologie" in Kuhn: "Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge", Tumorzentrum München, S. 1-9, 2001
- 39) Epenetos A.A., Hird V., Lambert H., Mason P., Coulter C.: "Long term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy." *Int J Gynecol Cancer* 10: 44-46; 2000
- 40) Farias-Eisner R., Kim Y.B., Berek J.S.: "Surgical management of ovarian cancer." *Semin Surg Oncol* 10: 268-275; 1994
- 41) Fathalla M.F.: "Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia." *Lancet* 2: 163; 1971
- 42) Fayers P.M., Rustin G., Wood R., Nelstrop A., Leonard R.C.F., Wilkinson P., Cruickshank D., McAllister E.J., Redman C.W.E., Parker D., Scott I.V., Slevin M.L. und Roulston J.E.: "The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer." *Int J Gynecol Cancer* 3: 285-292; 1993
- 43) Fendrick J.L., Konishi I., Geary S.M., Parmley T.H., Quirk J.G. und O'Brien T.J.: "CA 125 phosphorylation is associated with its secretion from the WISH human amnion cell line." *Tumor Biol* 18: 278-289; 1997
- 44) Fishman D.A., Bozorgi K.: "The scientific basis of early detection of epithelial ovarian cancer early detection program (NOCEDP)." in: Stack M.S., Fishman D.A. editors. *Ovarian cancer*. Boston, M.A.: Kluwer Academic Publishers; p.3-28; 2002
- 45) Fleischer M., Dnistrian A.M., Sturgeon C.M., Lamerz R., Wittliff J.L.: "Practice Guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic." AACC Press, In: Diamandis E.P., Fritsch H.A., Lilja H., Chan D.W., Schwartz M.K., editors. *Tumor Markers – Physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. p.33-63; 2002

- 46) Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D.E. & Breast Cancer Linkage Consortium: "Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers." *Lancet* 343: 692-695; 1994
- 47) Gaducci A., Landoni F., Maggino T., Sartori E., Zola P., Ferdeghini M., Parma G. und Cristofani R.: "Serum CA 125 assay at the time of relapse has no prognostic relevance in patients undergoing chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multicenter Italian study." *Int J Gynecol Cancer* 7: 78-83; 1997
- 48) Gebauer G., Maul H., Baier P., Sohn C., Jäger W. und Fehm T.N.: "Stellenwert von CA 125 und gynäkologischer Untersuchung zur Diagnose von Ovarialkarzinomrezidiven." *Zentralbl. Gynakol* 127; 2005
- 49) Gordon A.N., Schultes B.C., Gallion H., Edwards R., Whiteside T.L., Cermak J.M. und Nicodemus C.F.: "CA 125- and tumor-specific T-cell responses correlate with prolonged survival in oregovomab-treated recurrent ovarian cancer patients." *Gynecol Oncol* 94: 340-351; 2004
- 50) 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* 71: 948-951; 1997
- 51) Guppy A.E. und Rustin G.J.S.: "CA 125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer?." *Oncologist* 7: 437-443; 2002
- 52) Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A., Willett W.C., Stampfer M.J., Rosner B., Hennekens C.H., Speizer F.E.: "Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study." *JAMA* 270: 2813-2818; 1993
- 53) Hardardottir H., Parmley T., Quirk J., Sanders M., Miller F. und O'Brien T.: "Distribution of CA 125 in embryonic tissue and adult derivatives of the fetal periderm." *Am J Obstet Gynecol.* 163: 1925-1931; 1990

- 54) Harter P., Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Gropp M., Huober J., Fink D., Schroder W., Münstedt K., Schmalfeldt B., Emons G., Pfisterer J., Wollschläger K., Meerpohl H.G., Breitbach G.P., Tanner B., Sehouli J., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom AGO-OVAR: "Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial." *Ann Surg Oncol* 13(12): 1702-1710; 2006
- 55) Herberman R.B.: "Uses and limitations of tumor markers." In: Fishman W.H.(ed) *Oncodevelopmental markers, biologic, diagnostic and monitoring aspects*. Academic Press, New York, 1983
- 56) Hernando J.J., Park T.W., Kübler K., Offergeld R., Schlebusch H., Bauknecht T.: "Vaccination with autologous tumour antigen-pulsed dendritic cells in advanced gynaecological malignancies: clinical and immunological evaluation of a phase I trial." *Cancer Immunol Immunother* 51: 45-52; 2002
- 57) Hertel A., Baum R.P. Auerbach B., Herrmann A., Hör G.: "Klinische Relevanz humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) in der Immunszintigraphie." *Nucl Med* 29: 221; 1990
- 58) Hertel A., Baum R.P., Chatal J.F., Möbus V., Donnerstag B., Oltrogge J., Schnürch H.-G., Kreienberg R., Bender H.G. und Hör G.: "Perspektiven der Immunszintigraphie mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern in der Rezidivdiagnostik des Ovarialkarzinoms." In: *Tumorimmunologie in der Gynäkologie*. U.Koldovsky, R. Kreienberg (Hrsg.) Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien New York: 97-107; 1994
- 59) Hogdall E.V., Hogdall C.K., Kjaer S.K., Xu F., Yu Y., Bast R.C., Blaakaer J. und Jacobs I.J.: "OVX1 radioimmunoassay results are dependent on the method of sample collection and storage." *Clin Chem* 45: 692-694; 1999
- 60) Holschneider C.H., Berek J.S.: "Ovarian Cancer: Epidemiology, Biology and Prognostic Factors." *Seminars in Surgical Oncology* 19: 3-10; 2000

- 61) Horn I.C., Fricke K., Krugmann J.: „Histologische Klassifikation und morphologische Prognosefaktoren bei malignen Ovarialtumoren“, Zentralblatt für Gynäkologie 117: 335-345; 1995
- 62) Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F., Homesley H.D., Creasman W.T., Berman M., Ball H., Berek J.S.:“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 170: 974-980; 1994
- 63) Irwin K.L., Weiss N.S., Lee N.C., Peterson H.B.: „Tubal sterilization, hysterectomy and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer.“ Am J Epidemiol 134: 362-369; 1991
- 64) Jacobs I., Bast R.C.:“The CA 125 tumor-associated antigen: a review of the literature.“ Hum Reprod 4: 1-12; 1989
- 65) Jacobs I., Davies A.P., Bridges J, Stabile I., Fay T., Lower A, Grudzinkas J.G. und Oram D.: „Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography.“ BMJ 306: 1030-1032; 1993
- 66) Jacobs I.J., Skates S., Davies A.P., Woolas R.P., Jeyerajah A., Weidemann P., Sibley K., Oram D.H.:“ Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study.“ BMJ 313: 1355-1358; 1996
- 67) Jacobs I.J., Skates S.J., MacDonald N., Menon U., Rosenthal A.N., Davies A.P., Woolas R., Jeyarajah A.J., Sibley K., Lowe D.G. und Oram D.H.: “Screening for ovarian cancer: a pilot randomised study.“ Lancet 353: 1207-1210; 1999
- 68) Jacobs I.J. und Menon U.:“ Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer.“ Mol Cell Proteomics 3: 355-366; 2004
- 69) Jaeger M., Stroehlein A., Schoberth A., Burges A., Heiss M.M., Lindhofer H.:“ Immunotherapy with the trifunctional antibody removab leads to significant elimination of tumor cells from malignant ascites in ovarian cancer: results of a phase I / II study.“ J Clin Oncol 22: 2504-2510; 2004

- 70) Jerne N.K.:“ Towards a network theory of the immune system.“ *Ann Immunol (Paris)*, 125: 373-389; 1974
- 71) Kalofonos H.P., Karamouzis M.V., Epenetos A.A.:“Radioimmunosintigraphy in patients with ovarian cancer.“ *Acta Oncol* 40: 549-557; 2001
- 72) Karlan B.Y., Raffel L.J., Crvenkovic G., Smrt C., Chen M.D., Lopez E., Walla C.A., Garber C., Cane P. und Sarti D.A.:“A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results.“ *Am J Obstet Gynecol* 169: 494-501; 1993
- 73) Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E., Scheuer L., Hensley M., Hudis C.A., Ellis N.A., Boyd J., Borgen P.I., Barakat R.R., Norton L., Castiel M., Nafa K., Offit K.:“Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.“ *N Engl J Med* 346: 1609-1615; 2002
- 74) Kenemans P., Verstraeten A.A., van Kamp G.J., von Mensdorff-Pouilly S.:“ The second generation CA 125 assays.“ *Ann Med* 27: 107-113; 1995
- 75) Kim J.H., Skates S.J., Uede T., Wong K.K., Schorge J.O., Feltmate C.M., Berkowitz R.S., Cramer D.W. und Mok S.C.:“Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer.“ *J Am Med Assoc* 287: 1671-1679; 2002
- 76) Kirby T.O., Huh W. und Alvarez R.: “Immunotherapy of ovarian cancer.“ *Expert Opin Biol Ther* 2(4): 409-417; 2002 Review
- 77) Knauf S., Anderson D.J., Knapp R.C. und Bast R.C.:“ A study of the NB/70K and CA 125 monoclonal antibody radioimmunoassays for measuring serum antigen levels in ovarian cancer patients.“ *Am J Obstet Gynecol* 152: 911-913; 1985
- 78) Kreienberg R., Melchior F.:“Tumormarkerbefunde – realistisch eingeschätzt.“ *Klinikerarzt* 16: 152; 1987

- 79) Kreienberg R.: "Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms", *Der Onkologe* 4, S. 1123-1130, 1998
- 80) Kristensen G.B., Trope C.: "Epithelial ovarian carcinoma". *Lancet* 349: 113-117; 1997
- 81) Kubik-Huch R.A., Dorffler W., von Schulthess G.K., Marincek B., Kochli O.R., Seifert B. et al.: "Value of ¹⁸F-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma." *Eur Radiol* 10: 761-767; 2000
- 82) Kuhn W., du Bois A., Pfisterer J.: "Operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms." *Der Gynäkologe* 34: 1050-1057; 2001
- 83) Lahdenne P., Pitkanen S., Rajantie J., Kuusela P., Siimes M.A., Lanning M. und Heikinheimo M.: "Tumor markers CA 125 and CA 19-9 in cord blood and during infancy: developmental changes and use in pediatric germ cell tumors." *Pediatr Res* 38(5): 797-801; 1995
- 84) Lahdenne P. und Heikinheimo M.: "Clinical use of tumor markers in childhood malignancies." *Ann Med* 34(5): 316-323; 2002
- 85) Lamerz R. und Stieber P.: "Tumormarker." *Dtsch Med Wochenschr* 129: 2722-2728; 2004
- 86) Landis S.H., Murray T., Bolden S.: "Cancer Statistic." *CA Cancer J Clin* 8: 49-54; 1999
- 87) 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, S. 94-98; 2001

- 88) Lidor Y.J., Xu F.J., Martinez-Maza O. et al.: "Constitutive production of macrophage colony stimulating factor and interleukin-6 by human ovarian surface epithelial cells." *Exp Cell Res* 207: 332-339; 1993
- 89) Lloyd K.O. und Yin B.W.: "Synthesis and secretion of the ovarian cancer antigen CA 125 by the human cancer cell line NIH:OVCAR-3." *Tumor Biol* 22: 77-82; 2001
- 90) Lu K.H., Patterson A.P., Wang L. et al.: "Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis." *Clin Cancer Res* 10: 3291-3300; 2004
- 91) Maher E., Drukman S.J., Kinders R.J. et al.: "Human antibody response to the intravenous and intraperitoneal administration of the F(ab')₂ fragment of the OC 125 murine monoclonal antibody." *J Immunother* 11: 56 ; 1992
- 92) Makar A.P., Kristensen G.B., Borner O.P., Tropè C.G.: "Is serum CA 125 at the time of relapse a prognostic indicator for further survival prognosis in patients with ovarian cancer?" *Gynecol Oncol* 49: 3-7; 1993
- 93) Malkasian G.D., Melton L.J., O'Brien P.C., Greene M.H.: "Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary", *Am J Obstet Gynecol* 149: 274-284; 1984
- 94) Malkasian G.D., Knapp R.C. Lavin P.T. et al.: "Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign and malignant disease." *Am J Obstet Gynecol* 159: 341; 1988
- 95) Marmé A., Strauß G., Bastert G., Grischke E.M., Moldenhauer G.: "Intraperitoneal bispecific antibody (HEA 125xOKT3) therapy inhibits malignant ascites production in advanced ovarian carcinoma." *Int J Cancer* 101: 183-189; 2002
- 96) McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F., Kucera P.R., Partridge E.E., Look K.Y. et al.: "Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer." *N Eng J Med* 334: 1-6; 1996

- 97) Meden H. und Fattahi-Meibodi A.: "CA 125 in benign gynecological conditions." Int J Biol Markers 13: 231-237; 1998
- 98) Meier W., Stieber P., Fateh-Moghadam A., Eiermann W., Hepp H.: "Prognostische Bedeutung der CA 125 Halbwertszeit für den weiteren Krankheitsverlauf beim Ovarialkarzinom." Geburtsh Frauenheilk 52: 526; 1992
- 99) Meier W., Römisch M., Hepp H.: "Stellenwert der Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom." Geburtsh Frauenheilkd 53: 30; 1993
- 100) Meier W., Stieber P., Baumgartner L., Hasholzner U., Fateh-Moghadam A.: "10 years experience with the tumor marker CA 125 in ovarian cancer." In: Klapdor R.(ed.) Current tumor diagnosis: Application, clinical relevance, research trends. Zuckschwerdt, München, S.811; 1994
- 101) Meier W., Baumgartner L., Stieber P., Hasholzner U., Fateh-Moghadam A.: "Klinische und prognostische Bedeutung der Tumormarker bei gynäkologischen Malignomen. In: Kreienberg R. (Hrsg.) Aktuelle Aspekte der Tumorummunologie in der Gynäkologie. Zuckschwerdt, München, S.6; 1995
- 102) Meier W.: "Sinnvoller Einsatz der Tumormarker beim Ovarialkarzinom." Der Gynäkologe 30: 133-140; 1997
- 103) Melani C., Figini M., Nicosia D., Luison E., Ramakrishna V., Casorati G. et al.: "Targeting of interleukin-2 to human ovarian carcinoma by fusion with a single-chain Fv of antifolate receptor antibody." Cancer Res 58: 4146-4154; 1998
- 104) Memarzadeh S., Lee S.B., Berek J.S. und Farias-Eisner R.: "CA 125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer." Int J Gynecol Cancer 13: 120-124; 2003
- 105) Menon U. und Jacobs I.J.: "Recent developments in ovarian cancer screening." Curr Opin Obstet Gynecol 12: 39-42; 2000

106) Menon U. und Jacobs I.:“Screening for ovarian cancer.“ *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 16: 469-482; 2002

107) Meyer T. und Rustin G.J.:“Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer.“ *Br J Cancer* 82(9): 1535-1538; 2000 Review

108) Meyer T., Nelstrop A.E., Mahmoudi M., Rustin G.J.:“Weekly cisplatin and oral etoposide as treatment for relapsed epithelial ovarian cancer.“ *Ann Oncol* 12: 1705-1709; 2001

109) Modugno F. und Ovarian Cancer and High Risk Women Symposium Presenters: “Ovarian cancer and high risk women – implications for prevention, screening and early detection.“ *Gynecol Oncol* 91; 15-31; 2003 Review

110) Möbus V.J., Baum R.P., Bolle M., Kreienberg R., Noujaim A.A., Schultes B.C. und Nicodemus C.F.:“ Immune responses to murine monoclonal antibody-B43.12 correlate with prolonged survival of women with recurrent ovarian cancer.“ *Am J Obstet Gynecol* 189: 28-36; 2003

111) Mok S.C., Chao J., Skates S., Wong K., Yiu G.K., Muto M.G., Berkowitz R.S. und Cramer D.W.:“ Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: Identification through microarray technology.“ *J Natl Cancer Inst* 93: 1458-1464; 2001

112) Monsonego J.:“Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination.“ *Gynecol Obstet Fertil* 34(3): 189-201; 2006

113) Moslehi R., Chu W., Karlan B., Fishman D., Risch H., Fields A., Smotkin D., Ben-David Y., Rosenblatt J., Russo D., Schwartz P., Tung N., Warner E., Rosen B., Friedman J., Brunet J.S., Narod S.A.: “BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer.“ *Am J Hum Genet* 66: 1259-1272; 2000

114) Nagele F., Kurz C., Speiser P., Vavra N., Sevelde P.:“ CA 125 als Prognosefaktor für das Überleben bei Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinomen des FIGO Stadium I – präliminäre Ergebnisse.“ *Geburtsh Frauenheilk.* 56: 79; 1996

115) Nakamoto Y., Saga T., Ishimori T., Mamede M., Togashi K., Higuchi T. et al.:“Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer.“ *AJA Am I Roentgenol* 176: 1449-1454; 2001

116) Nam J.-H., Cole L.A., Chambers J.T. und Schwartz P.E.:“Urinary gonadotropin fragment, a new tumor marker. I. Assay development and cancer specificity.“ *Gynecol Oncol* 36: 383-390; 1990

117) Nap M., Vitali A., Nustad K., Bast R.C.Jr., O'Brien T.J., Nilsson O., Seguin P., Suresh M.R., Borner O.P., Saga T. et al.:“Immunohistochemical characterization of 22 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: 2nd report from the ISOBM TD-1 workshop.“ *Tumor Biol* 17: 325-331; 1996

118) Narod S.A.: “Genetics of breast and ovarian cancer.“ *Br Med Bull* 50: 656; 1994

119) Narod S.A., Dube M.P., Klijn J., Lubinski J., Lynch H.T., Gadirian P., Provencher D., Heimdal K., Moller P., Robson M., Offit K., Isaacs C., Weber B., Friedman E., Gershoni-Baruch R., Rennert G., Pasini B., Wagner T., Daly M., Garber J.E., Neuhausen S.L., Ainsworth P., Olsson H., Elvans G., Osborne M., Couch F., Foulkes W.D., Warner E., Kim-Sing C., Olopade O., Tung N., Saal H.M., Weitzel J., Meraiver S., Gauthier-Villars M., Jernstrom H., Sun P., Brunet J.S.:“ Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.“ *J Natl Cancer Inst* 94(23): 1773-1779; 2002

120) Nekulova M., Pecen L., Kalavoca R., Simickova M., Topolcan O., Pikner R., Vondracek V. und Valik D.:“Predicting response of ovarian cancer to paclitaxel treatment based on trend analysis of serum CA 125.“ *Clin Chem* 48(8): 1364-1367; 2002

121) Ness R.B., Cottreau C.: “Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer.“ *J Natl Cancer Inst* 91: 1459-1467; 1999

122) Nicholson S., Bomphray C.C., Thomas H., McIndoe A., Barton D., Gore M. et al.: "A phase I trial of idiotypic vaccination with HMFG1 in ovarian cancer." *Cancer Immunol Immunother* 53: 809-816; 2004

123) Nicodemus C.F., Schultes B.C., Hamilton B.L.: "Immunomodulation with antibodies; clinical application in ovarian cancer and other malignancies." *Expert Rev Vaccines* 1: 35-48; 2002

124) NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. "Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up." *JAMA* 273: 491-497; 1995

Nustad K., Bast R.C. Jr., O'Brien T.J. et al.: "Specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: report from the ISOBM-TD-1 workshop." *Tumor Biol* 17: 196-219; 1996

125) O'Brien T., Hardin J., Bannon G., Norris J. und Quirk J.: "CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes." *Am J Obstet Gynecol* 155: 50-55; 1986

126) O'Brien T.J., Beard J.B., Underwood L.J., Dennis R.A., Santin A.D. und York L.: "The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences." *Tumor Biol* 22: 348-366; 2001

127) O'Brien T.J., Beard J.B., Underwood L.J. und Shigemasa K.: "The CA 125 gene: a newly discovered extension of the glycosylated N-terminal domain doubles the size of this extracellular superstructure." *Tumor Biol* 23: 154-169; 2002

128) Ozols R.F.: "Treatment of recurrent ovarian cancer: increasing options, recurrent results [editorial; comment] [see comments]." *J Clin Oncol* 15: 2177-2180; 1997

129) Pearl M.L., Yashar C.M., Johnstone C.M., Reynolds R.K. und Roberts M.D.: "Exponential regression of CA 125 during salvage treatment of ovarian cancer with Taxol." *Gynecologic Oncology* 53: 339-343; 1994

- 130) Pecher G., Häring A., Kaiser L., Thiel E.:“ Mucin gene (MUC1) transfected dendritic cells as vaccine: results of a phase I / II clinical trial.“ *Cancer Immunol Immunother* 51: 669-673; 2002
- 131) 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. *J Epidemiol Biostat* 3: 1-168; 1998
- 132) Perillo N.L., Marcus M.E. und Baum L.G.:“Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation, and cell death.“ *J Mol Med* 76: 402-412; 1998
- 133)Perlin E., Engeler J.E., Edson M., Karp D., McIntire K.R., und Waldmann T.A.:“The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumours.“ *Cancer* 37: 215-219; 1976
- 134) Peters-Engl C., Obermair A., Heinzl H., Buxbaum P., Sevelde P. und Medl M.: “CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer.“ *Br J Cancer* 81(4): 662-666; 1999
- 135) Pfisterer J., Du Bois A.: “Das Ovarialkarzinom. Therapeutische Standards – klinische Empfehlungen“, Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2002
- 136) Pfisterer J., Du Bois A., Hilpert F., Wagner U. und Meier W.: “Fortschritte in der Therapie des Ovarialkarzinoms“ *Dtsch Med Wochenschr* 129: 379-384; 2004
- 137) Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V., Russell P., Hacker N.F., Ward B.G., Quinn M.A., Green A.C.: “Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer.“ *Br J Cancer* 81: 559-563; 1999
- 138) Quade G.: “Prevention of ovarian cancer.“ University of Bonn, Medical Center, 2002

- 139) Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Van't Veer L., Garber J.E., Evans G., Isaacs C., Daly M.B., Matloff E., Olopade O.I., Weber B.L., und The Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group: "Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations." *N Eng J Med* 346: 1616-1622; 2002
- 140) Reinartz S., Börner H., Köhler S., von Rücker A., Schlebusch H. und Wagner U.: "Evaluation of immunological responses in patients with ovarian cancer treated with the anti-idiotypic vaccine ACA 125 by determination of intracellular cytokines: a preliminary report." *Hybridoma* 18: 41-45; 1999
- 141) Reinartz S., Wagner U., Giffels P., Grün U., Schlebusch H. und Wallwiener D.: "Immunological properties of a single-chain fragment of the anti-idiotypic antibody ACA 125." *Cancer Immunother* 49: 186-192; 2000
- 142) Reinartz S., Köhler S., Schlebusch H., Krista K., Giffels P., Renke K., Huober J., Möbus V., Kreienberg R., Du Bois A., Sabbatini P. und Wagner U.: "Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA 125: Immunological response and survival (Phase Ib / II)." *Clin Cancer Res* 10: 1580-1587; 2004a
- 143) Reinartz S. und Wagner U.: "Current approaches in ovarian cancer vaccines." *Minerva Gynecol* 56: 515-527; 2004b Review
- 144) Reinsberg J., Wagner U. und Krebs D.: "False changes in CA 125 levels in ovarian cancer patients after infusion of OC 125 fragments for diagnostic and therapeutic purpose." *Arch Gynecol Obstet* 255: 9-18; 1994
- 145) Riman T., Persson I., Nilsson S.: "Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence." *Clin Endocrinol* 49: 695-707; 1998
- 146) Risch H.A.: "Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 63: 254-257; 1996

- 147) Risch H.A.: "Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with hypothesis concerning the role of androgens and progesterone." *J Natl Cancer Inst* 90: 1774-1786; 1998
- 148) Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E., Rosen B., Bradley L., Kwan E., Jack E., Vesprini D.J., Kuperstein G., Abrahamson J.L., Fan I., Wong B., Narod S.A.: "Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer." *Am J Hum Genet* 68: 700-710; 2001
- 149) Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S.: "Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA 1 and BRCA2." *Nat Genet* 14: 185-187; 1996
- 150) Robertson D.M., Stephenson T., Pruyers E., Burger H.G., McCloud P., Tsigos A., Groome N., Mamers P., McNeilage J., Jobling T. und Healy D.: "Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer." *Mol Cell Endocrinol* 191: 97-103; 2002
- 151) Rose P.G., Faulhaber P., Miraldi F., Abdul-Karim F.W.: "Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy." *Gynecol Oncol* 82: 17-21; 2001
- 152) Rustin G.J., Nelstrop A.E., McClean P., Brady M.F., McGuire W.P., Hoskins W.J., Mitchell H., Lambert H.E.: "Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125." *J Clin Oncol* 14(5): 1545-1551; 1996a
- 153) Rustin G.J., Nelstrop A.E., Tuxen M.K. et al.: "Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study." *Ann Oncol* 7: 361-364; 1996b
- 154) Rustin G.J., Nelstrop A.R., Crawford M. et al.: "Phase II trial of oral altretamine for relapsed ovarian carcinoma: evaluation of defining response by serum CA 125." *J Clin Oncol* 15: 172-176; 1997

- 155) Rustin G.J., Nelstrop A.E., Bentzen S.M., Piccart M.J. und Bertelsen K.: "Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer." *Ann Oncol* 10: 21-27; 1999
- 156) Rustin G.J., Nelstrop A.E., Bentzen S.M., Bond S.J. und McClean P.: "Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials." *J Clin Oncol* 18(8): 1739-1739; 2000
- 157) Rustin G.J., Marples M., Neltstrop A.E. et al.: "Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels." *J Clin Oncol* 10: 4054-4057; 2001
- 158) Rustin G.J.: "Can we now agree to use the same definition to measure response according to CA-125?" *J Clin Oncol* 22(20): 4035-4036; 2004a
- 159) Rustin G.J., Bast R.C., Kelloff G.J., Barrett J.C., Carter S.K., Nisen P.D., Sigman C.C., Parkinson D.R. und Ruddon R.W.: "Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer." *Clin Cancer Res* 10: 3919-3926; 2004b
- 160) Scharf A., Günter H.H., Sohn S.: "Screening auf Ovarialkarzinom", *Der Gynäkologe* 35, S. 537-547, 2002
- 161) Schmidt-Matthiesen H., Bastert G., Wallwiener D.: "Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO-Leitlinien", Schattauer Stuttgart, New York, S. 73-96; 2002
- 162) Schelling M., de Waal J.C.: "Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung", in Kuhn: "Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge." Tumorzentrum München, S.14-15; 2001
- 163) Schlebusch H., Wagner U., Grün U. und Schultes B.: "A monoclonal anti-idiotypic antibody ACA 125 mimicking the tumor-associated antigen CA 125 for immunotherapy of ovarian cancer." *Hybridoma* 14: 167-174; 1995

- 164) Scoutt L.M., McCarthy S.M., Lange R.: "Evaluation of clinically suspected adnexal masses." *J Comput Assist Tomogr* 18: 609-618; 1994
- Schultes B.C., Whiteside T.L.: "Monitoring of immune responses to CA 125 with an IFN-ELISPOT assay." *J Immunol Meth* 279: 1-15; 2003
- 165) Schutter E.M.J., Kenemans P., Sohn C. et al.: "Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA 125 in post-menopausal women with a pelvic mass." *Cancer* 74: 1398-1406; 1994
- 166) Schwartz D.R., Kardia S.L., Shedden K.A. et al.: "Gene expression in ovarian cancer reflects both morphology and biological behavior, distinguishing clear cell from other poor-prognosis ovarian carcinomas." *Cancer Res* 62: 4722-4729; 2002
- 167) Schwartz D.R., Wu R., Kardia S.L., et al.: "Novel candidate targets of beta-catenin / T-cell factor signaling identified by gene expression profiling of ovarian endometrioid adenocarcinomas." *Cancer Res* 63: 2913-2922; 2003
- 168) Scully R.E., Sobin L.H.: "World Health Organisation (WHO). International histological classification of tumors. Histological typing of ovarian tumors", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999
- 169) Seelenmeyer C., Wegehingel S., Lechner J. und Nickel W.: "The cancer antigen CA 125 represents a novel counter receptor for galectin-1." *J Cell Science* 116(7): 1305-1318; 2003
- 170) Sehouli J., Mustea A., Könsgen D. und Lichtenegger W.: "Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms." *Zentralbl Gynäkol* 126: 315-322; 2004
- 171) Seiden M., Benigno B.B.: "A pivotal phase III trial to evaluate the efficiency and safety of adjuvant treatment with R1549 (yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody) in epithelial ovarian cancer (EOC)." *J Clin Oncol* 22: 5008; 2004
- 172) Skates S.J., Xu F.-J., Yu Y.-H., et al.: "Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers." *Cancer* 76: 2004-2010; 1995

173) Salmon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E., Levin W.J., Stuart S.G., Udove J. und Ullrich A.: "Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer." *Science (Washington DC)*, 244: 707-712; 1989

174) Stieber P., Fateh-Moghadam A.: "Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz." *Der Bay Int* 10: 70; 1990

175) Struewing J.P., Abeliovich D., Peretz T., Avishai N., Kaback M., Collins F.S., Brody L.C.: "The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals." *Nat Genet* 11: 198-200; 1995

176) Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S., Baker S.M., Berlin M., McAdams M., Timmerman M.M., Brody L.C., Tucker M.A.: "The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews." *N Engl J Med* 336: 1401-1408; 1997

177) Shvartsman H.S., Lu K.H., Lee J., Lillie J., Ceavers M.T., Clifford S., Wolf J.K., Mills G.B., Bast R.C., Gershenson D.M. und Schmandt R.: "Overexpression of kallikrein 10 in epithelial ovarian carcinomas." *Gynecol Oncol* 90: 44-50; 2003

178) Talbot R.: "Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer." *Surg Gynaecol Obstet* 168: 407-412; 1989

179) Talerman A.: "Germ cell tumors." *Ann Pathol* 5: 145-157; 1985

180) Tuxen M.K., Soletormos G., Dombernowsky P.: "Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer." *Cancer Treat Rev* 21: 215-245; 1995

181) Ugrinska A., Bombardieri E., Stokkel M.P.M., Crippa F. und Pauwels E.K.J.: "Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer." *Q J Nucl Med* 46: 88-104; 2002

182) UICC, Sobin L.H., Wittekind C.: "TNM Classification of malignant tumors", Wiley-Liss New York, 1997

183) Ursin G., Henderson B.E., Haile R.W., Pike M.C., Zhou N., Diep A., Bernstein L.: "Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women." *Cancer Res* 57: 3678-3681; 1997

184) Utler C., Osterholz T., Dose Schwarz J., Thomssen C. und Jänicke F.: "Die Bedeutung der radikalen zytoreduktiven Chirurgie für die Überlebenszeit von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom." *Geburtsh Frauenheilk* 65: 1168-1177; 2005

185) van der Burg M.E.L., Lammers F.B., van Putten W.J.L., Stoler G.: "Ovarian cancer: The prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy." *Gynaecol Oncol* 30: 307-312; 1988

186) van der Burg M.E., Lammes F.B., Verweij J.: "The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer." *Ann Oncol* 1: 301-302; 1990

187) van der Burg M.E., Lammes F.B., Verweij J.: "CA 125 in ovarian cancer." *Neth J Med* 40: 36-51; 1992

188) van der Burg M.E., Lammes F.B., Verweij J.: "The role of CA 125 and conventional examinations in diagnosing progressive carcinoma of the ovary." *Surg Gynecol Obstet* 176: 310-314; 1993

189) van Zanten-Przybysz I., Molthoff C.F., Roos J.C., Plaizler M.A., Visser G., Pijpers R. et al.: "Radioimmunotherapy with intravenously administered ¹³¹I-labeled chimeric monoclonal antibody MOv18 in patients with ovarian cancer." *J Nucl Med* 41: 1168-1176; 2000

190) van Zanten-Przybysz I., Molthoff C., Klein Gebbinck J., von Mensdorff-Pouilly S., Verstraeten R., Kenemans P. et al.: "Cellular and humoral responses after multiple injections of unconjugated chimeric monoclonal antibody MOv18 in ovarian cancer patients: a pilot study." *J Cancer Res Clin Oncol* 128: 484-492; 2002

- 191) Vergote I., DeWever I., Tjalma W., Gramberen M., Decloedt J., Dam P.: "Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients." *Gynecol Oncol* 71: 431-436; 1998
- 192) Verheijen R.H., Von Mensdorff-Pouilly S., Van Kamp G.J. und Kenemans P.: "CA 125: fundamental and clinical aspects." *Semin Cancer Biol* 9: 117-124; 1999
- 193) Wagner U., Schlebusch H., Köhler S., Schmolling J., Grün U. und Krebs D.: "Immunological responses to the tumor-associated antigen CA 125 in patients with advanced ovarian cancer induced by the murine monoclonal anti-idiotypic vaccine ACA 125." *Hybridoma* 16(1): 33-40; 1997
- 194) Wagner U., Köhler S., Reinartz S., Giffels P., Huober J., Renke K., Schlebusch H., Biersack H.-J., Möbus V., Kreienberg R., Bauknecht T., Krebs D. und Wallwiener D.: "Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA 125: Immune responses and survival in palliative treatment." *Clin Cancer Res* 7: 1154-1162; 2001
- 195) Wakahara F., Kikkawa F., Nawa A., Tamakoshi K., Ino K., Maeda O. et al.: "Diagnostic efficiency of tumormarkers, sonography and intraoperative frozen section for ovarian tumors." *Gynecol Obstet Invest* 52: 147-152; 2001
- 196) Woolas R.P., Xu F.J., Jacobs I.J., Yu Y.H., Daly L., Berchuck A., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L., Oram D.H. und Bast R.C.: "Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer." *J Natl Cancer Inst* 85: 1748-1751; 1993
- 197) Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F., Jacobs I.J., Yu Y., Daly L., Davies A.P., O'Brian K., Berchuck A. und Soper J.T.: "Combinations of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses." *Gynecol Oncol* 59: 111-116; 1995
- 198) Xu F.J., Ramakrishnan S., Daly L. et al.: "Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer." *Am J Obstet Gynecol* 165: 1356-1362; 1991

- 199) Xu F.J., Yu Y.-A., Daly L. et al.: "OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures." *J Clin Oncol* 11: 1506-1510; 1993
- 200) Xu Y., Shen Z., Wiper D.W., Wu M., Morton R.E., Elson P., Kennedy A.W., Belinson J., Markman M. und Casey G.: "Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers." *J Am Med Assoc* 280: 719-723; 1998
- 201) Yin B.W.T. und Lloyd K.O.: "Molecular cloning of the CA 125 ovarian cancer antigen." *J Biol Chem* 276: 17371-27375; 2001
- 202) Yin B.W.T. und Lloyd K.O.: "Ovarian cancer antigen CA 125 is encoded by the MUC 16 mucin gene." *Int J Cancer* 98: 737-740; 2002
- 203) Yousef G.M. und Diamondis E.P.: "Expanded human tissue kallikrein family – A novel panel of cancer biomarkers." *Tumor Biol* 23: 185-192; 2002
- 204) Zeimet A.G., Guadagni F., Marth C. et al.: "Stellenwert des Tumormarkers TAG-72 (CA 72-4) bei der Primärdiagnostik des Ovarialkarzinoms." *Geburtsh Frauenheilk* 55: 195; 1995
- 205) Zimny M., Siggelkow W., Schroder W., Nowak B., Biemann S., Rath W. et al.: "2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 83: 310-315; 2001
- 206) Zurawski V., Davis H., Finkler N., Harrison C., Bast R. und Knapp R.: "Tissue distribution and characteristics of the CA 125 antigen." *Cancer Rev* 11-12: 102-118; 1988

11. Abkürzungen

| | |
|-----------|--|
| ADCC | <u>antibody-dependent cellular cytotoxicity</u> |
| AFP | <u>alpha-fetoprotein</u> |
| CA-125 | <u>cancer antigen</u> |
| CEA | <u>carcino-embryonic antigen</u> |
| CDC | <u>complement-dependent cytotoxicity</u> |
| CT | <u>Computertomographie</u> |
| DM/70K | <u>Dianon marker /70K</u> |
| FDG-PET | <u>Fluorodeoxyglukose-Positron-Emissions-Tomographie</u> |
| HAMA | <u>human anti-murine-antibody</u> |
| HCG | <u>human-chorion-gonadotropin</u> |
| IgG | <u>Immunglobulin G</u> |
| LASA | <u>lipid-associated-sialic-acid</u> |
| LPA | <u>lyso-phosphatidic acid</u> |
| mAb | <u>monoclonal antibody</u> |
| M-CSF | <u>macrophage-colony-stimulating factor</u> |
| MRT | <u>Magnetresonanztomographie</u> |
| NK-Zellen | <u>natural killer cells</u> |
| PLAP | <u>placental-alkaline-phosphatase</u> |
| TAG-72 | <u>tumor-associated globulin</u> |
| TPA | <u>tissue-polypeptide-antigen</u> |
| TPS | <u>tissue-polypeptide specific antigen</u> |
| UGP | <u>urinary-gonadotropin-peptide</u> |
| U/ml | Units/ml |

12. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

“Geschichte und sinnvoller klinischer Einsatz des Tumormarkers CA 125 beim Ovarialkarzinom“

im Medizinischen Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. U. Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in München waren die Damen und Herren:

Benner, Brandt, Büttner, ten Bruggencate, Deinhard, Denecke, Eder, Eigler, Engelhardt, Ermann, Fiedler, Frick, Fritz, Frohmann, Gerlach, Grasser, Günther, Hadorn, Heber, Heberer, Herzog, Hippius, Huhn, Hübner, Igo-Kemenes, Kampffmeyer, Kindermann, Klingenberg, König, Lissner, Loeweneck, Lund, von Lüdinghausen, Murken, Nagorsen, Neupert, Otto, Pusson, Pöppel, Riecker, Rueff, Schmiedt, Schmiegel, Scholz, Schweiberer, Spiess, Thorn, Überla, Unschuld, Wagner, Waidelich, Weber, Zachau und Zöllner.

Mein akademischer Lehrer in Marburg war Herr Prof. Dr. U. Wagner.

Danksagung

Mein Dank gilt meinen bisherigen Chefarzten

PD Dr. Peter E i g l, Passau

Prof. Dr. Hermann B e c k e r, Passau

Prof. Volker Michael R o e m e r, Detmold

Dr. Wolfgang M e i n e r z, Paderborn

Dr. Lutz-Günter S c h a r f, Korbach.

Lebenslauf

Name Mathias Hübner
Geburtsdatum 04.01.1962
Geburtsort Osnabrück
1. Kind der Hausfrau Brunhilde Hübner und des Bergmannes Hans Hübner

Schule

1968 – 1972 Grundschule in Ellershausen
1972 – 1978 Grotefend Gymnasium, Hann. Münden
1978 - 1979 Maxwell High School, Maxwell, Iowa, USA
1979 – 1982 Grotefend Gymnasium, Abitur

Studium

1984 – 1986 Philosophie, Hochschule für Philosophie, S.J. München
Bakkalaureat in Philosophie
1986 – 1993 Medizinstudium, Ludwig-Maximilian-Universität,
München

Berufliche Tätigkeit

| | |
|---------------|---|
| 1994 – 1995 | Arzt im Praktikum, Klinik für Herzchirurgie, Passau |
| 1995 – 1996 | Assistenzarzt, Klinik für Herzchirurgie, Passau |
| 1996 – 2002 | Weiterbildung zum Gebietsarzt für Gynäkologie, Frauenklinik in Passau, Facharztprüfung |
| 2002 – 2003 | Assistenzarzt im Klinikum Lippe / Detmold, Operative Gynäkologie |
| 2003 – 2004 | Funktionsoberarzt in der St. Vincenz Frauenklinik, Paderborn |
| 2004 – 2007 | Oberarzt in der Hessenklinik, Korbach |
| seit 01.04.07 | Gemeinschaftspraxis in Nördlingen |