
Die prädiktive Wertigkeit des multizellulären Sphäroidmodells beim primären Ovarialkarzinom

Nicole Anna Sigrüner



München 2024

**Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Werner**

Die prädiktive Wertigkeit des multizellulären Sphäroidmodells
beim primären Ovarialkarzinom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nicole Anna Sigrüner

aus Altötting

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Barbara Mayer

Mitberichterstatter: PD Dr. Bastian Czogalla
Prof. Dr. Artur Mayerhofer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine personalisierte Selektion der Behandlungsmaßnahmen spielt beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom aktuell in der klinischen Routine lediglich eine untergeordnete Rolle. Ein Grund dafür ist, dass kaum Biomarker vorhanden sind, die ein individuelles Therapieansprechen zuverlässig vorhersagen. Aus diesem Grund wurden funktionelle Modelle entwickelt. Im Gegensatz zu 2D-Modellen repräsentieren 3D-Tumormodelle zahlreiche tumorgewebeähnliche Eigenschaften humaner Karzinome. Ziel des dreidimensionalen Sphäroidmodells ist die Identifikation der optimal wirksamen medikamentösen Therapie für die individuelle Krebspatientin bereits vor Therapiebeginn. Diese Arbeit untersuchte im Rahmen der prospektiven Spheroid-Studie die prädiktive Wertigkeit des Sphäroidmodells für die Erstlinientherapie beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.

Methoden: Von 92 Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom wurden multizelluläre Sphäroide aus dem frischen Tumorresektat generiert. Nachdem diese *in vitro* für 72 Stunden mit verschiedenen Chemotherapeutika behandelt wurden, wurde die metabolische Restaktivität der Zellen bestimmt. Das Therapieansprechen im Modell wurde nach einem Nachsorgezeitraum von 4,75 Jahren mit dem progressionsfreien (PFS) sowie dem Gesamtüberleben (OS) und dem platinfreien Intervall (PFI) korreliert.

Ergebnisse: Bei 42,4% der Patientinnen kam es zu Abweichungen von der durch die Leitlinie empfohlenen Erstlinientherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel. Der mediane Zeitpunkt des Progresses lag bei 19,4 Monaten, während die Patientinnen im Median nach 31,7 Monaten verstarben. Die mediane metabolische Restaktivität nach Behandlung mit dem jeweiligen Therapieschema *in vitro* lag bei 24,7%. Dieser Cutoff war für das PFS (Breslow $p=0,040$, Log-Rank $p=0,064$) prädiktiv signifikant. Für das OS stellte sich der Cutoff sogar als unabhängig prädiktive Variable dar ($p=0,006$, $HR=2,109$). Bezogen auf das PFI zeigte sich der Cutoff in den ersten fünf Monaten als prädiktiv signifikant (Breslow $p=0,045$, Log-Rank $p=0,068$). Im Rahmen der personalisierten Diagnostik identifizierte das Sphäroidmodell für 38% der Patientinnen gleichwertige oder bessere Therapieoptionen im Vergleich zur empfohlenen Erstlinientherapie aus Carboplatin und Paclitaxel.

Schlussfolgerung: Durch die hohe Rate der Therapiemodifikationen zeigte sich die Notwendigkeit einer personalisierten Therapie beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom. Besonders ältere Patientinnen sowie Patientinnen in schlechter klinischer Verfassung könnten davon profitieren. Durch seine prädiktive Signifikanz für die Erstlinientherapie könnte das Sphäroidmodell hierzu einen Beitrag leisten.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Personalisierte Medizin als Chance in der Onkologie.....	1
1.2 Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms.....	2
1.2.1 Chemotherapie.....	2
1.2.2 Zielgerichtete Therapie.....	2
1.3 Zweitlinientherapie des Ovarialkarzinoms.....	3
1.3.1 Therapie beim platinsensitiven Rezidiv.....	3
1.3.2 Therapie beim platinresistenten Rezidiv.....	4
1.3.3 Weitere Chemotherapieoptionen.....	5
1.3.4 PARP-Inhibitoren.....	5
1.4 Biomarker und präklinische Vorhersagemodelle für das Ovarialkarzinom.....	6
1.4.1 Deskriptive Biomarker.....	6
1.4.2 Funktionelle Modelle zur Vorhersage des Therapieansprechens.....	10
2 Zielsetzung.....	15
3 Methoden.....	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Sphäroidmodell.....	17
3.3 Datenerhebung.....	19
3.4 Statistische Auswertung.....	19
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmerinnen.....	22
4.2 Klinisch-pathologische Kollektivbeschreibung.....	24
4.2.1 Charakterisierung des Kollektivs bezogen auf die Erstlinientherapie.....	24
4.2.2 Nachsorgebezogene Charakterisierung des Kollektivs.....	31

4.2.3	Univariate und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben	33
4.2.4	Univariate und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben	35
4.2.5	Charakterisierung der Zweitlinientherapie	38
4.3	Ergebnisse des Sphäroidmodells	40
4.3.1	Beschreibung der technischen Laborparameter	40
4.3.2	Vergleich des Einflusses der Chemotherapie auf die rechte und linke Tumorlokalisierung bei beidseitigem Ovarialkarzinom	42
4.3.3	Korrelation der Ergebnisse des Sphäroidmodells mit den Überlebenszeiten sowie den klinisch-pathologischen Variablen	43
4.3.4	Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen im Sphäroidmodell	46
5	Diskussion	50
5.1	Studienqualität und Studienkollektiv	50
5.1.1	Studienqualität	50
5.1.2	Kollektivvergleich	52
5.1.3	Prognoserelevante Faktoren und Überlebenszeiten des Studienkollektivs	55
5.2	Systemische Therapie des Studienkollektivs	58
5.2.1	Systemische Erstlinientherapie	58
5.2.2	Systemische und operative Zweitlinientherapie	59
5.3	Erstlinientherapie der Patientinnen im Sphäroidmodell	60
5.3.1	Prädiktive Wertigkeit des Sphäroidmodells	60
5.3.2	Vergleich der personalisierten Modelle für das primäre Ovarialkarzinom	61
5.4	Personalisierte Diagnostik durch das Sphäroidmodell	62
5.4.1	Therapiealternativen zur Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel	63
5.4.2	Therapiebedingte Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität	66
6	Schlussfolgerung und Ausblick	67
	Literaturverzeichnis	68
	Anhang	82
	Danksagung	113

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über das Studiendesign	17
Abbildung 2: Prozess des Sphäroidmodells von der operativen Gewebeentnahme bis zur Befunderstellung	18
Abbildung 4: Flussdiagramm über den Prozess des Studieneinschlusses der Patientinnen.....	22
Abbildung 5: Anzahl der Ereignisse (Progress und Tod) pro Zeitintervall	32
Abbildung 6: Flussdiagramm über den Verlauf von Erst- und Zweitlinientherapie	38
Abbildung 7: Heterogenität der Sphäroide von sechs Patientinnen mit primärem Ovarial-karzinom nach 48 Stunden Kulturdauer.....	42
Abbildung 8: Einfluss der Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel auf die Tumorkalisation in vitro.	42
Abbildung 9: Korrelation zwischen dem Therapieansprechen im Sphäroidmodell und dem Überleben	43
Abbildung 10: Selektion der besten Therapieoption für die individuelle Patientin durch das Sphäroidmodell.	46
Abbildung 11: Vergleich der in-vitro-Wirkung der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit Cisplatin und Paclitaxel bei den entsprechenden Tumorproben.	47
Abbildung 12: Einfluss einer Blutgefäßinvasion auf das Überleben.....	55
Abbildung 13: Einfluss des CA-125-Spiegels nach Abschluss der Erstlinientherapie auf das Überleben	56
Abbildung 14: Therapieansprechen im Sphäroidmodell bei Dosisreduktion von Carboplatin/ Paclitaxel	63
Abbildung 15: Unterschiedliches Therapieansprechen im Sphäroidmodell bei vier Patientinnen.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die teilnehmenden Prüfzentren und deren rekrutierte Patientinnen.....	24
Tabelle 2: Patientinnenbezogene Charakteristika	24
Tabelle 3: Tumorbezogene Charakteristika.....	25
Tabelle 4: Behandlungsbezogene Charakteristika	27
Tabelle 5: Zeiträume des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens des Kollektivs	31
Tabelle 6: Der Tumormarker CA-125 zum Zeitpunkt der Diagnose des Progresses....	32
Tabelle 7: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben	33
Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben	35
Tabelle 9: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben	35
Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben.....	37
Tabelle 11: Systemische Zweitlinientherapie	38
Tabelle 12: Abweichungen der Zweitlinientherapie von den Empfehlungen der Leitlinie	39
Tabelle 13: Technische Laborparameter der Gewebeproben, die gemäß des Protokolls des Sphäroidmodells aufgearbeitet wurden	40
Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit den Ergebnissen des Sphäroidmodells und dem Gesamtüberleben	44
Tabelle 15: Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität in vitro sowie dem Cutoff von 24,7%.....	44
Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse des 3D-Modells mit den Überlebensdaten der Patientinnen, die von Beginn an mit einer Carboplatin-Monotherapie behandelt wurden	48
Tabelle 17: Therapiebedingte Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität in vitro	48

Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse des 3D-Modells mit den Überlebensdaten der Patientinnen, die mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert wurden und bei denen die Paclitaxel-Monotherapie die Tumorstoffwechselaktivität in vitro stimulierte	49
Tabelle 19: Vergleich des Kollektivs der Spheroid-Studie mit vier westlichen Studien	52
Tabelle 20: Vergleich des Sphäroidmodells mit anderen funktionellen Modellen zum Therapieansprechen beim primären Ovarialkarzinom	61

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
ABC	Avidin-Biotin-Komplex
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Brustkrebsgen
c/pM	Metastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen), klinisch (c) oder pathologisch (p) diagnostiziert
CA-125 (U/ml)	Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)
cps	Zählimpulse pro Sekunde (counts per second)
CRF	Case Report Form
CTR-Test	Chemotherapy Resistance Test
CUP	Krebs unbekanntes Ursprungs (cancer of unknown primary)
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative of Oncology Group
EDR-Assay	Extreme Drug Resistance Assay
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCP	Gute klinische Praxis (good clinical practice)
HDRA	Histoculture Drug Response Assay
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazardrate
HR(D)	homologe Rekombination(s-Defizienz)
HTA	Health Technology Assessment

IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
ID-Nummer	Identifikationsnummer
MiCK-Assay	Microculture-Kinetic Assay
MIS	Mikrosatelliteninstabilität
MTT-Assay	Methylthiazol-Tetrazolium Assay
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p	p-Wert (p=probabilitas)
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PD-1	programmed cell death protein 1
PDL-1	programmed death-ligand 1
PDX	patient-derived xenografts
PFI	platinfreies Intervall
PFS	progressionsfreies Überleben (progressionfree survival)
PLD	pegyliertes liposomales Doxorubicin
pN	Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen), pathologisch diagnostiziert
PPC	maximale Plasmakonzentration (peak plasma concentration)
pT	Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), pathologisch eingestuft
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
STIC	seröses tubares intraepitheliales Karzinom
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TMB	Tumor Mutational Burden
TSIC	Zeit zwischen Operation und Chemotherapiebeginn (time from surgery to initiation of chemotherapy)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

1.1 Personalisierte Medizin als Chance in der Onkologie

Personalisierte Medizin bedeutet die richtige Therapie in der richtigen Dosierung zur richtigen Zeit für den individuellen Patienten. Dieser Ansatz geht über die alleinige Betrachtung der Diagnose hinaus und bezieht beispielsweise die physische Konstitution des Patienten mit ein. Auch eine fortwährende Analyse des Genesungsfortschritts sowie eine gegebenenfalls notwendige Anpassung der Behandlung ist Teil des Konzepts. Dieses Vorgehen ist bei der Therapie von Tumorerkrankungen ein immer bedeutender werdendes Ziel. Im Rahmen der personalisierten Onkologie wird mit molekularen, zellulären und funktionellen Analysen die Tumorbiologie umfassend charakterisiert und darauf basierend die Behandlungsstrategien individuell abgeleitet. Hiermit soll vor allem ein verbessertes Therapieansprechen des jeweiligen Patienten erreicht und dadurch das progressionsfreie (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) verlängert werden. Darüber hinaus könnte der gezieltere Einsatz von Therapeutika auch medizinisch unnötige Behandlungen verhindern und somit zu Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen sowie eventuell sogar zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen [1-3].

Auch beim Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinom (im Folgenden wird das Ovarialkarzinom stellvertretend für alle drei Tumorlokalisationen genannt) könnte eine personalisierte Vorgehensweise einen zentralen Beitrag bei der Behandlung leisten. Dies liegt zum einen daran, dass diese Tumorentität weltweit die fünft häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen sowie die Haupttodesursache unter allen gynäkologischen Karzinomen in entwickelten Ländern darstellt. Der Großteil der Patientinnen entwickeln außerdem trotz einer ausgedehnten Operation gefolgt von einer Chemotherapie innerhalb von 18 Monaten das erste Rezidiv. Die Tatsache, dass die Prognose damit im Vergleich zu anderen Karzinomen der Geschlechtsorgane eher schlecht ist, zeigt, dass weitere Bemühungen unternommen werden sollten, die Therapie und somit die Prognose der Patientinnen zu verbessern [4-8].

1.2 Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms

1.2.1 Chemotherapie

Gemäß der deutschen S3-Leitlinien (2013-2022) besteht die Erstlinientherapie eines Ovarialkarzinoms aus einer Operation gefolgt von einer platinhaltigen Chemotherapie. Lediglich im Stadium IA Grad 1 der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) soll auf die Chemotherapie verzichtet werden. Dabei wird der Einsatz von Carboplatin empfohlen, während Cisplatin als Alternative genannt wird [9-12]. Für diese beiden Therapeutika konnte mit 798 Patientinnen eine Äquieffektivität in Bezug auf das PFS und OS gezeigt werden. Während Carboplatin/Paclitaxel dabei häufiger zu hämatotoxischen Nebenwirkungen führte, ging Cisplatin/Paclitaxel vermehrt mit Nausea, Oto-, und renaler Toxizität sowie insgesamt einer schlechteren Lebensqualität einher [13]. Auch eine 2020 veröffentlichte Studie mit 40 Patientinnen fand keinen signifikanten Unterschied bezogen auf das PFS und OS zwischen Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Paclitaxel. Hierbei litten allerdings die Patientinnen im Studienarm mit Carboplatin unter schwereren Nebenwirkungen [14].

Paclitaxel wird ab dem Stadium IIB zur platinhaltigen Chemotherapie kombiniert. Dabei ist Neurotoxizität, die bei bis zu 30% der Patientinnen auftritt, die häufigste zum Abbruch führende Nebenwirkung. Als diskutierte Alternative gilt Docetaxel, das allerdings häufiger Neutropenien verursacht als Paclitaxel [15]. Die Wirkung der beiden Substanzen auf das PFS zeigte in mehreren Studien keinen signifikanten Unterschied. Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Neurotoxizität könnte somit Docetaxel statt Paclitaxel in Erwägung gezogen werden [15, 16].

1.2.2 Zielgerichtete Therapie

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Bindung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) an den VEGF-Rezeptor inhibiert. Dieser Angiogenesehemmer kann parallel zur Erstlinientherapie und anschließend als Erhaltungstherapie oder bei Bevacizumab-naiven Patientinnen in der Rezidivtherapie eingesetzt werden [17-20]. Ein signifikanter Unterschied im PFS konnte vor allem für Patientinnen in den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIIB bis IV gezeigt werden [18, 21, 22]. Eine Verbesserung des OS war dagegen nur in Hochrisiko-Subgruppen wie beispielsweise Patientinnen mit einer hohen Tumorlast oder im FIGO-Stadium IV signifikant [23]. Beobachtete Nebenwirkungen von Bevacizumab waren Hypertension, intestinale oder muskulokutane Blutungen sowie Darmperforation [18].

In einer prospektiven randomisierten Studie an Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III oder IV) und einer Mutation des Brustkrebsgens (BRCA) 1/2 wurde eine höhere Rate an progressionsfreien Patientinnen durch den Einsatz des Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase-Inhibitors (PARP) Olaparib erreicht. Dabei konnte das Risiko eines Progresses oder der Tod durch das Ovarialkarzinom um 70% reduziert werden [24]. Somit wurde Olaparib als erster PARP-Inhibitor zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit BRCA-1/2-Mutation empfohlen [12]. In Kombination mit Bevacizumab zeigte Olaparib außerdem eine signifikante Erhöhung des PFS bei Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation bzw. mit positivem Nachweis einer homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) [25]. Der PARP-Inhibitor Niraparib hingegen verbesserte das PFS unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus signifikant. Besonders stark war dieser Effekt bei HRD-positiven Tumoren [26].

Auch Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Nintedanib und Pazopanib verbesserten in prospektiv randomisierten Studien als Addition zur Erstlinientherapie (Nintedanib) oder als Erhaltungstherapie (Pazopanib) das PFS signifikant. Ein Einfluss auf das OS konnte dabei nicht gezeigt werden. Während beide Substanzen ihre Wirkung über die Inhibition von VGFR1 bis VGFR3 entfalten, hemmt Nintedanib zusätzlich unter anderem LCK, FLT3 und FGFR2 sowie Pazopanib PDGFR und c-Kit. Häufige Nebenwirkungen waren Hypertension, Diarrhoen und Neutropenie. Bisher erfolgte noch keine Zulassung für das Ovarialkarzinom [27-30].

1.3 Zweitlinientherapie des Ovarialkarzinoms

Die immer noch schlechte Prognose für Patientinnen mit Ovarialkarzinom trotz intensiver Chemotherapie zeigt, dass nicht jede Patientin von der Standardtherapie profitiert. Bei der Suche nach weiteren Therapieoptionen für die Erstlinie zeigt sich, dass für das rezidierte Ovarialkarzinom mehrere chemotherapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Somit könnte hier im Rahmen der Präzisionsonkologie auf ein breiteres Spektrum an Behandlungsstrategien zurückgegriffen werden.

1.3.1 Therapie beim platinsensitiven Rezidiv

Ein Rezidiv gilt als platinsensitiv, wenn es frühestens sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie auftritt. Darin enthalten sind auch die partiell platinsensitiven Ovarialkarzinome mit einem Rezidiv zwischen sechs und zwölf Monaten [12]. Diese strikte Einteilung wurde allerdings mittlerweile angezweifelt. So argumentierte beispielsweise die European Society for Medical Oncology (ESMO) und die European

Society of Gynaecological Oncology (ESGO) in ihrer Konsensuskonferenz 2019, dass mit der vergangenen Zeit seit der letzten platinhaltigen Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin auf eine weitere platinhaltige Therapie anspricht, kontinuierlich steige und nicht abrupt beginne. Ein festgesetzter Cutoff von sechs Monaten sei somit nicht sensitiv. Außerdem könne der Effekt von Erhaltungstherapien mit zielgerichteten Therapeutika auf das Ansprechen weiterer platinhaltiger Therapien bisher nicht quantifiziert werden [4]. Als platinhaltige Therapieschemata werden im Falle eines Rezidivs Carboplatin/Gemcitabin, Carboplatin/Paclitaxel oder Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) empfohlen [12].

Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel war einer Carboplatin-Monotherapie bei Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv sowohl im PFS als auch im OS überlegen [31]. Für Carboplatin/Gemcitabin wurde ein verlängertes PFS im Vergleich zur alleinigen Gabe von Carboplatin bei ähnlicher Lebensqualität gezeigt [32]. Carboplatin/PLD zeigte verglichen mit Carboplatin/Paclitaxel beim Rezidiv ein signifikant höheres PFS. Therapiemodifikationen wie Dosisreduktion und Intervallspreizung wurden häufiger bei Carboplatin/Paclitaxel beobachtet. Dabei waren die häufigsten Nebenwirkungen Polyneuropathie und allergische Reaktionen, während unter Carboplatin/PLD häufiger palmar-plantare Erythrodysesthesie und Nausea auftraten [33]. Im Vergleich mit diesen drei empfohlenen platinhaltigen Therapien konnte keine Überlegenheit von Carboplatin in Kombination mit Topotecan bezüglich des PFS nach zwölf Monaten gezeigt werden [34].

1.3.2 Therapie beim platinresistenten Rezidiv

Ein platinresistentes Rezidiv beschreibt nach der kalendarischen Einteilung ein Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monaten nach Abschluss der Chemotherapie [10]. Für den Fall, dass eine platinhaltige Rezidivtherapie nicht angezeigt ist, wird von der deutschen S3-Leitlinie eine Monotherapie mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel empfohlen [10].

PLD und Topotecan waren in ihrer Wirkung auf das PFS und OS beim platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv äquivalent. Beobachtete Nebenwirkungen waren bei PLD vor allem palmar-plantare Erythrodysesthesie, Mukositis und Stomatitis, während Hämatotoxizität bei Topotecan häufiger auftrat und sowohl zu mehr Modifikationen der Chemotherapie als auch zu Todesfällen aufgrund von Sepsis führte [35]. Gemcitabin und PLD waren in Bezug auf das PFS und OS vergleichbar. Hämatotoxizität trat dabei häufiger bei Gemcitabin, palmar-plantare Erythrodysesthesie häufiger bei PLD auf [36, 37]. Während Treosulfan in der deutschen S2k Leitlinie von 2007 noch empfohlen

wurde, war es Topotecan beim rezidierten Ovarialkarzinom nach platinhaltiger Erstlinientherapie im PFS und OS unterlegen. Unter einer Therapie mit Topotecan wurde häufiger Hämatotoxizität beobachtet [38-40]. Trotzdem wurde in neueren Studien ein Nutzen von Treosulfan besonders für ältere und stark vortherapierte Patientinnen bei gleichzeitig moderater Toxizität gezeigt [41, 42].

1.3.3 Weitere Chemotherapieoptionen

Bevor die Überlegenheit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinientherapie in Studien gezeigt wurde, galt eine Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin als Standard. Seitdem ist Cyclophosphamid kein Bestandteil der deutschen S3-Leitlinie [10, 31, 43]. In kleinen Kollektiven wurde seither ein Einsatz von oralem Cyclophosphamid bei Ovarialkarzinomrezidiven oder in Kombination mit Etoposid als Erhaltungsdosis beispielsweise bei Patientinnen mit makroskopischem Residualtumor diskutiert [44, 45]. Für Vinorelbin in Kombination mit Gemcitabin konnte eine Tumorantwort gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) und durch das Sinken des Spiegels des Cancer-Antigens 125 (CA-125) beim rezidierten Ovarialkarzinom gezeigt werden [46, 47].

1.3.4 PARP-Inhibitoren

Zur Rezidivtherapie wurden in der deutschen S3-Leitlinie von 2022 die drei PARP-Inhibitoren Niraparib, Olaparib und Rucaparib empfohlen [12]. Niraparib verbesserte beim platin sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv als Erhaltungstherapie sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne BRCA-Mutation das PFS signifikant. Die häufigste schwere Nebenwirkung war hierunter Hämatotoxizität [48].

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines serösen high-grade Karzinoms nach mindestens zweimaliger platinhaltiger Chemotherapie, die unter der letzten platinhaltigen Therapie mindestens eine Partialremission erzielten, verlängerte Olaparib als Erhaltungstherapie das PFS. Am meisten verlängert wurde das PFS in einer Subgruppe von Patientinnen mit Mutation von BRCA 1/2. Unter der Therapie kam es häufig zu Fatigue und Anämie [49-51]. Eine aktuelle Studie zeigte außerdem ein signifikant verlängertes PFS bei Monotherapie mit Olaparib im Gegensatz zur platinfreien Chemotherapie eines Rezidivs mit BRCA-Mutation, das bereits zweimalig mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt wurde [52].

Rucaparib hat in der Europäischen Union bisher allerdings als einziger PARP-Inhibitor die Zulassung zur Monotherapie für Patientinnen mit BRCA-Mutation bei Progress

nach zwei oder mehr Chemotherapien [10]. Bei Patientinnen mit Rezidiv eines serösen oder endometrioiden high-grade Karzinoms nach mindestens zweimaliger platinhaltiger Chemotherapie, die unter der letzten platinhaltigen Therapie mindestens eine Partialremission erzielten, verlängerte Rucaparib das PFS. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Anämie und erhöhte Transaminasen [53].

1.4 Biomarker und präklinische Vorhersagemodelle für das Ovarialkarzinom

Die deutsche S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom empfiehlt eine Standardchemotherapie für alle Patientinnen ab FIGO IIB. Ein personalisiertes Vorgehen ist somit für die Erstlinie bisher nicht etabliert. Bei einem Rezidiv liegen mehrere Optionen vor, die unter anderem vom Zeitpunkt des Progresses abhängen. Davon abgesehen werden viele verschiedene Wirkstoffe genannt, ohne darzulegen, welche Therapie bei welcher Patientin am erfolgversprechendsten sei. Somit gibt es keine klare Handlungsanweisung zur Auswahl des richtigen Chemotherapeutikums für die individuelle Patientin [12].

Die Effektivität der Chemotherapie in der Behandlung solider Karzinome ist trotz der großen Bandbreite an zur Verfügung stehenden Substanzen immer noch unbefriedigend, was durch die bereits erwähnte hohe Rezidivrate des Ovarialkarzinoms verdeutlicht wird. Chemotherapieabbruch aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ist nach wie vor ein weit verbreitetes Phänomen. Außerdem gibt es Substanzen, die wegen bestehenden Komorbiditäten oder Allergien bei der individuellen Patientin nicht eingesetzt werden können. In diesen Situationen ist es erstrebenswert, Informationen über ein äquieffektives Präparat mit anderem Nebenwirkungsprofil zu besitzen. Durch den bestmöglichen Wirkstoff von Beginn an wird zudem die Pharmaökonomie verbessert. Diese Gründe führten zur Suche nach prädiktiven Biomarkern für die Therapie des Ovarialkarzinoms [54].

1.4.1 Deskriptive Biomarker

Ein Biomarker wird als prädiktiv bezeichnet, wenn er das Therapieansprechen korrekt vorhersagt, im Gegensatz zu prognostischen Biomarkern, die eine Aussage zum Überleben unabhängig von der Therapie treffen. Prädiktive Biomarker spielen als Stratifizierungsmerkmal bei molekularen Therapiestrategien eine zunehmend bedeutende Rolle für die Therapieplanung beim individuellen Patienten [55].

Histopathologische Biomarker

Histologisch ist vor allem zwischen high-grade und low-grade Ovarialkarzinomen zu unterscheiden. 70% der epithelialen Ovarialkarzinome zählen zu den serösen high-grade Karzinomen. Die gut differenzierten serösen low-grade Karzinome sind charakterisiert durch eine geringere Aggressivität, aber auch durch ein schlechteres Ansprechen auf eine Chemotherapie im Gegensatz zu high-grade serösen Karzinomen. Bei den weniger chemosensitiven Subtypen, zu denen neben den serösen low-grade Karzinomen auch die muzinösen und klarzelligen Ovarialkarzinome zählen, ist die Wichtigkeit einer Operation ohne makroskopischen Residualtumor besonders hervorzuheben [56-59]. Unter den serösen high-grade Karzinomen ist eine niedrige Expression von Ki67 in der Immunhistochemie mit einer Platinresistenz sowie einem verkürzten OS assoziiert. Insgesamt ist die Expression von Ki67 in high-grade Karzinomen signifikant höher als in low-grade Karzinomen [60, 61]. Vor allem die eher platinresistenten low-grade Ovarialkarzinome exprimieren in den meisten Fällen Hormonrezeptoren (PR+/ER+). In bisher kleinen retrospektiven Studien zeigte sich der Hormonrezeptorstatus für diese Subgruppe als potentieller prädiktiver Biomarker für einen möglichen Nutzen antihormoneller Therapeutika wie Letrozol, Anastrozol und Tamoxifen sowohl als Erstlinien- als auch als Zweitlinientherapie [62-64]. Da bisher allerdings randomisierte kontrollierte Studien für Subgruppen fehlen, empfiehlt die deutsche Leitlinie derzeit ein Beibehalten der Standardtherapie [12]. Diese Bemühungen zur Detektion therapierelevanter Subgruppen durch histopathologische Parameter verdeutlicht allerdings die Notwendigkeit einer Therapieselektion auf individuellerer Basis.

Genetische Biomarker

Durch Analysen der Desoxyribonukleinsäure (DNA) konnten immer mehr Gene identifiziert werden, die in der Genese und Therapie des Ovarialkarzinoms eine Rolle spielen. So erhöhen deletäre Mutationen in Hochrisiko-Genen die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Diese beinhalten zum einen BRCA1/2-Mutationen beim familiären Brust- und Eierstockkrebsyndrom sowie die mit dem Lynch-Syndrom assoziierten Mutationen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2. Des Weiteren zählen ATM, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D und TP53 zu den Hochrisiko-Genen [65].

Ungefähr die Hälfte aller epithelialen Ovarialkarzinome weisen defekte DNA-Reparaturmechanismen im Rahmen der homologen Rekombination (HR) auf. Diese

Mutationen gehen mit einer hohen Sensitivität gegenüber platinhaltigen Therapeutika sowie PARP-Inhibitoren und damit auch mit einem verlängerten Überleben einher [66-69]. Die aktuell am besten validierte Mutation für den Einsatz von PARP-Inhibitoren stellt dabei sowohl die Keimbahn- als auch die somatische Mutation in BRCA1 oder BRCA2 dar [24, 67, 70]. In einer Studie wurden elf weitere Mutationen (ATM, BARD1, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FAM175A, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D) identifiziert, die Gene der homologen Rekombination betreffen und mit einem verbesserten Platinansprechen sowie einem verlängerten OS einhergehen [71]. Auf dieser Basis wurden HR-Assays entwickelt, die in Studien das individuelle Platinumsprechen signifikant vorhersagten. Diese Assays zeigten bisher insgesamt aber eine schlechte Reproduktivität [4, 72, 73]. Es zeigte sich außerdem, dass auch Patientinnen ohne Mutationen in HR-Genen von PARP-Inhibitoren profitieren. Dies trifft vor allem für Patientinnen zu, die zuvor auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben. Somit verbleibt dieser klinische Parameter der wichtigste prädiktive Biomarker für einen Therapieerfolg durch PARP-Inhibitoren [48].

Der Fanconi-Anämie-Pathway verbessert die DNA-Reparatur über HR. Während einerseits Mutationen in Genen der HR wie BRCA zu einem besseren Therapieansprechen führen, entwickeln Tumore durch eine Induktion der Gene dieses Pathways (z.B. FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2) Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika wie Carboplatin, die zu einer Vernetzung der DNA-Moleküle führen. Durch die therapeutische Störung des Fanconi-Anämie-Pathways könnte somit die Platinsensitivität erhöht werden. Die Suche nach gezielten Inhibitoren des Pathways ist Gegenstand aktueller Forschung [74-78].

Die Mutationslast von Ovarialkarzinomen ist im Vergleich zu beispielsweise dem malignen Melanom oder dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eher gering. Vor allem während der Entwicklung einer Platinresistenz treten aber auch beim Ovarialkarzinom immer mehr Mutationen auf. Dazu zählt beispielsweise die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene RB1, NF1, RAD51B und PTEN oder die Amplifikation von CCNE1. Diese erhöhte Mutationslast führt zu einem verbesserten Ansprechen auf Immuncheckpointinhibitoren [79, 80]. Für die Subgruppe des klarzelligen Ovarialkarzinoms konnte in einem kleinen Studienkollektiv ein Ansprechen auf Nivolumab, einen Antikörper gegen PD-1 (programmed cell death protein 1), nachgewiesen werden [81]. Als Biomarker für diese Wirkstoffklasse stehen zusätzlich zur Expression von PDL-1 (programmed death-ligand 1) auch genetische Biomarker

zur Verfügung. Dies sind der Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und die Bestimmung des Tumor Mutational Burdens (TMB) [82-84].

Mehrere Firmen bieten mittlerweile für verschiedene Tumorentitäten spezifische Untersuchungen durch Next Generation Sequencing (NGS) mittels sogenannter multigene panels an, die mehrere Gene umfassen [85]. Der Tempus xT Assay untersucht beispielsweise 595 Gene und wurde sowohl für solide als auch für hämatologische Malignome entwickelt. Dabei wird das Paraffingewebe der Patienten unter anderem auf MSI getestet. Die Sensitivität lag im Rahmen einer Validierung durch klinische Proben und Zelllinien zwischen 98,1% und 99,9% [86]. Der FoundationFocus™ CDxBRCA Assay prüft auf individueller Basis anhand von Gewebe auf somatische Mutationen oder Keimbahnmutationen von BRCA 1/2. Damit sollen die Patientinnen identifiziert werden, die von einer Therapie mit Rucaparib profitieren könnten [87]. Auch der Oncomine™ BRCA Research Assay untersucht Blut oder Paraffinmaterial auf verschiedenste Variationen innerhalb von BRCA 1/2. Mit einer Sensitivität zwischen 94% und 100% läge dabei das Ergebnis innerhalb von drei Tagen vor [88, 89]. Eine Erweiterung stellt das Ion Torrent™ Oncomine™ BRCA Expanded Panel dar, das neben BRCA1 und BRCA2 13 weitere Gene des HR-Pathways wie ATM, PALB2 und BRIP1 untersucht. Mutationen auf diesen Genen spielen sowohl für das Ovarialkarzinom als auch für das Mamma- und Prostatakarzinom eine Rolle. Das Ion Torrent™ Oncomine™ Gynecological Panel prüft 19 relevante Gene für das Ovarial-, Endometrium- und Cervixkarzinom wie PTEN, BRCA2 und CTNNB1 [90]. Der Ion Torrent™ Oncomine™ Tumor Mutation Load Assay bestimmt hingegen bei über 136 Genen den TMB für die mögliche Anwendung von Immuntherapie [91].

Viele Studien zeigten allerdings, dass ein Großteil der Patienten bisher nicht von einer genetischen Testung profitiert. Dies liegt vor allem daran, dass die meisten Proben keine therapierbaren Genomveränderungen aufweisen. Aber auch für die Patienten, bei denen therapierbare Mutationen festgestellt werden, liegen ernüchternde Ergebnisse vor [92, 93]. Im Rahmen der SHIVA Studie, die 2015 veröffentlicht wurde, wurden 741 Proben solider Tumore genetisch untersucht. 40% der Patienten wiesen durch zielgerichtete Therapeutika behandelbare Mutationen auf, davon auch 29 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Diese Studienteilnehmer wurden randomisiert und entweder mit den laut DNA-Analyse übereinstimmenden oder in der Kontrollgruppe mit vom Tumorboard vorgeschlagenen Wirkstoffen behandelt. Dabei fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen für das PFS [94]. Bei der neueren I-PREDICT-Studie konnte für 73 von 149 Patienten mit rezidierten Tumorerkrankungen

eine zum genetischen Profil passende Therapie gefunden werden. Diese Patienten wurden mit durch die Analyse ermittelten Kombinationstherapien behandelt, die unter anderem auch Immuntherapien beinhalteten. 23% der Behandelten sprachen auf die selektierte Therapie an. Dabei wurde für jeden Patienten ein „Matching-Score“ berechnet, der sich als unabhängiger Prädiktor eines verlängerten PFS und OS zeigte [95, 96]. Diese Studie ist somit insgesamt ein Beispiel dafür, dass Fortschritte bei der Präzisionsonkologie durch NGS gemacht werden. Die Aussagekraft bleibt allerdings durch die eher kleine Studiengröße sowie einem fehlenden Kontrollarm limitiert. Somit werden zusätzliche Studien benötigt, um den klinischen Nutzen dieser Ergebnisse zu klären [97]. Im Gegensatz zu deskriptiven Biomarkern bergen funktionelle Ansätze das Potential, über die statische Aussagekraft von Gentests hinauszugehen und das Verhalten von Tumorzellen bei Exposition gegenüber Therapeutika direkt anzuzeigen [92, 98-100].

1.4.2 Funktionelle Modelle zur Vorhersage des Therapieansprechens

Zweidimensionale Modelle

Zweidimensionale (2D) Modelle gelten als eine Möglichkeit der funktionellen Vorhersage des Chemotherapieansprechens bei Malignomen. Der Extreme Drug Resistance Assay (EDR-Assay) nutzt ein 2D-Zellmodell, bei dem die Tumorzellen 72 Stunden *in vitro* therapiert werden. Anschließend wird das Zellüberleben durch in die DNA aufgenommenes radioaktives Thymidin und anschließender Auswertung mit einem Szintillationszähler bestimmt. Bei einer prospektiven Studie erhielten 39 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom die vom EDR-Assay ermittelte Therapie, während 39 Patientinnen als Kontrollgruppe nach klinischen Standardkriterien therapiert wurden. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate zwischen den zwei Gruppen [101]. Der Chemotherapy Resistance Test (CTR-Test) nutzt dieselbe Technik. Eine damit durchgeführte Studie mit 52 Patientinnen teilte diese in Anbetracht der Testergebnisse in Gruppen mit „extremer“, „intermediärer“ sowie „geringer“ Resistenz ein. Dabei wurden sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien des Ovarialkarzinoms getestet. Bei der retrospektiven Auswertung gelang eine Vorhersage von Patientinnen mit Resistenzen in 100% der Fälle. Eine korrekte Vorhersage der Sensitivität auf die jeweiligen Chemotherapeutika lag bei 79% mit einem großen Unterschied zwischen Monotherapien (44%) und Kombinationstherapien (95%). Die Kombinationstherapien wurden hierbei nicht separat getestet, sondern es wurde ein Score aus den Testungen der beiden einzelnen Therapeutika berechnet. Insgesamt liegen somit unterschiedliche Ergebnisse im

Hinblick auf die prädiktive Wertigkeit des EDR-Assays vor und es werden prospektive Ansätze mit größeren Kollektiven benötigt [102, 103].

Der Microculture-Kinetic (MiCK) Assay misst die Apoptoserate der Tumorzellen durch Chemotherapie *in vitro*, indem über 48 Stunden die Veränderung der optischen Dichte bestimmt wird [104]. Eine prospektive Studie an 98 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom zeigte eine Korrelation zwischen klinischem Ansprechen und Testergebnissen: Die Patientinnen, die die laut Assay beste Therapie bekamen, überlebten signifikant länger als diejenigen, welche im Test weniger effektive Therapeutika erhielten. Zusätzlich war das PFS bei einer laut Test optimalen Therapie signifikant verlängert. Auf Basis dieser Ergebnisse sind randomisierte Studienansätze geplant [105].

Der ChemoFx Assay trifft eine Aussage über das Therapieansprechen basierend auf Kulturen von malignen Epithelzellen. Das Überleben der Tumorzellen nach 72-stündiger Therapie *in vitro* wird dabei mit Hilfe einer automatisierten mikroskopischen Zählung von zellulärer DNA nach Färbung mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI quantifiziert. Die Ergebnisse werden anschließend unterteilt in „sensitiv“, „intermediär sensitiv“ und „resistent“ [106]. Zu diesem Assay liegen zwei prospektive Studien zu Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom vor: Bei 262 Patientinnen mit Rezidiv oder persistierendem Ovarialkarzinom zeigte sich, dass Patientinnen, die eine laut Test „sensitive“ Therapie erhielten, ein längeres PFS und OS aufwiesen. Zwischen Patientinnen mit „resistenter“ und „intermediär sensitiver“ Therapie zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Dies traf sowohl für platinresistente als auch platinresistente Rezidive zu [107]. Die zweite Studie wurde anhand von 276 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und FIGO-Stadien III oder IV durchgeführt, die Carboplatin und Paclitaxel als Erstlinientherapie erhielten. Diese neoadjuvante Therapie wurde gefolgt von einer zytoreduktiven Operation. Eine im 2D-Modell festgestellte Resistenz gegenüber Carboplatin war dabei stark assoziiert mit verkürztem PFS im Gegensatz zu Tumorproben, die im Assay als „sensitiv“ oder „intermediär sensitiv“ eingestuft wurden [108]. Auf Basis dieser Ergebnisse wurden von Gesundheitsdienstleistern randomisierte Studien gefordert, um eine potentielle Überlegenheit des Assays gegenüber Standardverfahren nachzuweisen [109].

Zweidimensionalen Modellen mangelt es allerdings an Tumorcharakteristika, die eine wichtige Rolle bei der Tumorentwicklung und Medikamentenwirkung einnehmen [110]. Im Gegensatz dazu geht die dreidimensionale (3D) Anordnung der Tumorzellen mit der Bildung zahlreicher Tumorgewebe-ähnlicher Eigenschaften wie Zell-Zell- und Zell-

Matrix-Interaktionen einher. Dazu gehört die Entstehung eines heterogenen Mikromilieus, das Immunzellen, Fibroblasten, die extrazelluläre Matrix und Signalmoleküle wie Zytokine und Wachstumsfaktoren beinhaltet. In Abhängigkeit von der Größe bzw. Kompaktheit des Sphäroides entsteht ein Stoffwechselgradient, der zu einer zentralen Azidose, Hypoxie und Hypoglykämie führt [111, 112]. Außerdem entstehen innerhalb des Tumors Subpopulationen mit unterschiedlichen proliferativen Eigenschaften, wobei der Großteil der Zellen in der G0/G1-Phase des Zellzyklus ruht [113]. Neben dieser zellulären Heterogenität bleibt auch die molekulare Heterogenität erhalten. So konnte für verschiedene Antigene, die bei der Tumorprogression eine entscheidende Rolle spielen und somit die Chemosensitivität nachhaltig beeinflussen, eine differentielle Expression der verschiedenen Tumorzellsubpopulationen gezeigt werden. Beispiele hierfür sind Zelladhäsionsmoleküle, Matrixmetalloproteasen und resistenzvermittelnde Proteine. Folglich reflektieren 3D-Modelle die Komplexität und Heterogenität des Gewebes solider Karzinome [114-117].

Dreidimensionale Modelle

Der Histoculture Drug Response Assay (HDRA) verwendet ein Modell, bei dem Gewebeproben in einer 3D-Kollagenmatrix für sieben Tage kultiviert werden. Wie stark die Zellen durch die Therapie gehemmt wurden, wird im Anschluss durch den Methylthiazol-Tetrazolium Assay (MTT-Assay) nachgewiesen [118]. Eine niedrigere Rezidivrate sowie ein signifikant verlängertes PFS konnte in einer Studie mit 104 Patientinnen gezeigt werden, wenn diese im Assay als sensitiv gegenüber Carboplatin und Paclitaxel eingestuft wurden [119]. Auch eine retrospektive Studie mit 79 Patientinnen fand ein längeres PFS bei den Patientinnen, die im Test Carboplatinsensitiv waren, im Gegensatz zu denen, die laut Test Resistenzen aufwiesen. Für das mediane OS konnte allerdings keine signifikante Korrelation mit den Assay-Ergebnissen nachgewiesen werden [120, 121]. In einer retrospektiven Analyse mit 139 Patientinnen konnte allerdings keine Vorhersagekraft des Assays für Platin-Sensitivität oder das OS nachgewiesen werden [122]. Der Integrative Tumor Response Assay besteht aus zwei aufeinanderfolgenden HDRAs mit dem Ziel, eine Aussage über die Zweitlinientherapie des Ovarialkarzinoms treffen zu können. In der ersten Runde wurden 44 chemotherapienaive Gewebeproben *in vitro* mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert. Die überlebenden Zellen wurden daraufhin einer platinfreien Zweitlinientherapie durch einen zweiten HDRA zugeführt. Die klinische Ansprechrate auf die Zweitlinientherapie konnte bei 18 Patientinnen mit den Ergebnissen *in vitro*

korreliert werden. Die Sensitivität lag dabei bei 85,7%, während die Spezifität mit 18,2% sehr niedrig war [123].

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte intensive Literaturrecherche ergab, dass es bei der Vorhersage des individuellen Chemotherapieansprechens durch 3D-Modelle beim Ovarialkarzinom noch große Lücken gibt. Zwar sind mehrere dreidimensionale Modelle anhand von Zelllinien wie beispielsweise CELL2SPHERE™ [124] für Forschungszwecke etabliert, allerdings sind Zelllinien nicht für die personalisierte Medizin nutzbar. Auch Organoide wurden für das Ovarialkarzinom entwickelt. Diese werden aus Stammzellen generiert und enthalten somit die organotypischen Zelltypen. Diesen Modellen fehlen aber die oben bereits erwähnten vielfältigen Vorteile eines tumorspezifischen Mikromilieus [125-128]. Tiermodelle wie patient-derived xenografts (PDX) sind zu zeit- und kostenintensiv und würden den Chemotherapiebeginn für die Patientinnen um mehrere Wochen verschieben [129-131]. Außerdem zeigten sich Unterschiede zwischen dem murinen und dem humanen Mikromilieu [132]. Im Gegensatz zum Ovarialkarzinom sind für andere Tumorentitäten wie beispielsweise das Kolonkarzinom (IndiTreat®), das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (EVA/PCD™) oder das Mammakarzinom (Onco-PDO®) bereits 3D-Modelle im personalisierten Einsatz [133-135].

Das multizelluläre Sphäroidmodell, auch 3D-Mikrotumormodell genannt, kann für alle soliden Karzinome aus primärem und metastatischem Tumorgewebe generiert werden. Aktuell wird es im Rahmen der personalisierten Medizin als erweitertes Diagnostikum eingesetzt, um die wirksamste Therapie für den individuellen Tumorpatienten funktionell zu identifizieren. Dabei werden Chemotherapeutika, zielgerichtete Therapeutika oder Immuntherapeutika als Einzelsubstanzen und in Kombination vergleichend getestet. Hierdurch wird das „Trial and Error“-Verfahren beim Patienten vermieden. Das Sphäroidmodell wird ohne Zwischenkultur direkt aus dem individuellen Patiententumor generiert. Die biologische Validierung ergab, dass diese Tumorsphäroide zahlreiche Eigenschaften des originären Tumors imitieren. Hierzu zählen die feingewebliche Differenzierung, die Proliferationsaktivität und das Biomarkerexpressionsprofil. Außerdem bleibt das Tumormikromilieu, einschließlich des Immunzellinfiltrates erhalten [136]. Die Prädiktivität dieses Modells wurde bereits in der SpheroNEO-Studie für das Mammakarzinom bei 78 Patientinnen untersucht. Hierbei zeigte es mit einer Sensitivität von 95,5% und einer Spezifität von 91,1% einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientinnen mit pathologischer Komplettremission und denjenigen mit einem Residualtumor nach neoadjuvanter

Chemotherapie auf. Durch die Verwendung von Biopsiegewebe konnte allerdings nur eine geringe Zellzahl isoliert werden, was die Erfolgsrate der Assay-Ergebnisse limitierte. Insgesamt war das Sphäroidmodell beim Mammakarzinom nicht nur prädiktiv, sondern konnte auch zwischen effektiven und ineffektiven Therapeutika auf individueller Ebene unterscheiden [137]. Außerdem wurde bei 22 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv prospektiv das Ansprechen auf verschiedene Chemotherapien sowie zielgerichtete Therapeutika im Sphäroidmodell korrekt vorhergesagt [138]. Auf Basis dieser Ergebnisse wurden vergleichbare Studienansätze auch für das Kolon- und das Magenkarzinom sowie im Fall dieser Arbeit für das primäre Ovarialkarzinom unternommen.

2 Zielsetzung

Momentan stehen kaum Biomarker zur Verfügung, die ein personalisiertes Therapieansprechen beim primären Ovarialkarzinom zuverlässig vorhersagen. Ziel des dreidimensionalen Sphäroidmodells ist die Identifikation der optimal wirksamen medikamentösen Therapie für die individuelle Krebspatientin bereits vor Therapiebeginn. Damit soll langfristig ein Beitrag zur Verbesserung der derzeit schlechten Prognose des Ovarialkarzinoms geleistet werden.

Um dies zu erreichen, sollte die vorliegende Arbeit anhand von 92 Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie folgende Fragen klären:

- Stellt das Sphäroidmodell einen prädiktiven Faktor für die Erstlinientherapie beim primären Ovarialkarzinom dar?
- Erlaubt das Sphäroidmodell eine Aussage bezüglich der Platinsensitivität beim primären Ovarialkarzinom?
- Profitieren bestimmte Patientinnengruppen mit einem primären Ovarialkarzinom besonders von einem präklinischen Diagnostiktest wie dem Sphäroidmodell?
- Identifiziert das Sphäroidmodell effektive Chemotherapiealternativen, die gegebenenfalls die derzeit empfohlene Erstlinientherapie ersetzen könnten?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der SpherID-Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Kohortenstudie, die anhand der geltenden Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP) und nationaler Gesetzgebung durchgeführt sowie von der Ethikkommission (Ethikreferenz Nr. 278/04 Ethikkommission bei der LMU München) genehmigt wurde.

Insgesamt nahmen fünf deutsche Kliniken teil, in denen jeweils ein Prüfarzt mit der Studie vertraut war. In den Zentren wurden zwischen Januar 2012 und November 2016 insgesamt 323 Patientinnen, bei denen der Verdacht auf ein primäres Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom bestand, präoperativ aufgeklärt.

Dabei waren die Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt:

Einschlusskriterien:

- standardisiertes diagnostisches, operatives, pathologisches und labordiagnostisches Vorgehen
- histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-, Tuben-, oder Peritonealkarzinom (Stadium FIGO IC-IV)
- geplante Durchführung einer Systemtherapie
- Alter \geq 18 Jahre
- schriftliches Einverständnis der Patientin nach Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- aktuell bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bezüglich des neu diagnostizierten malignen Ovarialtumors
- schwere psychische Erkrankungen (insbesondere solche, bei denen eine freie Entscheidungsfindung zur Teilnahme an der Studie in Frage gestellt ist)
- vorherige Chemo- oder Strahlentherapie innerhalb der letzten fünf Jahre
- synchroner oder weniger als fünf Jahre vorbestehender maligner Tumor (außer adäquat behandeltes Carcinoma in situ der Cervix, Basalzellkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ der Brust)
- dem Labor wurde kein Gewebe zur Verfügung gestellt
- bei Erstdiagnose wurde dem Labor kein Primärtumor zur Verfügung gestellt

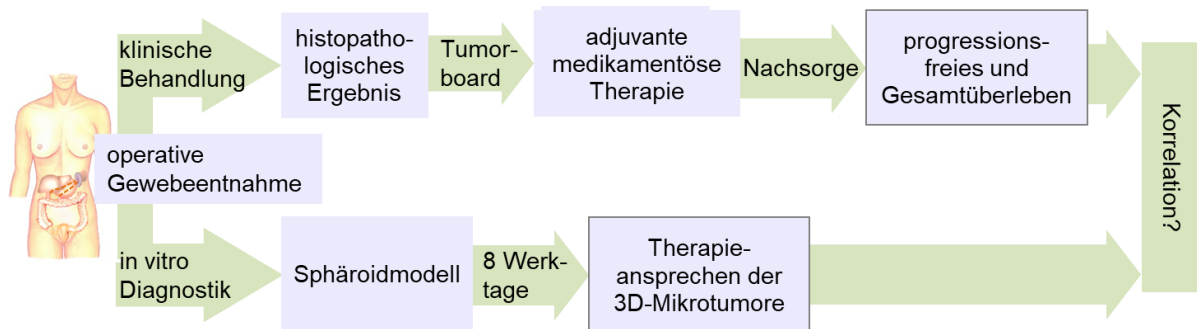


Abbildung 1: Überblick über das Studiendesign
 Die klinische Behandlung und die *in vitro* Diagnostik liefern dabei unabhängig voneinander ab.

Nach der Aufklärung der Patientinnen wurden die Gewebeproben während der Operation entnommen. Wie Abbildung 1 verdeutlicht, beeinflussten sich die darauffolgende klinische Behandlung durch die betreuenden Ärzte sowie die *in vitro* Diagnostik nicht. Sobald die Nachsorge abgeschlossen war, wurden die klinischen mit den experimentellen Daten zusammengeführt. Die anschließende statistische Auswertung beschäftigte sich mit der Frage der prädiktiven Wertigkeit des Sphäroidmodells.

3.2 Sphäroidmodell

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurden die Sphäroide *ex vivo* direkt aus den operativ entnommenen Tumorproben generiert. Hierfür wurden die Gewebeproben aus dem Tumorresektat unter sterilen Bedingungen gewonnen und für den Transport in das zentrale Diagnostiklabor der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Klinikum Großhadern in eine geeignete und gekühlte Nährlösung gegeben. Dort wurde das vitale, unfixierte Gewebe durch mechanisch-enzymatische Aufarbeitung in eine Einzelzellsuspension überführt. Mit dem Trypanblau-Exklusionstest wurden die Gesamtzellzahl und die Vitalität der Proben ermittelt. Die 3D-Mikrotumore wurden mittels der modifizierten „liquid-overlay“-Technik generiert. Dabei wurde die Adhärenz der Zellen an den Kulturträger verhindert, indem sie auf mit Agarose beschichtete Zellkulturplatten gegeben wurden. Gleichzeitig wurde hierdurch die Zell-Zell-Interaktion unterstützt. In jede Kavität der beschichteten Platten wurden 50.000 Zellen gefüllt.

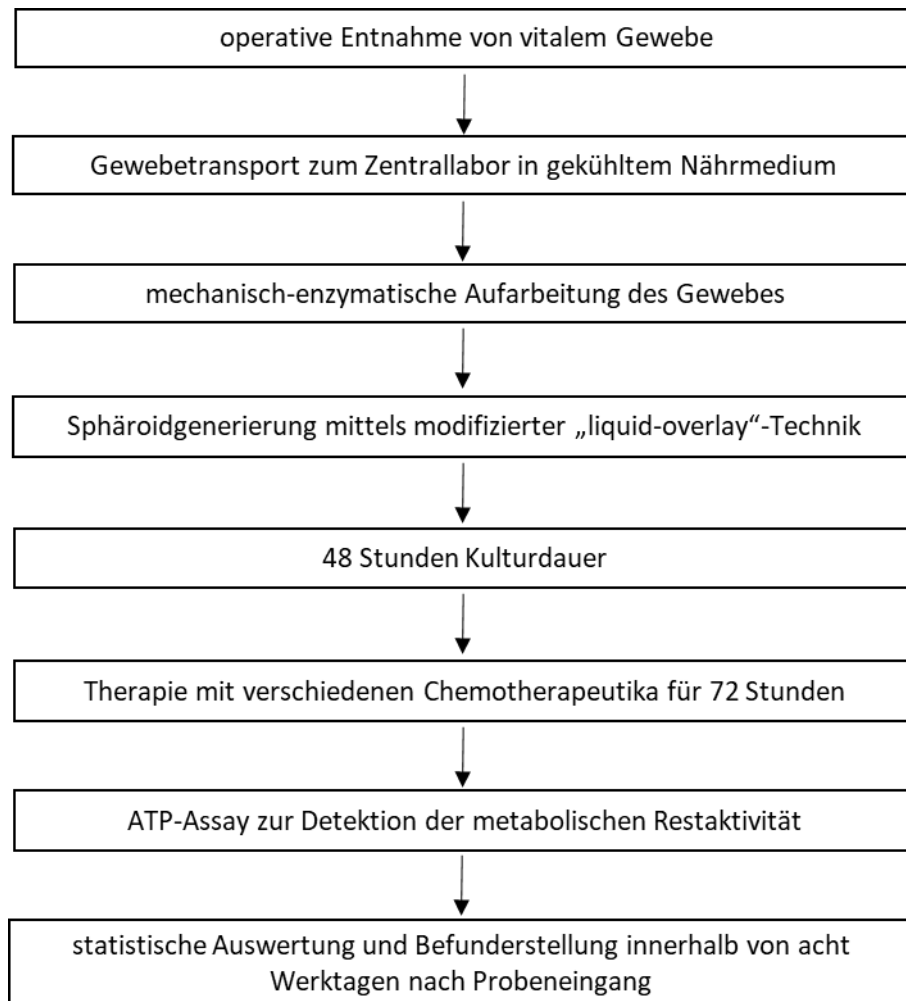


Abbildung 2: Prozess des Sphäroidmodells von der operativen Gewebeentnahme bis zur Befunderstellung

Nach 48 Stunden Kulturdauer wurden die entstandenen Sphäroide für 72 Stunden medikamentös behandelt. Hierbei wurde die in der S3-Leitlinie von 2013 empfohlene Erstlinienoption bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel in der adäquat klinischen Konzentration eingesetzt. Da häufig ausreichend Tumorgewebe von den Zentren zur Verfügung gestellt wurde und somit zusätzliche Sphäroide generiert werden konnten, wurden außerdem Therapieoptionen der Zweitlinie mitgetestet. Geeignete Lösungsmittelkontrollen wurden mitgeführt. Zwischen 2011 und 2013 war PLD in Deutschland nicht lieferbar. Deswegen wurde in diesem Zeitraum im Test freies, nicht-pegyliertes Doxorubicin in der maximalen Plasmakonzentration (PPC) von PLD verwendet.

Das Ansprechen der 3D-Mikrotumore auf die Arzneimittel wurde mit dem ATP-basierten CellTiter-Glo Assay (Promega, Mannheim) geprüft. Die residuale Stoffwechselaktivität nach der Behandlung der Sphäroide ist ein Maß für das

Therapieansprechen. Dabei gilt: Je weniger Zählimpulse pro Sekunde (cps) detektiert werden, desto geringer ist die metabolische Restaktivität der Mikrotumore. Dies entspricht einem guten Therapieansprechen. Die Ergebnisse werden dabei bezogen auf die jeweilige Lösungsmittelkontrolle dargestellt. Nachdem ein statistischer Ausreißertest durchgeführt wurde, lag der jeweilige Befund der Wirkstofftestung für die individuelle Patientin innerhalb von acht Werktagen nach Gewebeeingang vor. Diese Ergebnisse wurden nicht an die behandelnden Ärzte weitergeleitet. Die Entscheidung, welche Therapie bei der jeweiligen Patientin zur Anwendung kommen sollte, wurde somit im Rahmen des Tumorboards der Zentren ohne Kenntnis des Befundes des Sphäroidmodells getroffen. Die Richtigkeit der Labordaten wurde von mehreren Mitarbeitern der Arbeitsgruppe überprüft.

3.3 Datenerhebung

Die anschließende Nachsorge der Studienpatientinnen wurde an den fünf teilnehmenden Zentren zusammen mit den jeweiligen Prüfärzten durchgeführt. Beim Einschluss der Patientinnen wurden die klinisch-pathologischen Basisdaten erhoben. Um die Frage der Repräsentativität des Kollektivs zu klären, wurden hierbei beispielsweise Alter, FIGO-Stadium, der Wert des Tumormarkers CA-125 präoperativ und das operative Vorgehen dokumentiert. Die erste Nachsorge fand sechs Monate postoperativ statt, wobei vor allem die Details der durchgeführten Chemotherapie sowie ein eventueller Progress während oder nach der Therapie dokumentiert wurden. Diese Daten waren für die Erfassung der prädiktiven Wertigkeit des Sphäroidmodells entscheidend. Die weiteren Nachsorgen fanden daraufhin im ersten Jahr vierteljährlich und anschließend alle sechs Monate statt. Erfragt wurden tumorassoziierte Symptome der Patientinnen sowie Befunde von Tumormarkerbestimmung, körperlicher Untersuchung, Sonographie und weiterer Bildgebung, mit denen ein Progress ausgeschlossen oder diagnostiziert wurde. Auch die daraus resultierenden medikamentösen oder operativen Therapien sowie deren Ansprechen beispielsweise in der Computertomographie wurden erfasst. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit betrug der Nachsorgezeitraum 57 Monate (4,75 Jahre). Die Daten wurden pseudonymisiert in einem Case Report Form (CRF) schriftlich dokumentiert und in eine korrespondierende Excel-Datei überführt.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 26 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers wurden Überlebens-

kurven der klinisch-pathologischen Charakteristika des Patientenkollektivs erstellt. Die Gruppen wurden durch den Breslow- sowie den Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede bezüglich PFS und OS untersucht. Als Grenze für die Signifikanz galt hierfür ein p-Wert $\leq 0,05$. Der Log-Rank-Test untersucht besonders Unterschiede gegen Ende der Kurven. Da der Nachsorgezeitraum in der vorliegenden Studie mit fünf Jahren eher lang ist, sollte auch der Beginn der Kurven berücksichtigt werden, wofür sich der Breslow-Test eignet. Wenn drei Ausprägungen einer Variable verglichen werden sollten, geschah dies zuerst mit der Einstellung „Zusammengefasst über Schichten“. Zeigte sich hierbei eine Signifikanz zwischen mindestens zwei der Kurven, wurde über die Option „Paarweise über Schichten“ analysiert, welche der Kurven sich im Einzelnen voneinander unterscheiden.

Das PFS ist definiert als der Zeitraum vom Ereignis (in diesem Fall das Datum der Operation) bis zum Tag des Progresses oder des Todes, falls dieser früher eintrat. Das OS überspannt die Zeit ab dem Ereignis bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Beides beinhaltet somit auch die Therapiezeit [139]. Im Gegensatz dazu beginnt das platinfreie Intervall (PFI) am Tag der letzten Gabe von Carboplatin und endet mit Feststellung eines Progresses [140, 141]. Wenn bei der Erhebung eines Datums (z.B. Ende der Chemotherapie oder Datum einer Computertomographie) nur Monat und Jahr zur Verfügung standen, wurde für die Berechnungen der 15. Tag, also die Monatsmitte, verwendet.

Diejenigen Variablen, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen, wurden einer multivariaten Analyse mittels COX-Regression zugeführt. Nachdem diese Variablen zur Regressionsanalyse hinzugefügt worden waren, wurde schrittweise jeweils diejenige mit dem höchsten p-Wert entfernt, bis nur noch die multivariabel signifikanten Charakteristika verblieben. Im Ergebnisteil wurden nur die unabhängig signifikanten Ergebnisse dargestellt. Alle Variablen mit ihrem p-Wert, der Hazardrate sowie dem 95% Konfidenzintervall finden sich im Anhang,

Als Cutoff für das Therapieansprechen *in vitro* wurde der Median der metabolischen Restaktivität aller Tumorproben von 24,7% verwendet. Für diesen Wert wurden Kaplan-Meier-Kurven für das PFS, OS und PFI erstellt. Um eine mögliche Abhängigkeit der Testergebnisse festzustellen, wurden diese auf Korrelationen mit den klinisch-pathologischen Variablen des Studienkollektivs untersucht. Diese Untersuchung wurde zum einen anhand der metabolischen Restaktivität pro Probe durchgeführt. Um zwischen dieser intervallskalierten Variable und den nominalskalierten Variablen der Kollektivbeschreibung auf Korrelation zu prüfen, wurde der Eta-Koeffizient verwendet.

Wenn die nominalskalierte Variable dichotom war, wurde eine punktbiserale Korrelation durchgeführt. Zum anderen wurde geprüft, ob eine Abhängigkeit zwischen den Variablen der Kollektivbeschreibung und den Patientinnen, die über beziehungsweise unter dem Cutoff von 24,7% lagen, besteht. Um diese kategorialen Variablen auf ihre Unabhängigkeit voneinander zu testen, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Daraufhin sollte geprüft werden, ob dieser Cutoff auch ein unabhängiger Faktor für das PFS und OS darstellt. Deshalb wurde der Cutoff zusammen mit den für PFS und OS signifikanten Variablen aus der Kollektivbeschreibung einer weiteren COX-Regression nach oben beschriebenem Vorgehen zugeführt.

Im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms wurden auch platinhaltige und platinfreie Chemotherapieschemata für das rezidierte Ovarialkarzinom sowie eine Monotherapie mit Carboplatin im Sphäroidmodell getestet. Für jede Patientin konnte daraufhin das Therapieansprechen dieser Mikrotumore mit dem der durch Carboplatin/Paclitaxel behandelten Mikrotumore verglichen werden. Die alternativen Behandlungen wurden als gleichwertig oder besser im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel bezeichnet, wenn die metabolische Restaktivität um mindestens 10% niedriger lag. Diese Grenze orientierte sich daran, dass der Effekt über die tolerierte Standardabweichung von 10% hinaus nachweisbar sein sollte.

4 Ergebnisse

4.1 Ein- und Ausschluss der Studienteilnehmerinnen

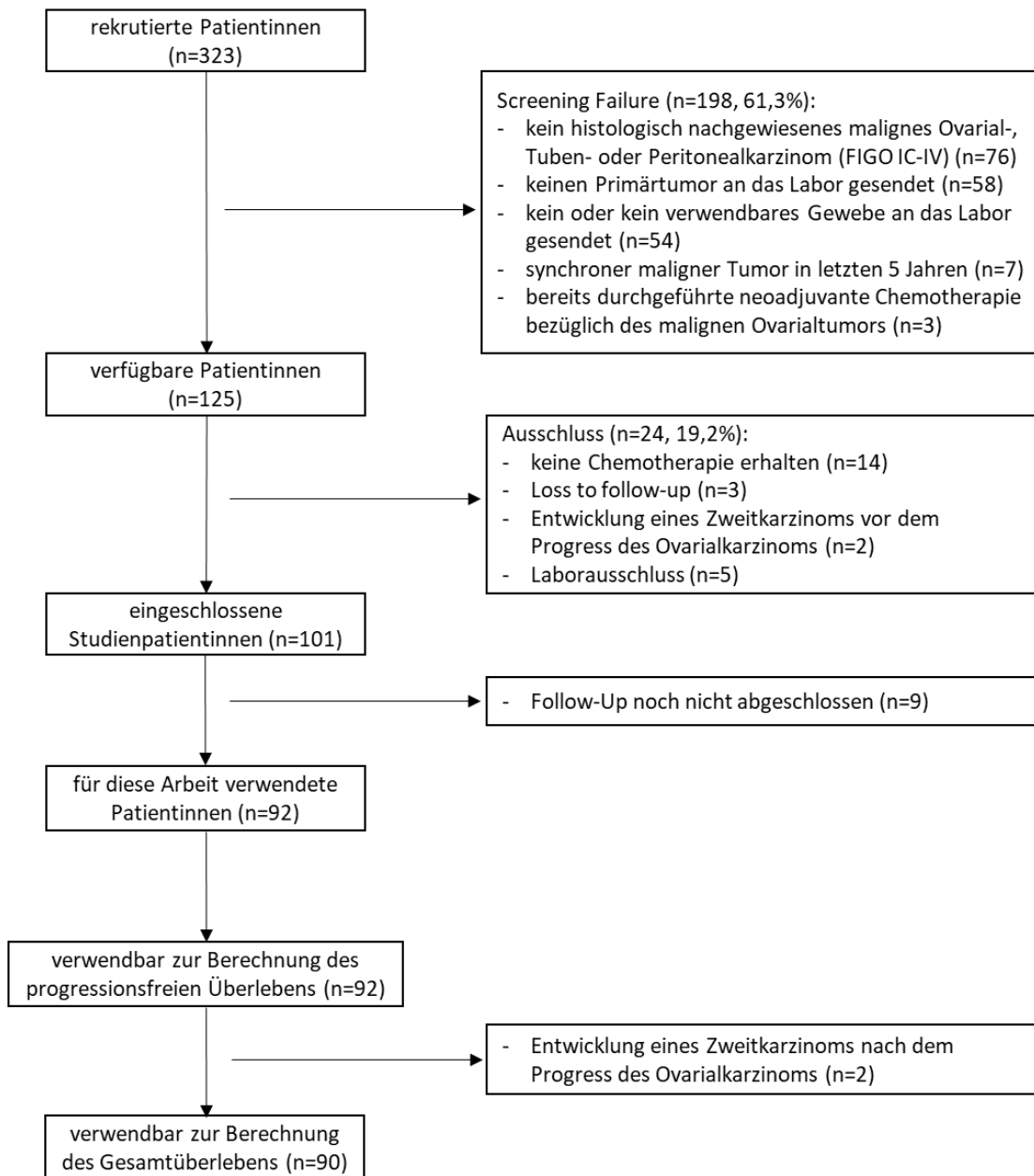


Abbildung 3: Flussdiagramm über den Prozess des Studieneinschlusses der Patientinnen

Abbildung 4 zeigt den Vorgang des Einschlusses der Studienteilnehmerinnen. Patientinnen, die für die Studie aufgeklärt wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht einhalten oder ein Ausschlusskriterium erfüllen, gelten als Screening Failure (n=198). Die Anzahl der Patientinnen, die aus diesem Grund nicht für die Studie in Frage kamen, ist hoch, da einige Parameter präoperativ schwer vorhersehbar waren. Am häufigsten war ein Screening Failure darauf zurückzuführen, dass die intra- oder

postoperative pathologische Aufarbeitung kein malignes Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom (FIGO IC-IV) ergab (n=76). Stattdessen handelte es sich beispielsweise um benigne Tumore (n=30), Karzinome anderen Ursprungs (n=17), Borderline-Tumore (n=12) oder niedrigere FIGO-Stadien (n=9). 58 Gewebeproben enthielten keinen Primärtumor, sondern andere Lokalisationen wie Omentumgewebe (n=31) oder waren Rezidive (n=27). Wurden anstatt eines Primärtumors andere Lokalisation eingesandt, waren diese nicht zur Aufnahme in die Studie geeignet. Dies liegt daran, dass biologische Unterschiede zwischen dem Primärtumor und den korrespondierenden lokalen Metastasen nachgewiesen wurden, die sich auf das Therapieansprechen auswirken [142-145]. Da sich die Studie mit der Wirkung der Erstlinientherapie befasst, mussten auch Patientinnen, von denen das Labor Gewebe eines Rezidivs statt eines primären Tumors erhielt, als Screening Failure ausgeschlossen werden. Auch Fälle, bei denen entweder kein Gewebe (n=36) oder kein für die Generierung von Sphäroiden verwendbares Tumorgewebe eingesandt wurde (n=18), konnten nicht eingeschlossen werden. Dass keine Sphäroide generiert werden konnten lag daran, dass die Zellen durch Transport in Formalin nicht vital waren (n=16) oder zu wenig Material eingeschickt wurde (n=2). Ein synchrones malignes Tumorleiden in den letzten fünf Jahren (n=7) und die damit oft verbundene Chemo- oder Strahlentherapie könnten das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben beeinflussen. Diese Fälle blieben somit unberücksichtigt. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein standardisiertes Vorgehen, weswegen Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (n=3) zu den Screening Failures zählten. Basierend auf den Screening Failures betrug die Ausschlussrate 61,3% über alle Zentren.

Ausgeschlossen werden mussten Patientinnen, die - meist auf eigenen Wunsch hin - keine Chemotherapie erhielten (n=14) sowie Patientinnen, die beispielsweise in ihre Heimatländer zurückgekehrt sind und somit als Loss to follow-up deklariert werden mussten (n=3). Vier Patientinnen entwickelten im Verlauf der Nachsorge ein Zweitkarzinom. Davon hatten zwei Patientinnen ein Ovarialkarzinomrezidiv vor dem Nachweis des Zweitkarzinoms. Diese konnten somit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bewertet werden und verblieben im Kollektiv. Die anderen beiden Patientinnen erkrankten an ihrem Zweitkarzinom bevor ein Progress des Ovarialkarzinoms auftrat und wurden ausgeschlossen, da die mit dem Zweitkarzinom verbundene Therapie das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben möglicherweise beeinflusst. Zusätzlich zu den klinisch-pathologischen Kriterien mussten Laborstandards eingehalten werden. Fünf Proben konnten nicht verwendet

werden, da entweder die Transportzeit des Tumorgewebes über 48 Stunden betrug und damit die zelluläre Vitalität stark reduziert war (n=2) oder technische Fehler auftraten (n=3).

Die Ausschussrate lag somit bei 19,2% über alle Zentren. Eine Zusammenfassung der eingesandten und verwendbaren Proben ist für jedes Prüfzentrum in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Übersicht über die teilnehmenden Prüfzentren und deren rekrutierte Patientinnen

Klinikum	rekrutierte Patientinnen	Screening Failure	Rate der Screening Failures	verfügbare Patientinnen	Ausschluss	Ausschlussrate	studienggeeignete Patientinnen
Großhadern	136	103	75,7%	33	6	18,2%	27
Dritter Orden	76	37	48,7%	39	5	12,8%	34
Harlaching	51	31	60,8%	20	5	25,0%	15
Starnberg	31	9	29,0%	22	6	27,3%	16
Rechts der Isar	29	18	62,1%	12	2	16,7%	9
insgesamt	323	198	61,3%	125	24	19,2%	101

Für diese Arbeit galt ein Nachsorgezeitraum bis Januar 2020, weswegen alle Patientinnen, die den für diese Arbeit vorgesehenen Nachsorgezeitraum von 57 Monaten (4,75 Jahre) erst nach diesem Datum erreicht hätten (n=9), nicht berücksichtigt werden konnten. Sie verblieben aber Teilnehmerinnen der SpherOID-Studie. Somit standen 92 Patientinnen für die Auswertung des PFS sowie 90 für die Berechnung des OS in dieser Arbeit zur Verfügung. Die detaillierte Beschreibung aller eingesandten Proben ist in Tabelle A1 im Anhang zusammengestellt.

4.2 Klinisch-pathologische Kollektivbeschreibung

4.2.1 Charakterisierung des Kollektivs bezogen auf die Erstlinientherapie

Tabelle 2: Patientinnenbezogene Charakteristika

<u>Parameter</u>	<u>Anzahl oder Wert</u>	<u>Prozentsatz</u>
Alter zum Diagnosezeitpunkt (Jahre)		
Median	65	
Mittelwert	63	
Spannweite	24 - 83	
Menopausenstatus		
prämenopausal	15	17,2%
perimenopausal	5	5,7%
postmenopausal	67	77,0%
fehlende Angabe	5	

Parameter	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
BMI		
Median (kg/m ²)	24,2	
Mittelwert (kg/m ²)	25,3	
Spannweite (kg/m ²)	15,6 - 41,2	
untergewichtig (<18,5)	5	8,5%
normalgewichtig (18,5 - 24,9)	30	50,8%
übergewichtig (≥25)	24	40,7%
fehlende Angabe	33	

Legende zu Tabelle 2: BMI = Body-Mass-Index

Im vorliegenden Kollektiv mit 92 Patientinnen lag der Altersmedian zum Diagnosezeitpunkt bei 65 Jahren mit einem Minimum von 24 und einem Maximum von 83 Jahren. Entsprechend waren die meisten Patientinnen bereits postmenopausal (n=67 von 85, 77,0%). Der Body-Mass-Index (BMI) lag mit einem Median von 24,2 kg/m² bei 30 von 59 (50,8%) Patientinnen im Normbereich. Allerdings sind bei einer Streuweite von 15,6 kg/m² bis 41,2 kg/m² sowohl eine stark untergewichtige Patientin (<16 kg/m²) als auch vier Patientinnen mit Adipositas Grad III (≥40,0 kg/m²) vertreten.

Tabelle 3: Tumorbezogene Charakteristika

Parameter	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
Lokalisation des Primärtumors		
Ovar	70	78,7%
Tube	12	13,5%
Peritoneum	7	7,9%
fehlende Angabe	3	
Histologie		
serös	44	47,8%
serös-papillär	34	37,0%
endometrioid	4	4,3%
maligner Müllerscher Misch tumor	4	4,3%
andere	6	6,5%
FIGO-Stadium		
IIB	2	2,2%
IIC	2	2,2%
IIIA	2	2,2%
IIIB	1	1,1%
IIIC	56	60,9%
IV	29	31,5%
pT		
2b	4	4,4%
2c	5	5,5%
3b	5	5,5%
3c	77	84,6%
fehlende Angabe	1	

Ergebnisse

Parameter	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
pN		
0	19	29,2%
1	46	70,8%
x	27	
c/pM		
0	62	68,1%
1	29	31,9%
fehlende Angabe	1	
Grading		
G1	2	2,2%
G2	3	3,4%
G3	84	94,4%
fehlende Angabe	3	
Blutgefäßinvasion		
ja	9	11,8%
nein	67	88,2%
fehlende Angabe	16	
Lymphgefäßinvasion		
ja	36	46,2%
nein	42	53,8%
fehlende Angabe	14	
Aszites		
ja	81	88,0%
nein	11	12,0%
Peritonealkarzinose		
ja	74	88,1%
nein	10	11,9%
fehlende Angabe	8	

Legende zu Tabelle 3: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique,
 TNM-Klassifikation: T = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors),
 N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen),
 M = Metastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen),
 p = pathologisch diagnostiziert, c = klinisch diagnostiziert

Der Primärtumor ging beim Großteil der Patientinnen vom Ovar aus (n=70 von 89, 78,7%), gefolgt von der Tube (n=12 von 89, 13,5%). Bei drei Patientinnen konnte pathologisch nicht zweifelsfrei zwischen einem Ovarial- und einem primären Peritonealkarzinom unterschieden werden. Während der häufigste histologische Phänotyp ein seröses Adenokarzinom (n=44 von 92, 47,8%), gefolgt vom serös-papillären Adenokarzinom (n=34 von 92, 37,0%), war, gab es auch vier Patientinnen mit sarkomatösem Anteil, was einem malignen Müllerschen Misch tumor entspricht. Die restlichen sechs Tumore waren histologisch zu klassifizieren als papillär, endometrioid-serös, endometrioid-serös-papillär, klarzellig sowie zweimal undifferenziert. 59 von 92 (64,2%) Patientinnen wurden im FIGO-Stadium III, davon 56 im Stadium IIIC, diagnostiziert. 29 von 92 (31,5%) Patientinnen hatten bereits Fernmetastasen und sind damit dem FIGO-Stadium IV zuzuordnen. Betrachtet man die TNM-Klassifikation ist

das häufigste pT-Stadium 3c (n=77 von 91, 84,6%). 46 von 65 (70,8%) Patientinnen hatten regionäre Lymphknotenmetastasen (pN1) und 29 von 91 (31,9%) hatten klinisch oder pathologisch diagnostizierte Fernmetastasen (c/pM1). Intraabdominelle Lymphknotenmetastasen und peritoneale Metastasen zählen nicht zu den Fernmetastasen. Hingegen fallen unter diesen Begriff Metastasen in Leber oder Milz sowie in allen außerhalb des Abdomens gelegenen Organen, inguinale und andere extraabdominelle Lymphknotenmetastasen sowie eine positive Zytologie im Pleurasekret [10]. Die meisten Gewebeproben (n=84 von 89, 94,4%) waren pathologisch laut Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) geringgradig differenziert und somit dem Grading-Stadium G3 zuzuteilen. 9 von 76 (11,8%) Proben wiesen eine Gefäßinvasion auf, 36 von 78 (46,2%) Proben eine Lymphgefäßinvasion. Aszites (n=81 von 92, 88,0%) und Peritonealkarzinose (n=74 von 84, 88,1%) waren bei einem Großteil der Patientinnen präoperativ mittels Bildgebung oder intraoperativ feststellbar.

Tabelle 4: Behandlungsbezogene Charakteristika

Parameter	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
Operationsverfahren		
Radikal-Operation	52	56,5%
Debulking-Operation	36	39,1%
palliative Operation	4	4,3%
makroskopischer Residualtumor		
nein	51	56,7%
ja, <1 cm	20	22,2%
ja, ≥1 cm	11	12,2%
ja, fehlende Größenangabe	8	8,9%
fehlende Angabe	2	
TSIC		
Median (Tage)	35	
Mittelwert (Tage)	40	
Spannweite (Tage)	10 - 136	
Therapieschema, mit dem die Chemotherapie begonnen wurde		
Carboplatin/Paclitaxel	33	35,9%
Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	50	54,3%
Carboplatin-Monotherapie	8	8,7%
Carboplatin/Gemcitabin	1	1,1%
leitliniengerechte Erstlinientherapie		
ja	53	57,6%
nein	39	42,4%
weniger als leitliniengerechte Therapie, eine Modifikation (n=21)		
Dosisreduktion	13	
Reduktion der Zyklenanzahl	2	
Carboplatin-Monotherapie von Beginn an	3	
Absetzung einer Substanz im Verlauf	1	
Substanzwechsel	1	
Intervallspreizung	1	

Ergebnisse

Parameter	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
weniger als leitliniengerechte Therapie, mehrere Modifikationen (n=16)*		
Dosisreduktion	12	
Reduktion der Zyklenanzahl	8	
Erhöhung der Zyklenanzahl	2	
Carboplatin-Monotherapie von Beginn an	5	
Absetzung einer Substanz im Verlauf	2	
Substanzwechsel	4	
mehr als leitliniengerechte Therapie (n=2)		
Erhöhung der Dosis	1	
Erhöhung der Zyklenanzahl	1	
Grund für Therapiemodifikation (n=39)		
Polyneuropathie	7	28,0%
allergische Reaktion	3	12,0%
andere Nebenwirkungen	8	32,0%
reduzierter Allgemeinzustand	5	20,0%
Patientenwunsch	1	4,0%
Progress unter Therapie	1	4,0%
fehlende Angabe	14	
Bevacizumab		
nicht erhalten	42	45,7%
ab Zyklus 1 erhalten	11	12,0%
ab späterem Zyklus erhalten	39	42,4%
CA-125 präoperativ		
Median (U/ml)	560	
Mittelwert (U/ml)	1313	
Spannweite (U/ml)	19 - 9472	
im Referenzbereich (≤ 35 U/ml)	1	1,2%
über dem Referenzbereich (> 35 U/ml)	84	98,8%
fehlende Angabe	7	
CA-125 nach Abschluss der Chemotherapie		
Median (U/ml)	18	
Mittelwert (U/ml)	87	
Spannweite (U/ml)	5 – 2664	
im Referenzbereich (≤ 35 U/ml)	39	75,0%
über dem Referenzbereich (> 35 U/ml)	13	25,0%
fehlende Angabe	40	

Legende zu Tabelle 4: TSIC = Zeit zwischen Operation und Chemotherapiebeginn, * = Mehrfachnennung
CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Das häufigste Operationsverfahren war die Radikal-Operation (n=52 von 92, 56,5%), deren höchstes Ziel die makroskopische Tumorfreiheit darstellt. Zu diesem Zweck geht diese Operationsart mit Resektionen von Fernmetastasen in beispielsweise Leber oder Milz sowie von durch Peritonealkarzinose befallenen Organen wie beispielsweise dem Dünndarm einher. Auch bei der Debulking-Operation (n=36 von 92, 39,1%) bleibt das Ziel der Tumorfreiheit bei allerdings weniger ausgedehntem chirurgischem Vorgehen erhalten. Der Fokus liegt dabei auf Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie sowie

pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie. Bei palliativen Operationen (n=4 von 92, 4,3%) wurden dagegen zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität nur die größten Raumforderungen entfernt oder ein mechanischer Ileus gelöst. Ein makroskopischer Residualtumor verblieb bei 39 von 90 (43,3%) Operationen. Bei 11 von 90 (12,2%) Patientinnen maß dieser mehr als einen Zentimeter. Die mediane Zeit zwischen Operation und Chemotherapiebeginn (TSIC) lag bei 35 Tagen.

Die Differenzierung zwischen leitliniengerechter und nicht-leitliniengerechter Erstlinientherapie orientierte sich an der deutschen S3-Leitlinie von 2013 [9], da diese den Standard zum Rekrutierungszeitpunkt der Studie widerspiegelt. Demnach sollten alle Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium, d.h. ab FIGO-Stadium IIB, postoperativ alle drei Wochen eine Chemotherapie mit sechs Zyklen Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m² über drei Stunden) erhalten. Nach dieser Definition wurde im vorliegenden Kollektiv bei 83 von 92 (90,2%) Patientinnen eine adjuvante Therapie gemäß der S3-Leitlinie von 2013 begonnen. Bei acht Patientinnen war hingegen von Beginn an eine Monotherapie mit Carboplatin und bei einer Patientin eine Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin geplant. Letztendlich schlossen lediglich 53 von 92 (57,6%) Patientinnen die Chemotherapie leitliniengerecht ab. Bei Patientinnen mit nur einer Modifikation (n=21 von 92, 22,8%) war die häufigste Abänderung eine Dosisreduktion (n=13). In einigen Fällen mussten die behandelnden Ärzte auf mehrere Modifikationen zurückgreifen (n=16 von 92, 17,4%). Dabei kam es zu einer weiten Streubreite an unterschiedlichen Therapieänderungen. In zwei Fällen enthielten die Mehrfachmodifikationen auch eine Erhöhung der Zyklenanzahl, um die Wirkungsabschwächung durch Dosisreduktion und/oder das Absetzen einer Substanz auszugleichen. Insgesamt war somit die Dosisreduktion die häufigste Modifikation. In 18 Fällen wurden dabei ein oder beide Wirkstoffe auf 75% reduziert, während bei sieben Patientinnen eine Reduktion um 50% vorgenommen wurde. Wenn Substanzen reduziert, abgesetzt oder gewechselt wurden, betraf dies zum Großteil beide Substanzen (n=12). Wurde nur ein Wirkstoff modifiziert, betraf dies Paclitaxel neunmal und Carboplatin viermal. Bei den acht Patientinnen, die von Beginn an die Monotherapie mit Carboplatin erhielten, wurde diese Therapie zusätzlich bei fünf reduziert oder vor dem Erreichen des sechsten Zyklus abgesetzt. Zwei Patientinnen erhielten hingegen eine Chemotherapie, die über die Empfehlungen der Leitlinie hinausging. So wurde eine Patientin mit Carboplatin/Paclitaxel in normaler Dosierung über acht statt sechs Zyklen therapiert, während eine andere ab dem dritten Zyklus Carboplatin auf AUC6 erhöht und Paclitaxel weiterhin in normaler Dosierung erhielt.

Ergänzend zur Chemotherapie wurde eine Patientin mit Tiefenhyperthermie sowie zwei Patientinnen komplementärmedizinisch mit einer Misteltherapie behandelt.

Bei 25 von 39 Patientinnen ist der Grund für die Therapiemodifikation bekannt. Bei sieben Patientinnen (28,8%) kam es zu Polyneuropathie sowie bei drei Patientinnen (12,0%) zu allergischen Reaktionen. Weitere Nebenwirkungen, die bei acht Patientinnen (32,0%) zu Abänderungen der Chemotherapie führten, waren Leuko- bzw. Thrombozytopenie, intestinale Blutungen oder Niereninsuffizienz. Bei fünf Patientinnen (20%) musste aufgrund eines entweder bereits bestehenden reduzierten oder sich mit Therapiebeginn verschlechternden Allgemeinzustands auf eine oder mehrere Modifikationen zurückgegriffen werden. Die schlechte körperliche Verfassung der Patientinnen kann durch die Belastung des großen operativen Eingriffs und durch bereits bestehende Vorerkrankungen erklärt werden. So litten diese Patientinnen bereits bei Therapiebeginn unter Kardiomyopathie, Linksschenkelblock mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit mit Zustand nach Bypass-Operation und Myokardinfarkt, multiplen Lungenarterienembolien sowie kürzlich aufgetretenem Apoplex. Bei einer Patientin wurde die Chemotherapie aufgrund eines Progresses unter der Behandlung abgebrochen.

In fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIIB-IV) kann laut der S3-Leitlinie von 2013 eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab während der Chemotherapie und im Anschluss als Erhaltungstherapie für 12 bis 15 Monate in Erwägung gezogen werden [9]. Im vorliegenden Kollektiv erhielten 11 von 92 (12,0%) Patientinnen Bevacizumab ab dem ersten Zyklus und 39 von 92 (42,4%) ab einem späteren Zyklus (davon 69,2% ab Zyklus 2). PARP-Inhibitoren waren zum damaligen Stand noch nicht für das Ovarialkarzinom zugelassen und kamen deshalb im analysierten Kollektiv in der Erstlinientherapie nicht zur Anwendung [9].

Der Serum-Spiegel des Tumormarkers CA-125 war präoperativ nur bei einer Patientin im Referenzbereich, der in den kooperierenden Laboren mit ≤ 35 Units/Milliliter (U/ml) definiert war. Der Median lag dabei mit 560 U/ml weit oberhalb der Norm. Nach Abschluss der Chemotherapie lag der Tumormarker-Spiegel mit einem Median von 18 U/ml bei insgesamt 39 von 52 (75%) Patientinnen im Referenzbereich.

4.2.2 Nachsorgebezogene Charakterisierung des Kollektivs

Für die Berechnungen des PFS standen 92 Patientinnen, für das OS 90 Patientinnen zur Verfügung.

Tabelle 5: Zeiträume des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens des Kollektivs

<u>Parameter</u>	<u>Anzahl oder Wert</u>	<u>Prozentsatz</u>
progressionsfreies Überleben		
Median (Tage)	589	
Spannweite (Tage)	50 - 1796	
≤ 6 Monate	6	6,5%
> 6 Monate	86	93,5%
≤ 12 Monate	27	29,3%
> 12 Monate	65	70,7%
≤ 18 Monate	43	46,7%
> 18 Monate	49	53,3%
≤ 24 Monate	56	60,9%
> 24 Monate	36	39,1%
≤ 30 Monate	66	71,7%
> 30 Monate	26	28,3%
Progress im Beobachtungszeitraum aufgetreten	78	84,8%
kein Progress im Beobachtungszeitraum aufgetreten	14	15,2%
Gesamtüberleben		
Median (Tage)	965	
Spannweite (Tage)	54 - 1796	
≤ 6 Monate	3	3,3%
> 6 Monate	87	96,7%
≤ 12 Monate	13	14,4%
> 12 Monate	77	85,6%
≤ 24 Monate	32	35,6%
> 24 Monate	58	64,4%
≤ 36 Monate	48	53,3%
> 36 Monate	42	46,7%
≤ 48 Monate	62	68,9%
> 48 Monate	28	31,1%
im Beobachtungszeitraum verstorben	64	71,1%
im Beobachtungszeitraum nicht verstorben	26	28,9%

Legende zu Tabelle 5: Beobachtungszeitraum = 57 Monate

Wie Tabelle 5 zeigt, lag der Median des PFS bei 589 Tagen (entspricht 19,4 Monaten) mit einem Minimum von 50 Tagen. 84,8% der Patientinnen erfuhren innerhalb des Beobachtungszeitraums von 57 Monaten einen Progress, lediglich 14 verblieben progressionsfrei. Während sechs Monate postoperativ nur bei sechs Patientinnen (6,5%) ein Progress aufgetreten war, traf dies nach 18 Monaten für 46,7% zu.

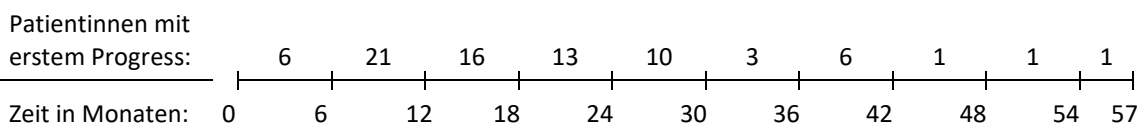
Der Median des OS lag bei 965 Tagen (entspricht 31,7 Monaten) mit einem Minimum von 54 Tagen. In den ersten zwölf Monaten nach der Operation verstarben 13

Ergebnisse

Patientinnen (14,4%). Weniger als die Hälfte der Patientinnen überlebte länger als drei Jahre (53,3%). Insgesamt verstarben 71,1% der Patientinnen im Beobachtungszeitraum, lediglich 26 überlebten. Bis auf zwei Ausnahmen verstarben alle Patientinnen tumorbedingt. Auch bei den 62 Patientinnen, die tumorbedingt verstarben, lag der Median bei 965 Tagen.

Abbildung 5 zeigt, dass bei besonders vielen Patientinnen der erste Progress zwischen sechs und zwölf Monaten nach der Operation auftrat (n=21). 19 Patientinnen verstarben zwischen zwölf und 24 Monaten postoperativ. Danach nahmen die Ereignisse pro Zeitintervall in beiden Fällen ab.

A



B

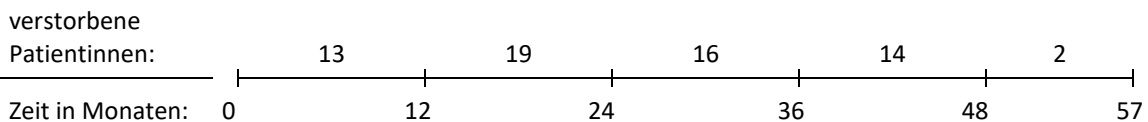


Abbildung 4: Anzahl der Ereignisse (Progress und Tod) pro Zeitintervall
A) Anzahl der Patientinnen mit erstem Progress, B) Anzahl der verstorbenen Patientinnen

Insgesamt verstarben 64 Patientinnen im Beobachtungszeitraum. Bei 51 dieser Patientinnen (79,7%) war der Zeitraum zwischen der Operation des Primärtumors bis zum Progress länger als die Zeit ab dem Progress bis zum Tod. Dabei lag die mediane Zeit bis zum Progress in diesem Subkollektiv bei 12,8 Monaten, während die Patientinnen ab dem Progress im Median nach 8,5 Monaten verstarben.

Tabelle 6: Der Tumormarker CA-125 zum Zeitpunkt der Diagnose des Progresses

<u>Parameter</u>	<u>Anzahl oder Wert</u>	<u>Prozentsatz</u>
CA-125 bei Diagnose des Progresses		
Median (U/ml)	151	
Mittelwert (U/ml)	853	
Spannweite (U/ml)	8 – 12.000	
im Referenzbereich (≤ 35 U/ml)	5	11,9%
über dem Referenzbereich (> 35 U/ml)	37	88,1%
fehlende Angabe	36	

Legende zu Tabelle 6: CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Bei 42 von 78 Patientinnen wurde zum Zeitpunkt des Progresses der Spiegel des Tumormarkers CA-125 bestimmt (siehe Tabelle 6). Bei 88,1% der Patientinnen lag der Wert dabei über dem Referenzbereich.

4.2.3 Univariate und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben

Tabelle 7: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben

Parameter	n	Gruppen	Kaplan-Meier-Schätzer	
			Breslow (p)	Log-Rank (p)
Alter (Median)	92	>66 Jahre, ≤66 Jahre	0,223	0,383
Menopausenstatus	87	post-, peri- und prämenopausal	0,329	0,631
BMI (Median)	59	>24 kg/m ² , ≤24 kg/m ²	0,423	0,523
Lokalisation des Primärtumors	89	Peritoneum und Tube, Ovar	0,859	0,967
Histologie	92	maligner Müllerscher Misch tumor, andere, seröse Komponente	<0,001*	<0,001*
FIGO-Stadium	92	IV, II und III	0,001*	0,001*
pT	91	pT3, pT2	0,483	0,223
pN	65	pN1, pN0	0,554	0,562
c/pM	91	c/pM1, c/pM0	0,001*	0,001*
Grading	89	G3, G1 und G2	0,186	0,178
Blutgefäßinvasion	76	ja, nein	0,038*	0,005*
Lymphgefäßinvasion	78	ja, nein	0,928	0,387
Aszites	92	ja, nein	0,087	0,040*
Peritonealkarzinose	84	ja, nein	0,337	0,283
Operationsverfahren	92	palliative Operation, Debulking-Operation, Radikal-Operation	<0,001*	<0,001*
makroskopischer Residualtumor	90	ja, nein	<0,001*	<0,001*
Größe des makroskopischen Residualtumors	31	≥1 cm, <1 cm	0,588	0,872
TSIC (Median)	92	>35 Tage, ≤35 Tage	0,371	0,974
Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	92	C-Mono und C+G, C+P, C+P+B	0,008*	0,359
leitliniengerechte Erstlinientherapie	92	nein, ja	0,159	0,565
Anzahl der Modifikationen	37	mehrere, eine	0,237	0,160
Art bei einer Modifikation	21	andere, Dosisreduktion	0,608	0,535
Bevacizumab	92	nein, ja	0,003*	0,333
Bevacizumab erhalten	50	ab Zyklus 3 oder später, ab Zyklus 1 oder 2	0,518	0,461
CA-125 präoperativ (Median)	85	>560 U/ml, ≤560 U/ml	0,208	0,189

Parameter	n	Gruppen	Kaplan-Meier-Schätzer	
			Breslow (p)	Log-Rank (p)
CA-125 nach Abschluss der Chemotherapie	52	prognostisch ungünstig, günstig über dem Referenzbereich (>35 U/ml), im Referenzbereich (≤35 U/ml)	<0,001*	<0,001*

Legende zu Tabelle 7: n = Anzahl der Patientinnen, BMI = Body-Mass-Index, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, TNM-Klassifikation: T = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen), M = Metastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen), p = pathologisch diagnostiziert, c = klinisch diagnostiziert, TSIC = Zeit zwischen Operation und Chemotherapiebeginn, C = Carboplatin, G = Gemcitabin, P = Paclitaxel, B = Bevacizumab, CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter), * = $p \leq 0,05$

Aus der Gesamtheit der klinisch-pathologischen Variablen ergaben sich einige Parameter, die in der univariaten Analyse einen Unterschied zwischen einem prognostisch günstigen und einem ungünstigen Verlauf zeigten. Alle Kaplan-Meier-Kurven sind im Anhang beigelegt (siehe Abb. A1-A52).

Bei der Betrachtung der Histologie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen (Breslow $p < 0,001$, Log-Rank $p < 0,001$). Dieser lag im Einzelnen sowohl zwischen Tumorproben mit seröser Komponente ($n=80$) und den malignen Müllerschen Mischtumoren ($n=4$) (Breslow $p < 0,001$, Log-Rank $p < 0,001$) als auch zwischen den malignen Müllerschen Mischtumoren und den anderen histologischen Subtypen (vier endometrioiden, eine papilläre, eine klarzellige und zwei undifferenzierte) (Breslow $p=0,035$, Log-Rank $p=0,019$; siehe für beides Tabelle A2 im Anhang).

Variablen, die für ein fortgeschrittenes Tumorgeschehen sprechen, zeigten Einfluss auf das PFS: So war das durch Fernmetastasen definierte FIGO-Stadium IV (Breslow $p=0,001$, Log-Rank $p=0,001$) und eine bei neun Patientinnen festgestellte Blutgefäßinvasion (Breslow $p=0,038$, Log-Rank $p=0,005$) mit einem signifikant reduzierten PFS assoziiert. Auch ein vorhandener Aszites beeinflusste das PFS negativ (Breslow $p=0,087$, Log-Rank $p=0,040$).

Die drei Operationsverfahren unterschieden sich hinsichtlich des PFS signifikant voneinander (Breslow $p < 0,001$, Log-Rank $p < 0,001$). Die Radikal-Operation verlängert dabei das PFS sowohl im Gegensatz zur Debulking-Operation (Breslow $p < 0,001$, Log-Rank $p < 0,001$) als auch zur palliativen Operation (Breslow $p=0,020$, Log-Rank $p=0,021$; siehe für beides Tabelle A3 im Anhang) signifikant. Das Verbleiben eines makroskopischen Residualtumors hatte unabhängig von der Größe postoperativ einen signifikanten Einfluss auf das PFS (Breslow $p < 0,001$, Log-Rank $p < 0,001$).

Es zeigten sich Unterschiede im PFS zwischen den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde (Breslow $p=0,008$, Log-Rank $p=0,359$). Dieser lag bezogen auf die einzelnen Schemata allerdings nur zwischen Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab (Breslow $p=0,001$, Log-Rank $p=0,178$; siehe Tabelle A4 im Anhang). Lag der Wert des Tumormarkers CA-125 nach Abschluss der jeweiligen Chemotherapie im Referenzbereich, konnte ein signifikant längeres PFS festgestellt werden (Breslow $p<0,001$, Log-Rank $p<0,001$).

Tabelle 8: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben

<u>Parameter</u>	<u>Gruppen</u>	<u>COX Regression</u>		
		Hazardrate	p-Wert	95% Konfidenzintervall
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	3,349	<0,001	[1,925 ; 5,827]
Histologie	andere, mit seröser Komponente	3,564	0,001	[1,641 ; 7,743]
Blutgefäßinvasion	ja, nein	2,853	0,010	[1,287 ; 6,323]

Bei der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 8) verblieben ein makroskopischer Residualtumor nach der Operation ($p<0,001$, HR=3,349), die histologischen Subtypen ohne seröse Komponente ($p=0,001$, HR=3,564) und eine pathologisch nachgewiesene Blutgefäßinvasion ($p=0,010$, HR=2,853) mit einem kürzeren PFS assoziiert. Eine Tabelle mit allen Variablen der COX-Regression findet sich im Anhang (Tabelle A8).

4.2.4 Univariate und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben

Tabelle 9: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben

<u>Parameter</u>	<u>n</u>	<u>Gruppen</u>	<u>Kaplan-Meier-Schätzer</u>	
			<u>Breslow (p)</u>	<u>Log-Rank (p)</u>
Alter (Median)	90	>66 Jahre, ≤66 Jahre	0,046*	0,087
Menopausenstatus	85	post-, peri- und prämenopausal	0,056	0,078
BMI (Median)	58	>24 kg/m ² , ≤24 kg/m ²	0,714	0,867
Lokalisation des Primärtumors	87	Peritoneum und Tube, Ovar maligner Müllerscher Misch tumor, andere, seröse	0,524	0,833
Histologie	90	Komponente	0,002*	0,006*
FIGO-Stadium	90	IV, II und III	<0,001*	<0,001*
pT	89	pT3, pT2	0,259	0,130
pN	63	pN1, pN0	0,820	0,835
c/pM	89	c/pM1, c/pM0	<0,001*	<0,001*
Grading	87	G3, G1 und G2	0,163	0,146
Blutgefäßinvasion	75	ja, nein	0,077	0,019*
Lymphgefäßinvasion	77	ja, nein	0,967	0,752
Aszites	90	ja, nein	0,060	0,112

Ergebnisse

Parameter	n	Gruppen prognostisch ungünstig, günstig	Kaplan-Meier-Schätzer	
			Breslow (p)	Log-Rank (p)
Peritonealkarzinose	82	ja, nein	0,249	0,263
Operationsverfahren	90	palliative Operation, Debulking-Operation, Radikal- Operation	<0,001*	<0,001*
makroskopischer Residualtumor	88	ja, nein	<0,001*	<0,001*
Größe des makroskopischen Residualtumors	31	≥1 cm, <1 cm	0,678	0,909
TSIC (Median)	90	>35 Tage, ≤35 Tage	0,462	0,814
Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	90	C-Mono und C+G, C+P, C+P+B	0,012*	0,140
leitliniengerechte Erstlinientherapie	90	nein, ja	0,010*	0,039*
Anzahl der Modifikationen	38	mehrere, eine	0,061	0,041*
Art bei einer Modifikation	20	andere, Dosisreduktion	0,876	0,983
Bevacizumab	90	nein, ja	0,003*	0,048*
Bevacizumab erhalten	50	ab Zyklus 3 oder später, ab Zyklus 1 oder 2	0,880	0,698
CA-125 präoperativ (Median)	84	>560 U/ml, ≤560 U/ml	0,115	0,079
CA-125 nach Abschluss der Chemotherapie	51	über dem Referenzbereich (>35 U/ml), im Referenzbereich (≤35 U/ml)	<0,001*	<0,001*

Legende zu Tabelle 9: n = Anzahl der Patientinnen, BMI = Body-Mass-Index, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, TNM-Klassifikation: T = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen), M = Metastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen), p = pathologisch diagnostiziert, c = klinisch diagnostiziert, TSIC = Zeit zwischen Operation und Chemotherapiebeginn, C = Carboplatin, G = Gemcitabin, P = Paclitaxel, B = Bevacizumab, CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter), * = p≤0,05

Die univariate Analyse bezüglich des OS (siehe Tabelle 9) zeigte hinsichtlich des Alters zu Beginn des Beobachtungszeitraums einen Unterschied zwischen den Überlebenskurven unter beziehungsweise über dem Median (Breslow p=0,046, Log-Rank p=0,087). Das OS war bezogen auf die Histologie im Vergleich der malignen Müllerschen Mischtumore mit den serösen Karzinomen signifikant reduziert (Breslow p<0,001, Log-Rank p<0,001; siehe Tabelle A5 im Anhang). Für FIGO-Stadium IV war im Vergleich zu den niedrigeren Stadien (Breslow p<0,001, Log-Rank p<0,001) ein signifikant reduziertes OS ebenso festzustellen wie für Patientinnen mit einer Blutgefäßinvasion (Breslow p=0,077, Log-Rank p=0,019).

Eine Radikal-Operation war sowohl der Debulking-Operation (Breslow p<0,001, Log-Rank p<0,001) als auch der palliativen Operation (Breslow p=0,006, Log-Rank

p=0,003; siehe für beides Tabelle A6 im Anhang) überlegen. Auch das OS der Patientinnen ohne makroskopischen Residualtumor nach der Operation war signifikant verlängert (Breslow p<0,001, Log-Rank p<0,001).

Wenn die Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab durchgeführt wurde, überlebten die Patientinnen zu Beginn des Beobachtungszeitraums länger als nur mit Carboplatin/Paclitaxel (Breslow p=0,004, Log-Rank p=0,058; siehe Tabelle A7 im Anhang). Insgesamt korrelierte eine leitliniengerecht durchgeführte Chemotherapie signifikant mit einem längeren OS (Breslow p=0,010, Log-Rank p=0,039). Wenn eine Abänderung der Chemotherapie durchgeführt werden musste, überlebten Patientinnen mit nur einer Modifikation länger als Patientinnen mit mehreren Modifikationen (Breslow p=0,061, Log-Rank p=0,041). Das OS der Patientinnen war des Weiteren signifikant verlängert, wenn der Wert des Tumormarkers CA-125 nach Abschluss der Chemotherapie im Referenzbereich lag (Breslow p<0,001, Log-Rank p<0,001).

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben

<u>Parameter</u>	<u>Gruppen</u>	<u>COX-Regression</u>		
		<u>Hazardrate</u>	<u>p-Wert</u>	<u>95% Konfidenzintervall</u>
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	3,371	<0,001	[1,883 ; 6,043]
FIGO-Stadium	IV, II und III	1,882	0,027	[1,075 ; 3,294]
leitliniengerechte Erstlinientherapie	nein, ja	1,694	0,042	[1,019 ; 2,818]

Legende zu Tabelle 10: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Bei der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 10) korrelierten ein makroskopischer Residualtumor (p<0,001, HR=3,371), FIGO-Stadium IV (p=0,027, HR=1,882) sowie eine nicht-leitliniengerecht durchgeführte Erstlinientherapie (p=0,042, HR=1,694) mit einem verkürzten OS. Eine Tabelle mit allen Variablen der COX-Regression findet sich im Anhang (Tabelle A9).

4.2.5 Charakterisierung der Zweitlinientherapie

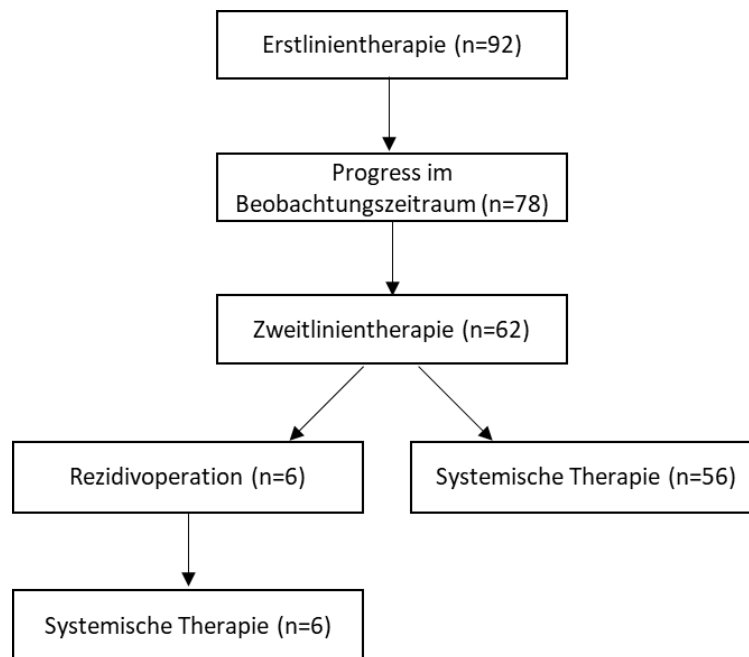


Abbildung 5: Flussdiagramm über den Verlauf von Erst- und Zweitlinientherapie

Gemäß Abbildung 6 wurde bei 62 Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums eine Zweitlinientherapie durchgeführt. Sechs dieser Patientinnen (9,7%) unterzogen sich einer Rezidivoperation mit erneutem Tumordebülking und Adhäsiolelyse sowie teilweise Metastasenresektionen. Alle 62 Patientinnen wurden systemisch therapiert.

Tabelle 11: Systemische Zweitlinientherapie

Parameter	Anzahl (n)	Prozentsatz
platinhaltige Kombinationstherapie	37	59,7%
Carboplatin/Gemcitabin	21	
Carboplatin/PLD	8	
Carboplatin/Paclitaxel	8	
Carboplatin Monotherapie	7	11,3%
platinfreie Chemotherapie	16	25,8%
PLD	8	
Gemcitabin	3	
Treosulfan	3	
Topotecan	2	
Niraparib Monotherapie	1	1,6%
komplementärmedizinische Therapie	1	1,6%

Legende zu Tabelle 11: PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin

Wie Tabelle 11 zeigt, erhielten 37 der 62 Patientinnen (59,7%) eine systemische Zweitlinientherapie mit einer platinhaltigen Kombination und sieben Patientinnen (11,3%) eine Monotherapie mit Carboplatin. Bei 16 Patientinnen (25,8%) wurde eine

platinfreie Chemotherapie durchgeführt. Eine Patientin (1,6%) wurde mit dem PARP-Inhibitor Niraparib als Monotherapie und eine weitere Patientin (1,6%) mit einer komplementärmedizinischen Therapie bestehend aus den Naturstoffen Genistein, Quercetin Indol-3-Carbinol und Iscador behandelt.

22 der 62 Patientinnen (25,5%) erhielten zusätzlich zur Chemotherapie oder im Anschluss daran als Erhaltungstherapie eine zielgerichtete Therapie. Diese bestand zehnmal aus Bevacizumab, siebenmal aus Niraparib, viermal aus Olaparib und einmal aus dem Aromataseinhibitor Letrozol.

Die für das untersuchte Kollektiv gültige deutsche S3-Leitlinie von 2013 empfahl für Rezidive, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie auftraten, eine platinfreie Therapie mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel. Für alle Rezidive nach diesem Zeitraum bestand die leitliniengerechte Therapie aus einer Kombination von Carboplatin mit Gemcitabin, PLD oder Paclitaxel. Dabei wurden keine Angaben über die Anzahl der Zyklen oder die Dosierung der Wirkstoffe gemacht [9].

Tabelle 12: Abweichungen der Zweitlinientherapie von den Empfehlungen der Leitlinie

Parameter	Anzahl (n)	Prozentsatz
leitliniengerechte Zweitlinientherapie	43	69,4%
nicht-leitliniengerechte Zweitlinientherapie	19	30,6%
Carboplatin Monotherapie	7	
Treoosulfan Monotherapie	3	
platinfreie Chemotherapie sechs Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie	6	
platinhaltige Chemotherapie innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie	1	
Niraparib Monotherapie	1	
komplementärmedizinische Therapie	1	

Wie Tabelle 12 zeigt, war nach dieser Definition die Chemotherapie bei 19 der 62 Patientinnen (30,6%) nicht leitliniengerecht. Der häufigste Grund für eine Abweichung von der Leitlinie war dabei eine nicht empfohlene Monotherapie mit Carboplatin (n=7) oder Treosulfan (n=3). Außerdem erhielten sechs Patientinnen eine platinfreie Monotherapie, obwohl sie nach der kalendarischen Einteilung der Leitlinie von 2013 als platin sensitiv eingestuft worden wären. Im Anhang zeigt Tabelle A11 die individuellen Zweitlinientherapien mit deren Modifikationen sowie auch etwaige weitere Dritt- und Viertlinientherapien.

4.3 Ergebnisse des Sphäroidmodells

4.3.1 Beschreibung der technischen Laborparameter

Tabelle 13: Technische Laborparameter der Gewebeproben, die gemäß des Protokolls des Sphäroidmodells aufgearbeitet wurden

Parameter	Wert oder Anzahl	
Gewicht (mg)	Median	1251
	Mittelwert	1405
	Spannweite	116 - 7263
	fehlende Angabe	
Standzeit der Probe im Transportmedium vor Beginn der Aufarbeitung (Stunden)	Median	21,25
	Mittelwert	22,42
	Spannweite	16,25 - 47,75
	fehlende Angabe	5
	fehlende Angabe	
Aufarbeitungszeit (Stunden)	Median	6,25
	Mittelwert	6,5
	Spannweite	4,25 – 9,75
	fehlende Angabe	
Gesamtzahl der Zellen pro 100 mg Tumorgewebe ($\times 10^6$)	Median	1,92
	Mittelwert	2,30
	Spannweite	0,19 – 7,82
	fehlende Angabe	7
	fehlende Angabe	
Anzahl der vitalen Zellen pro 100 mg Tumorgewebe ($\times 10^6$)	Median	1,56
	Mittelwert	1,98
	Spannweite	0,08 – 7,41
	fehlende Angabe	1
	fehlende Angabe	
Vitalität der Zellen (%)	Median	90,08
	Mittelwert	88,11
	Spannweite	37,11 - 97,03
	fehlende Angabe	7
	fehlende Angabe	
Zellzahl pro Sphäroid	Median	50000
	Mittelwert	49.971
	Spannweite	47330 – 50555
	fehlende Angabe	1
	fehlende Angabe	
Sphäroidalter bei Therapiestart (Stunden)	Median	48,25
	Mittelwert	48,77
	Spannweite	46,00 - 54,00
	fehlende Angabe	4
	fehlende Angabe	
Therapiedauer (Stunden)	Median	72,00
	Mittelwert	74,22
	Spannweite	67,00 - 233,25
	fehlende Angabe	

Ergebnisse

<u>Parameter</u>		<u>Wert oder Anzahl</u>
Metabolische Aktivität der Lösungsmittelkontrolle (cps/Zelle)	Median	2,93
	Mittelwert	5,24
	Spannweite	0,13 - 60,79
Kontamination der Proben	ja	0
	nein	101

Legende zu Tabelle 13: Anzahl der Proben = 101, cps = Zählimpulse pro Sekunde

Von neun Patientinnen mit einem beidseitigen Ovarialkarzinom wurde sowohl die rechte als auch die linke Adnexe eingesandt. Somit lagen insgesamt 101 Gewebeproben vor (siehe Tabelle 13).

Der Median des Gewichts der Tumorproben betrug 1251 mg mit einer Spannweite von 116 mg bis 7263 mg. Die mediane Standzeit im gekühlten Transportmedium lag bei 21,25 Stunden. Die anschließende Aufarbeitung der Proben bis zur Generierung der Sphäroide dauerte zwischen 4,25 und 9,75 Stunden mit einem Median von 6,25 Stunden. Dabei befanden sich in 100 Milligramm Probengewicht im Mittel $1,92 \times 10^6$ Zellen. Davon waren $1,56 \times 10^6$ Zellen vital mit einem Minimum von $0,08 \times 10^6$ und einem Maximum von $7,41 \times 10^6$ Zellen. Daraus ergab sich eine mediane Zellvitalität von 90,08%. Jedes Sphäroid enthielt bis auf vier Ausnahmen planmäßig 50000 Zellen, wobei die Zellzahl dabei zwischen 47330 und 50555 betrug. Bei Therapiestart betrug das mediane Sphäroidalter 48,25 Stunden. Der Median der Therapiedauer lag bei 72 Stunden mit einer Ausnahme von 233,25 Stunden. Das Ergebnis wurde trotzdem als verwertbar angesehen, da hierbei zwischen effektiver und nicht effektiver Beeinflussung des Zellüberlebens differenziert werden konnte und somit der Unterschied in der Wirkung der verschiedenen Chemotherapeutika deutlich erkennbar war. Der Median der metabolischen Aktivität der Lösungsmittelkontrolle lag bei 2,93 Zählimpulsen pro Sekunde (cps) pro Sphäroidzelle. Dieser Wert gibt die Grundstoffwechselaktivität der Zellen als Bewertung für die potentielle Therapierbarkeit an. Jeder Probe wurde im Verlauf mehrfach auf Kontaminationen geprüft. Dabei zeigte sich bei keiner der 101 Proben eine Verunreinigung oder Besiedelung. Abbildung 7 zeigt anhand von sechs Proben, wie heterogen sich die individuellen 3D-Mikrotumore der Studienpatientinnen unter dem Mikroskop darstellten.

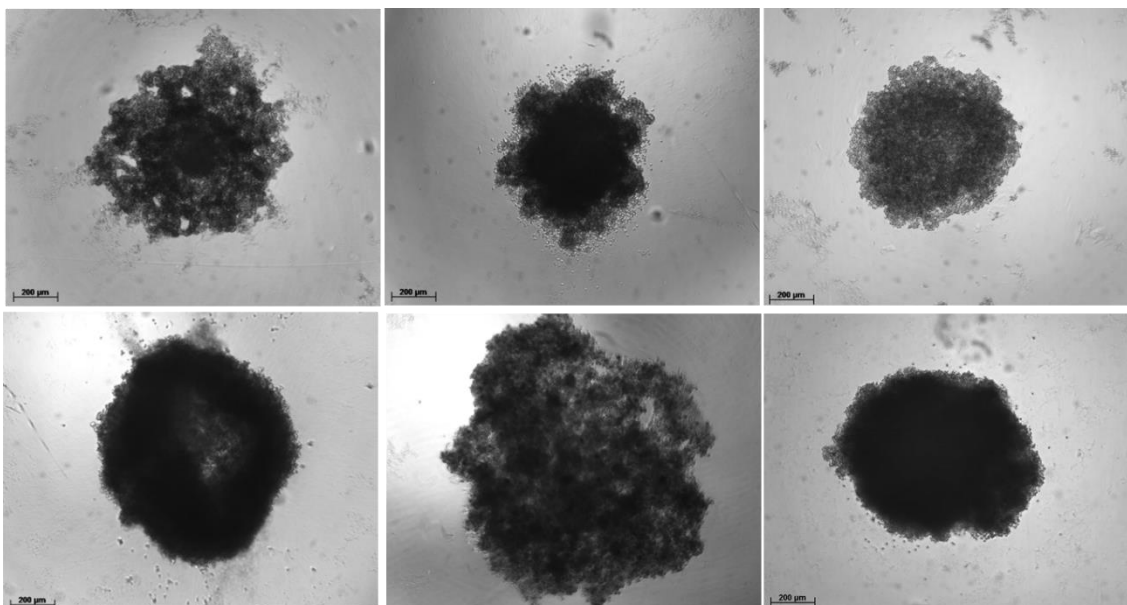


Abbildung 6: Heterogenität der Sphäroide von sechs Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom nach 48 Stunden Kulturdauer
40-fache Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop

4.3.2 Vergleich des Einflusses der Chemotherapie auf die rechte und linke Tumorlokalisation bei beidseitigem Ovarialkarzinom

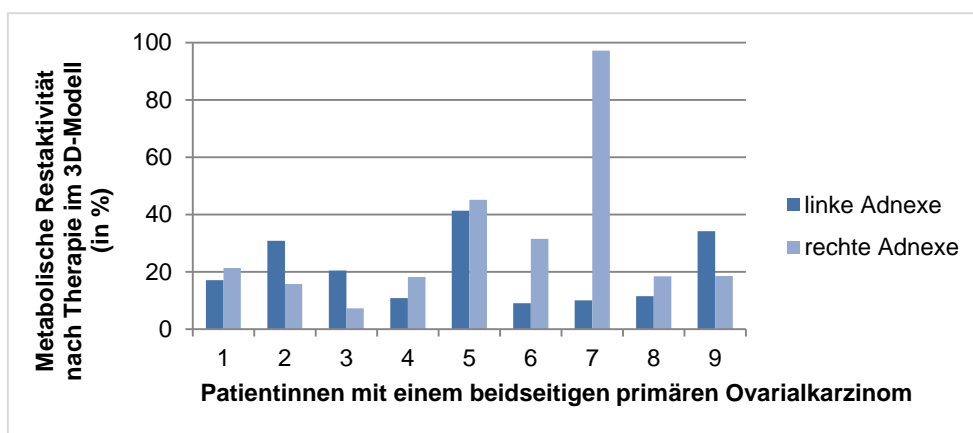


Abbildung 7: Einfluss der Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel auf die Tumorlokalisation *in vitro*.
Eine niedrigere metabolische Restaktivität entspricht einem besseren Ansprechen auf die Therapie.

Die neun paarweisen Tumorproben, bei denen jeweils die linke und die rechte Adnexe einer Patientin zur Verfügung standen, zeigten ein unterschiedliches Ansprechen auf die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel *in vitro*. Bei den Patientinnen 3, 6 und 7 aus Abbildung 8 entsprach die Probe mit der höheren metabolischen Restaktivität jeweils mehr als dem Doppelten der Gegenseite. Bei Patientin 7 lag dieser Faktor mit 9,7 besonders hoch. Da sich diese Arbeit mit der prädiktiven Wertigkeit des

Modells beschäftigt, wurde für die weiteren Berechnungen der Wert der höheren metabolischen Restaktivität verwendet, was dem schlechteren Therapieansprechen *in vitro* entspricht.

4.3.3 Korrelation der Ergebnisse des Sphäroidmodells mit den Überlebenszeiten sowie den klinisch-pathologischen Variablen

Der Median der metabolischen Restaktivität nach *in-vitro*-Behandlung mit dem Chemotherapieschema, mit dem die jeweilige Patientin behandelt wurde, lag bei 24,7%. Der Mittelwert betrug dabei 32,7%.

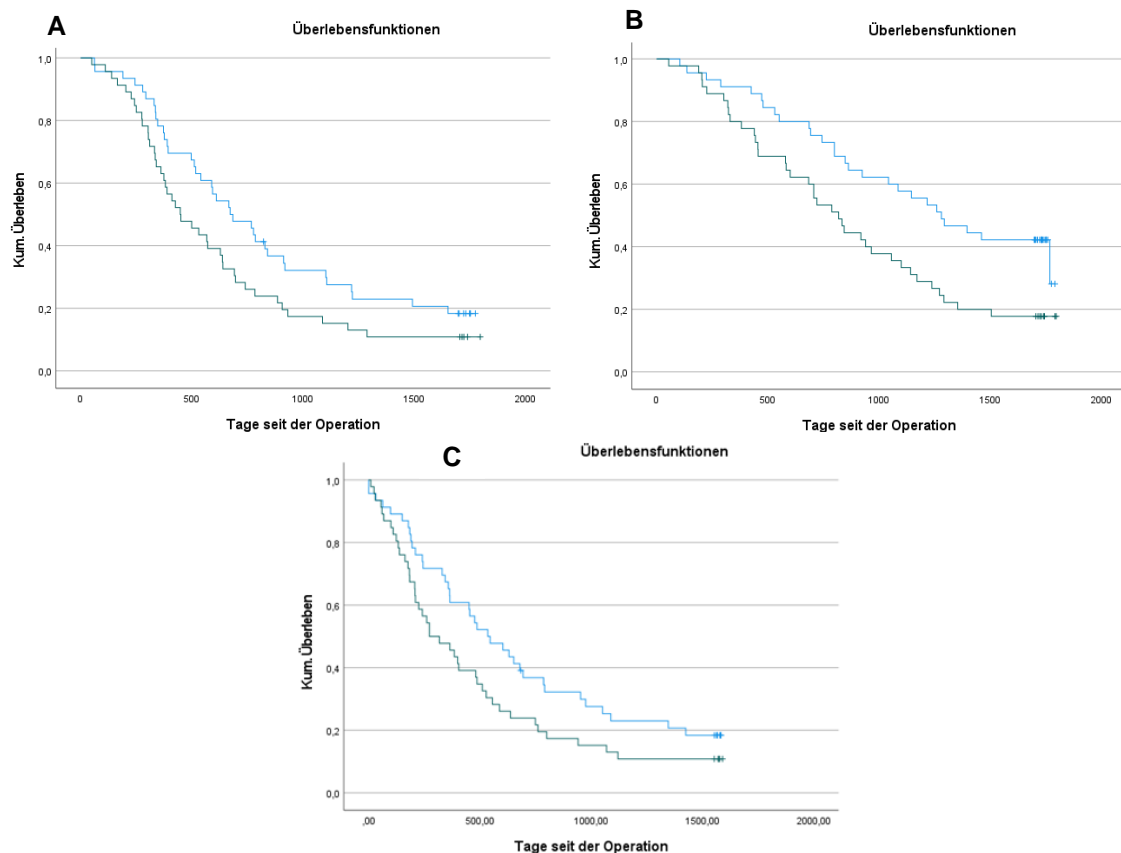


Abbildung 8: Korrelation zwischen dem Therapieansprechen im Sphäroidmodell und dem Überleben

A) PFS mit dem Cutoff von 24,7% ($p=0,064$), B) OS mit dem Cutoff von 24,7% ($p=0,009$), C) PFI mit dem Cutoff von 24,7% ($p=0,068$);

hellblau = Patientinnen mit einer metabolischen Restaktivität *in vitro* unter 24,7%,
 dunkelgrün = Patientinnen mit einer metabolischen Restaktivität *in vitro* über 24,7%

Abbildung 9 zeigt die anhand des Cutoffs von 24,7% erstellten Kaplan-Meier-Kurven. Der Unterschied zwischen den Patientinnen, die über beziehungsweise unter diesem Grenzwert lagen, war sowohl für das PFS (Breslow $p=0,040$, Log-Rank $p=0,064$) als auch für das OS signifikant (Breslow $p=0,010$, Log-Rank $p=0,009$). Die Überlebenskurven für das PFI unterschieden sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums

signifikant (Breslow $p=0,045$, Log-Rank $p=0,068$). Diese Signifikanz ließ sich dabei bis 151 Tage nach Abschluss der Chemotherapie nachweisen.

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit den Ergebnissen des Sphäroidmodells und dem Gesamtüberleben

Parameter	Gruppen	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Cutoff des Sphäroidmodells	>24,7%, ≤24,7%	2,109	0,006	[1,239 ; 3,587]
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	3,290	<0,001	[1,855 ; 5,837]
FIGO-Stadium	IV, II und III	2,111	0,008	[1,215 ; 3,667]

Legende zu Tabelle 14: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Während der Cutoff von 24,7% bezogen auf das PFS in der multivariaten Analyse nicht unabhängig signifikant war, korrelierte dieser mit dem OS ($p=0,006$, $HR=2,109$). Tabelle 14 zeigt außerdem, dass auch das FIGO-Stadium IV ($p=0,008$, $HR=2,111$) sowie ein makroskopischer Residualtumor nach der Operation ($p<0,001$, $HR=3,290$) unabhängig mit einem verkürzten OS assoziiert waren. Eine Tabelle mit allen Variablen der COX-Regression findet sich im Anhang (Tabelle A10).

Tabelle 15: Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität in vitro sowie dem Cutoff von 24,7%

Parameter	Gruppen	Median der metabolischen Restaktivität¹	p-Wert für die metabolische Restaktivität	p-Wert für den Cutoff von 24,7%
Alter (Median)	≤66 Jahre	22,8%	0,706	0,531
	>66 Jahre	25,5%		
Menopausenstatus	prä- und perimenopausal	25,1%	0,393	0,802
	postmenopausal	30,8%		
BMI (Median)	≤24 kg/m ²	21,6%	0,173	0,606
	>24 kg/m ²	25,2%		
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	21,0%	<0,001*	0,006*
	Tube	48,1%		
	Peritoneum	68,6%		
Histologie	seröse Komponente	24,7%	0,856	1,000
	Müllerscher Misch tumor	27,6%		
	andere	24,1%		
FIGO-Stadium	II und III	21,4%	0,636	0,432
	IV	29,0%		
pT	pT2	23,4%	0,662	0,739
	pT3	25,2%		
pN	pN0	35,2%	0,096	0,170
	pN1	19,7%		

<u>Parameter</u>	<u>Gruppen</u>	<u>Median der metabolischen Restaktivität¹</u>	<u>p-Wert für die metabolische Restaktivität</u>	<u>p-Wert für den Cutoff von 24,7%</u>
c/pM	c/pM0	22,4%	0,664	0,654
	c/pM1	29,0%		
Grading	G1 und G2	24,3%	0,438	0,677
	G3	24,7%		
Blutgefäßinvasion	nein	24,3%	0,683	1,000
	ja	21,9%		
Lymphgefäßinvasion	nein	28,3%	0,780	0,119
	ja	19,7%		
Aszites	nein	20,5%	0,113	0,522
	ja	25,2%		
Peritonealkarzinose	nein	20,9%	0,284	0,190
	ja	27,3%		
CA-125 präoperativ (Median)	≤560 U/ml	24,3%	0,865	0,666
	>560 U/ml	27,3%		
CA-125 nach Abschluss der Chemotherapie	im Referenzbereich (≤35 U/ml)	24,7%	0,158	0,110
	über dem Referenzbereich (>35 U/ml)	24,7%		

Legende zu Tabelle 15: BMI = Body-Mass-Index, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique,

TNM-Klassifikation: T = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors),

N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen),

M = Metastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen),

p = pathologisch diagnostiziert, c = klinisch diagnostiziert,

CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter), * = $p \leq 0,05$

¹ metabolische Restaktivität = je niedriger, desto besser das Therapieansprechen *in-vitro*

Tabelle 15 beschreibt die Korrelation zwischen den klinisch-pathologischen Parametern und der metabolischen Restaktivität sowie dem Cutoff von 24,7%. Die Lokalisation des Primärtumors korrelierte dabei signifikant mit den Ergebnissen des Sphäroidmodells. Dies galt sowohl für die metabolische Restaktivität insgesamt ($p < 0,001$) als auch für die Patientinnen, die unter beziehungsweise über dem Cutoff lagen ($p = 0,006$). Dabei sprach das Ovarialkarzinom mit einer medianen metabolischen Restaktivität von 21,0% am besten auf die Therapie *in vitro* an. Im Gegensatz dazu betrug die Restaktivität beim Tubenkarzinom 48,1% sowie beim Peritonealkarzinom 68,6%. Von allen anderen Variablen zeigten sich die Testergebnisse aus dem Sphäroidmodell als statistisch unabhängig.

4.3.4 Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen im Sphäroidmodell

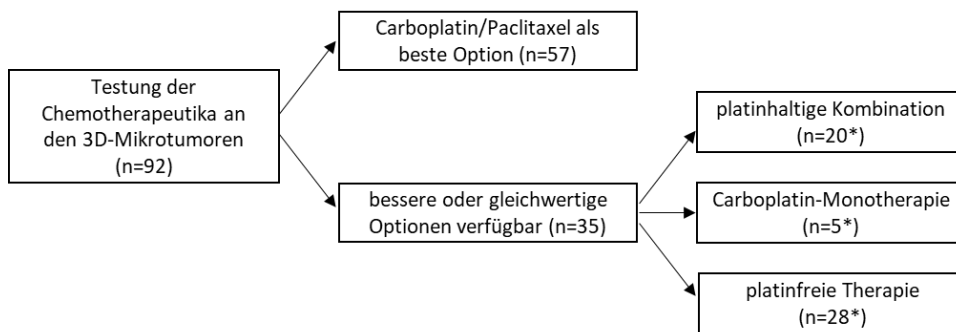


Abbildung 9: Selektion der besten Therapieoption für die individuelle Patientin durch das Sphäroidmodell.

* Mehrfachnennung bei mehreren alternativen Therapieoptionen.

Wie Abbildung 10 zeigt, wurde im Sphäroidmodell für 57 von 92 Tumorproben (62,0%) die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel als beste Therapieoption ermittelt. Für 35 Patientinnen (38,0%) wäre laut Test hingegen eine gleichwertige oder bessere Option zur Verfügung gestanden. Bei 14 von diesen 35 Patientinnen (40,0%) zeigten sich mehrere mindestens gleichwertige Optionen zu Carboplatin/Paclitaxel, weswegen es im Folgenden zu Mehrfachnennungen kommt. Bei 20 der 35 Proben (57,1%) wurde *in vitro* eine mindestens gleichwertige platinhaltige Kombination ermittelt. Diese bestand bei 13 Proben aus Carboplatin/Gemcitabin, bei fünf Proben aus Carboplatin/PLD und bei zwei Proben aus Carboplatin/nicht-pegyliertem Doxorubicin. Bei 5 der 35 Patientinnen (14,3%) wurde *in vitro* eine Monotherapie mit Carboplatin als mindestens gleichwertig im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel festgestellt. Als Behandlungsoption zeigte sich außerdem eine platinfreie Therapie bei 28 der 35 Tumorproben (80,0%). Dabei wurde im Test für 26 Patientinnen Treosulfan sowie jeweils für eine Patientin Cyclophosphamid beziehungsweise nicht-pegyliertes Doxorubicin als mögliche Alternative zur etablierten Erstlinientherapie ermittelt.

Vergleich der Therapie der Mikrotumore durch die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit Cisplatin und Paclitaxel

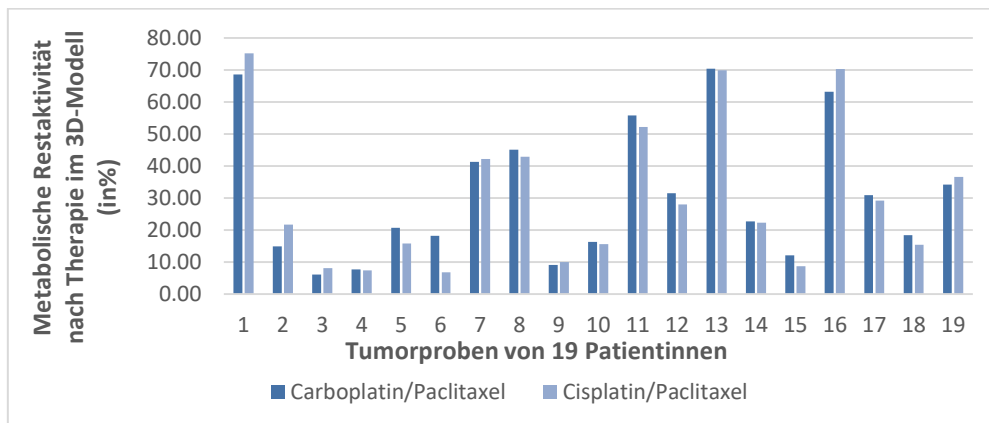


Abbildung 10: Vergleich der *in-vitro*-Wirkung der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel mit Cisplatin und Paclitaxel bei den entsprechenden Tumorproben. Eine niedrigere metabolische Restaktivität entspricht einem besseren Ansprechen auf die Therapie.

Bei 19 Tumorproben wurden sowohl die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel als auch aus Cisplatin und Paclitaxel im Sphäroidmodell getestet. Lediglich bei der in Abbildung 11 mit Nummer 6 dargestellten Tumorprobe wirkte Cisplatin/Paclitaxel mit einer Differenz der metabolischen Restaktivität von 11,4% *in vitro* besser als Carboplatin/Paclitaxel. Bei den anderen Proben zeigte sich eine Äquieffektivität der beiden Kombinationstherapien. Dabei unterschied sich die metabolische Restaktivität bezogen auf die jeweiligen Tumorproben zwischen Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Paclitaxel im Durchschnitt um 3,3%.

Therapieansprechen im Sphäroidmodell bei Patientinnen mit einer Carboplatin-Monotherapie

Tabelle 16 zeigt alle acht der 92 Patientinnen (8,7%), die mit einer Carboplatin-Monotherapie behandelt wurden. Im 3D-Modell wurde dabei die leitliniengerechte maximale Plasmakonzentration (PPC) verwendet. Somit sind die Überlebensdaten der Patientinnen mit nur einem oder zwei Zyklen kaum mit den Ergebnissen der Testung vergleichbar (Batch-Nummern 4751, 5223 und 4959). Die verbleibenden Patientinnen mit sechs Zyklen lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Bei den Patientinnen 5523 und 5242 lag das PFS unter dem Median des Studienkollektivs von 19,4 Monaten. Analog dazu zeigte auch der Test ein schlechtes Ansprechen auf die Carboplatin-Monotherapie mit einer metabolischen Restaktivität von über 24,7%. Bei den

Patientinnen 4928, 5362 und 5325 war das PFS im Vergleich zum Median verlängert. Bei allen drei Patientinnen zeigte auch der Test ein gutes Therapieansprechen.

Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse des 3D-Modells mit den Überlebensdaten der Patientinnen, die von Beginn an mit einer Carboplatin-Monotherapie behandelt wurden

Batch-Nummer	Erstlinien-therapie	Zyklen	Modifikation der Erstlinie	PFS in Monaten	OS in Monaten	metabolische Restaktivität nach Carboplatin-Monotherapie im 3D-	metabolische Restaktivität nach Carboplatin und Paclitaxel im 3D-
						Modell ^{1,2}	Modell ¹
4751	Carboplatin	1		1,6	1,8	52,0%	41,1%
5523	Carboplatin	6	AUC2	6,7	7,4	45,6%	33,1%
5242	Carboplatin	6		17,4	31,6	44,0%	40,0%
5223	Carboplatin	2	AUC2	4,6	6,2	30,7%	22,3%
4928	Carboplatin	6		57,4*	57,4*	23,4%	16,3%
4959	Carboplatin	1		12,8	15,7	18,6%	12,8%
5362	Carboplatin	6	AUC2	29,9	30,3	17,8%	22,7%
5325	Carboplatin	6		27,0	41,3	11,4%	7,6%

Legende zu Tabelle 16: PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben,

¹ metabolische Restaktivität = je niedriger, desto besser das Therapieansprechen in-vitro, ² hiernach absteigend sortiert

* = Patientin ohne Progress/Tod im Beobachtungszeitraum

Therapiebedingte Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität im 3D-Modell

Tabelle 17: Therapiebedingte Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität in vitro

Batch-Nummer	stimulierende Substanz im 3D-Modell	metabolische Restaktivität nach Therapie mit der jeweiligen stimulierenden Substanz im 3D-Modell ¹	Standardabweichung im 3D-Modell
		5072	Paclitaxel,
	Vinorelbin	156%	12,8%
	Paclitaxel,	171%	5,6%
	Docetaxel,	138%	13,5%
	Topotecan,	132%	1,2%
5289	Vinorelbin,	118%	2,4%
	Paclitaxel,	155%	12,5%
5242	Vinorelbin	114%	12,0%
4912	Paclitaxel	150%	0,5%
5378	Paclitaxel	138%	8,3%
5184	Paclitaxel	131%	7,9%
5097	Cyclophosphamid	119%	16,2%
	Vinorelbin,	118%	12,2%
	Paclitaxel,	117%	11,9%
5054	Topotecan	113%	7,8%
5364	Cyclophosphamid	116%	7,3%
4861	Gemcitabin	116%	10,6%
	Paclitaxel,	114%	14,1%
5392	Topotecan	110%	5,5%
4747	Paclitaxel	110%	8,2%
5216	Paclitaxel	110%	4,8%
5188	Cyclophosphamid	110%	4,0%
5329	Paclitaxel	108%	3,9%
5082	Gemcitabin	108%	5,4%
5170	Cyclophosphamid	105%	1,4%
5295	Paclitaxel	103%	1,2%

Legende zu Tabelle 17: ¹ metabolische Restaktivität = je niedriger, desto besser das Therapieansprechen in-vitro

Wie Tabelle 17 zeigt, wurde bei 18 der 92 Patientinnen (19,6%) *in vitro* eine Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität detektiert. Als die am häufigsten stimulierende Substanz zeigte sich Paclitaxel bei 12 der 18 Patientinnen (66,7%). Des Weiteren führten Cyclophosphamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan und Docetaxel zu einer erhöhten metabolischen Restaktivität des Gewebes.

Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse des 3D-Modells mit den Überlebensdaten der Patientinnen, die mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert wurden und bei denen die Paclitaxel-Monotherapie die Tumorstoffwechselaktivität *in vitro* stimulierte

<u>Batch-Nummer</u>	<u>Erstlinientherapie</u>	<u>Zyklen</u>	<u>PFS in Monaten</u>	<u>OS in Monaten</u>	<u>metabolische Restaktivität nach Carboplatin und Paclitaxel im 3D-Modell^{1,2}</u>	<u>metabolische Restaktivität nach Paclitaxel im 3D-Modell¹</u>	<u>metabolische Restaktivität nach Carboplatin im 3D-Modell¹</u>
5072	Carboplatin/Paclitaxel	6	14,7	14,9	118%	189%	94%
5184	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	10,2	10,8	99%	131%	88%
4747	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	12,7	23,1	93%	110%	91%
5392	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	7,4	9,9	74%	114%	59%
5329	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	12,3	27,6	72%	108%	83%
4912	Carboplatin/Paclitaxel	6	10,9	25,8	72%	150%	46%
5295	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	13,4	27,3	70%	103%	77%
5054	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	20,9	23,1	64%	117%	84%
5378	Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab	6	20,6	23,6	63%	138%	71%
5216	Carboplatin/Paclitaxel	1	5,4	6,7	44%	110%	72%
5289	Carboplatin/Paclitaxel	1	3,6	6,7	31%	171%	36%

Legende zu Tabelle 18: PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben,

¹ metabolische Restaktivität = je niedriger, desto besser das Therapieansprechen *in-vitro*, ² danach absteigend sortiert

Tabelle 18 zeigt die Überlebensdaten derjenigen Patientinnen, die das im 3D-Modell stimulierende Paclitaxel im Rahmen ihrer Chemotherapie erhalten haben. Bei den Gewebeproben der Patientinnen, die durch eine Monotherapie mit Paclitaxel *in vitro* stimuliert wurden, handelte es sich insgesamt um wenig chemosensitive Proben. Lediglich eine Patientin (5289) sprach mit 31% *in vitro* relativ gut auf die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel an. Allerdings erhielt diese Patientin davon nur einen Zyklus und verstarb schnell. Nur bei zwei der elf Patientinnen (18,2%; 5054 und 5378) lag das PFS knapp über dem Median von 19,4 Monaten. Während bei sechs Patientinnen (54,5%) die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel einer Carboplatin-Monotherapie im 3D-Modell überlegen war, verschlechterte die Zugabe von Paclitaxel zu Carboplatin bei fünf Patientinnen (45,5%) das Therapieansprechen *in vitro* oder brachte keinen Mehrwert (5072, 5184, 4747, 5392 und 4912).

5 Diskussion

5.1 Studienqualität und Studienkollektiv

5.1.1 Studienqualität

Damit Ergebnisse als vertrauenswürdig angesehen werden können, müssen Studien Qualitätsstandards erfüllen. Als erstes Qualitätsmerkmal der Spheroid-Studie ist das prospektive Design im Gegensatz zu einer retrospektiven Datenerhebung zu nennen [146, 147]. Um eine hohe Studienqualität zu gewährleisten, ist es außerdem wichtig, diese ethisch angemessen durchzuführen. Deswegen hielt sich die Spheroid-Studie an die Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP), deren Einhaltung jährlich durch ein TÜV-Audit geprüft wurde. An der Spheroid-Studie nahmen fünf bayerische Zentren teil. Multizentrische Studien haben zum einen den Vorteil, dass die Rekrutierungszeit abnimmt, und führen zugleich durch eine breitere Population an Patienten zu einer höheren Generalisierbarkeit [148]. Eine Fallzahlplanung stellt die nötige Power einer Studie sicher und reduziert damit mögliche Fehlerquellen [149, 150]. Unter der Annahme einer Spezifität von 95% und einer Sensitivität von 90% sowie der Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art von 5% und einer Power von 80% wurde für die Spheroid-Studie berechnet, dass mindestens 50 Patientinnen im M0-Stadium und 35 Patientinnen im M1-Stadium benötigt werden. In dieser Arbeit wurden 62 Patientinnen mit M0- sowie 29 mit M1-Stadium beschrieben. Von den zehn zusätzlichen Patientinnen der Spheroid-Studie gehörten zwei Weitere zum M1-Stadium. Somit wurde mit 31 von 35 berechneten Patientinnen im Stadium M1 die Zahl knapp unterschritten.

Die Art der Berichterstattung hat einen großen Einfluss auf die Qualität und die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen. Aus diesem Grund wurde die Präsentation der Daten in dieser Arbeit in Anlehnung an die Checkliste für Kohortenstudien der Initiative Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) durchgeführt [151].

Um die Qualität der Spheroid-Studie kritisch zu bewerten, wurde sie anhand der Checkliste für Kohortenstudien des Critical Appraisal Skills Programms (CASP) von 2018 systematisch geprüft. Deren Vorgängerversion wurde unter anderem von der Deutschen Agentur des HTA (Health Technology Assessment) als Bewertungsinstrument für die Studienqualität gelistet [152, 153]. Zuerst sollte die Validität der Studie bewertet werden. Der erste Punkt zielt darauf ab, ob sich die Studie mit einem eindeutig definierten Ziel befasst. Die Spheroid-Studie beschäftigt sich mit der

Prädiktivität des Sphäroidmodells beim primären Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme wurden dabei klar definiert.

Um das Studienkollektiv auf Selektionsbias zu prüfen, wurde ein literaturbasierter Kollektivvergleich durchgeführt. Wie unter 5.1.2 ausgeführt, fiel dabei auf, dass der Altersmedian der Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie leicht über denen der vier Vergleichskollektive lag. Außerdem beinhaltet die Spheroid-Studie keine Patientinnen mit FIGO-Stadium IC oder IIA, obwohl diese laut Einschlusskriterien aufgenommen worden wären. In den Vergleichsstudien von 2019 wurde teilweise eine neoadjuvante Chemotherapie vor der Operation als Behandlungsschema gewählt, während bei der Spheroid-Studie alle Patientinnen eine primäre Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie durchliefen. Ansonsten stimmten die Charakteristika gut überein.

Für eine objektive Qualität der Messdaten wurde einerseits gesorgt, indem jede Probe anhand eines Protokolls identisch bearbeitet wurde. Außerdem wurden die Daten mit Hilfe eines Ausreißertests bereinigt. Im Rahmen des Qualitätsmanagements wurden des Weiteren jährliche Audits durchgeführt.

Für Kohortenstudien wurden unterschiedliche Richtwerte für die Ein- und Ausschlussrate genannt. Manche Autoren teilen beispielsweise eine Einschlussquote von 50% als adäquat, 60% als gut und 70% als sehr gut ein, während in anderen Veröffentlichungen gefordert wurde, dass mindestens 80% der Studienteilnehmer das Follow-Up abschließen sollten [154, 155]. Die vorliegende Ausschlussrate liegt mit 24 von 125 Patientinnen (19,2%) innerhalb aller empfohlenen Grenzen. Vor allem die Rate der Patienten mit Loss to follow-up sollte gering gehalten werden [152], was in der vorliegenden Studie mit lediglich 2,4% der Patientinnen gegeben ist. Die Studienteilnehmerinnen der Spheroid-Studie durchlaufen einen Follow-Up-Zeitraum von 5 Jahren, von dem zum Zeitpunkt dieser Arbeit 4,75 Jahre abgeschlossen waren. Dies entspricht einem üblichen Zeitraum für Überlebensdaten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom [156].

Im zweiten Abschnitt des CASP-Fragebogens werden die Ergebnisse einer Studie beurteilt. Diese Arbeit beschäftigt sich mit vorläufigen Ergebnissen der Spheroid-Studie. Zu jedem Ergebnis wurden die zugehörigen p-Werte und - wenn statistisch sinnvoll - auch die Konfidenzintervalle angeführt. Der letzte Teil der Checkliste beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die Ergebnisse anwendbar sind und einen positiven Effekt haben. Da das Ovarialkarzinom keine seltene gynäkologische

Diagnose darstellt und das Studien-kollektiv als repräsentativ angesehen werden kann, spiegeln die Studienbedingungen einen typischen klinischen Ausgangspunkt wider. Durch die Probengewinnung im Rahmen der nötigen Tumorresektion geht die Generierung der 3D-Mikrotumore mit keinem zusätzlichen Eingriff für die Patientinnen einher. Für jede einzelne Studienteilnehmerin konnte das Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie sowie auf mögliche Behandlungsalternativen ermittelt werden. Somit könnte das Sphäroidmodell zur Verbesserung der personalisierten Medizin beim Ovariakarzinom beitragen.

5.1.2 Kollektivvergleich

Das vorliegende Kollektiv wurde in Tabelle 19 mit Kollektiven vier großer westlicher Studien verglichen, um zu klären, ob die Ergebnisse repräsentativ und somit übertragbar sind. Da im Rahmen der Spheroid-Studie mehr Parameter erhoben wurden als in den Vergleichsstudien beschrieben waren, wurde das Hauptaugenmerk auf die übergeordneten Kategorien gelegt.

Tabelle 19: Vergleich des Kollektivs der Spheroid-Studie mit vier westlichen Studien

Parameter	Spheroid-Studie	Gonzalez-Martin et al., 2019	Vergote et al., 2019	Clamp et al., 2019	Ray-Coquard et al., 2019
Referenz		[26]	[157]	[158]	[25]
Studienteilnehmerinnen	92 ¹	733	1015	1566	806
<i>patientinnenbezogene Variablen</i>					
Alter in Jahren (Median)	65	Gruppe 1: 62, Gruppe 2: 62	Gruppe 1: 59, Gruppe 2: 59	Gruppe 1: 63, Gruppe 2: 61, Gruppe 3: 62	Gruppe 1: 61, Gruppe 2: 60
<i>tumorbezogene Variablen</i>					
Lokalisation des Primärtumors	Ovar: 78,7%, Tube: 13,5%, Peritoneum: 7,9%	Ovar: 80,3%, Tube: 13,2%, Peritoneum: 6,4%	Ovar: 86,0%, Tube: 9,5%, Peritoneum: 4,4%	Ovar: 81,5%, Tube: 4,6%, Peritoneum: 13,5%	Ovar: 86,1%, Tube: 6,2%, Peritoneum: 7,7%
Histologie	serös: 84,8%	serös: 94,8%	serös: 77,5%	serös: 71,9%	serös: 95,8%
Grading	G3: 94,4%	f. A.	schlecht differenziert: 55,9% (f. A.: 16,2%)	high-grade: 69,7% (f. A.: 29,7%)	f. A.
FIGO-Stadium	IC/IIA: 0,0%, IIB-IIIIB: 7,7%, IIIC: 60,9%, IV: 31,5%	III: 64,9%, IV: 35,1%	III: 73,8%, IV: 26,2%	IC/IIA: 10,5%, IIB-IIIIB: 18,1%, IIIC: 51,8%, IV: 19,7%	III: 70,0%, IV: 30,0%
<i>behandlungsbezogene Variablen</i>					
Operationsverfahren	primäre Debulking-OP: 100%	primäre Debulking-OP: 33,3%, Intervall-OP: 66,7%	primäre Debulking-OP: 63,0%, Intervall-OP: 37,0%	primäre Debulking-OP: 13,6%, Intervall-OP: 77,3%	primäre Debulking-OP: 50,7%, Intervall-OP: 41,9%

<u>Parameter</u>	<u>Spheroid-Studie</u>	<u>Gonzalez-Martin et al., 2019</u>	<u>Vergote et al., 2019</u>	<u>Clamp et al., 2019</u>	<u>Ray-Coquard et al., 2019</u>
makroskopischer Residualtumor postoperativ	nein: 56,7%	f. A.	f. A.	f. A.	nein: 59,9% ²
Chemotherapie-schema	C+P+B: 54,3%, C+P: 35,9%, C: 8,7%, C+G: 1,1%	platinhaltige Therapie: 100%, gefolgt von Niraparib-Erhaltungstherapie oder Placebo	C+P: 100%, gefolgt von Trebananib-Erhaltungstherapie oder Placebo	C+P: 100% in unterschiedlichen Dosierungen und Intervallen	C+P+B: 100%, gefolgt von B+Olaparib-Erhaltungstherapie oder B+Placebo
CA-125-Spiegel präoperativ	über dem Referenzbereich: 98,8%	über dem Referenzbereich: 92,2%	f. A.	f. A.	f. A.
CA-125-Spiegel nach der Erstlinientherapie	über dem Referenzbereich: 25,0%	f. A.	f. A.	f. A.	über dem Referenzbereich: 13,4%

Legende zu Tabelle 19: ¹ = insgesamt 101 Studienteilnehmerinnen, davon 92 in dieser Arbeit beschrieben, FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, CA-125 = Cancer-Antigen 125, f. A. = fehlende Angabe ² = im Subkollektiv der Patientinnen mit primärer Debulking-Operation, OP = Operation
C = Carboplatin, P = Paclitaxel, B = Bevacizumab, G = Gemcitabin

Das Altersmedian des Kollektivs der Spheroid-Studie lag um etwa vier Jahre über dem der Vergleichskollektive. Die Streubreite lag über alle fünf Kollektive zwischen 59 und 65 Jahren. Ein Grund dafür könnte sein, dass bei diesen Studien außer bei Clamp et al. nur Patientinnen mit den Stadien 0 oder 1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) eingeschlossen wurden. Bei Vergote et al. wurden zusätzlich Patientinnen mit Komorbiditäten ausgeschlossen, was meist auch eher ältere Patientinnen betrifft. Die tumorbezogenen Charakteristika waren über alle Kollektive hinweg sehr ähnlich. So handelte es sich zum Großteil um vom Ovar ausgehende seröse Adenokarzinome, die schlecht differenziert waren. In den fünf Studien wurden zwischen 78,7% und 86,1% der Karzinome als vom Ovar ausgehend klassifiziert. Mittlerweile häufen sich allerdings die Hinweise, dass ein Großteil der high-grade serösen Ovarialkarzinome vom Tubengewebe ausgeht. Dies hat Einfluss auf Staging-Klassifikationen und führt somit beispielsweise zu höheren FIGO-Stadien. Um den Ursprung bei makroskopisch unauffälligen Tuben nachzuweisen, wird deswegen eine pathologische Untersuchung des Tubengewebes auf seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) empfohlen [56, 159-163].

Da in drei der Vergleichsstudien nur fortgeschrittene Karzinome ab dem FIGO-Stadium III eingeschlossen wurden, eignete sich zum Vergleich hier nur das Kollektiv von Clamp et al. Dabei wurden wie in der Spheroid-Studie diejenigen Patientinnen

eingeschlossen, die sicher für eine Chemotherapie in Frage kommen (ab FIGO IC) [9, 12]. Bei Clamp et al. machten dabei 10,5% FIGO-Stadium IC oder IIA aus, während diese Stadien im vorliegenden Kollektiv nicht vertreten waren. In beiden Kollektiven wurde aber das klare Überwiegen der spät diagnostizierten Stadien IIIC und IV deutlich.

Alle Patientinnen des vorliegenden Kollektivs erhielten eine primäre Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (davon 56,5% Radikal-Operationen, 39,1% Debulking-Operationen, 4,3% palliative Operationen). In den Vergleichsstudien von 2019 gab es hingegen in jeder Studie auch Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Operation. Bei Clamp et al. war dies mit 77,3% ein Großteil der Patientinnen, bei Vergote et al. wurden hingegen nur 37,0% nach diesem Schema behandelt. Während dieses Vorgehen jahrelang kontrovers diskutiert wurde, geht die deutsche S3-Leitlinie von 2022 auf Basis von drei randomisierten Studien von einer Überlegenheit der primären Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie aus [12, 164-167]. Insgesamt wird dieses Thema in der Literatur kontrovers diskutiert [168-170]. Bei dem Teil der Patientinnen von Ray-Coquard et al., die eine primäre Debulking-Operation durchliefen, hatte wie im vorliegenden Kollektiv knapp über die Hälfte der Patientinnen postoperativ keinen makroskopischen Residualtumor.

Die adjuvante Therapie der Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie ist nur bedingt mit den Vorgehensweisen der Firstline-Therapiestudien von 2019 vergleichbar. In allen Studien wurde eine platinhaltige Erstlinientherapie verwendet, wobei bei Gonzalez-Martin et al. nicht erwähnt wird, ob diese wie bei den anderen Vergleichskollektiven ebenfalls mit Paclitaxel ergänzt wird. Während bei Clamp et al. die Dosierungen und Chemotherapieintervalle von Carboplatin und Paclitaxel zwischen den Studienarmen variiert wurden, diskutierten die anderen drei Studien unterschiedliche Erhaltungstherapien. Die verwendeten Chemotherapeutika der Spheroid-Studie entsprachen aber bei 90,2% der Kollektivpatientinnen den zu diesem Zeitpunkt gültigen Empfehlungen der S3-Leitlinie von 2013 [9]. Im Kollektiv der Spheroid-Studie war wie bei Gonzalez-Martin et al. bei über 90% der Patientinnen der CA-125-Spiegel präoperativ erhöht. Bei Ray-Coquard et al. wurde wiederum gezeigt, dass sich der CA-125-Wert nach Abschluss der Erstlinientherapie wie in der Spheroid-Studie bei einem Großteil der Patientinnen normalisiert.

Insgesamt stimmt das vorliegende Kollektiv in den übergeordneten Kategorien der patientinnenbezogenen, tumorbezogenen und behandlungsbezogenen Charakteristika mit den großen Studien überein und kann somit als repräsentativ angesehen werden.

5.1.3 Prognoserelevante Faktoren und Überlebenszeiten des Studienkollektivs

In der uni- und multivariaten Analyse des Studienkollektivs zeigten einige Variablen eine prognostische Wertigkeit. Als unabhängige Prognosefaktoren für das PFS konnte dabei die Histologie, eine Blutgefäßinvasion und ein makroskopischer Residualtumor identifiziert werden. Für das OS waren das FIGO-Stadium IV und somit das Auftreten von Fernmetastasen, ein makroskopischer Residualtumor und eine nicht-leitliniengerecht durchgeführte systemische Erstlinientherapie unabhängig prognoselimitierend.

Patientinnenbezogene, tumorbezogene und behandlungsbezogenen Faktoren

Lediglich 11,8% der Patientinnen wiesen eine Blutgefäßinvasion auf, zeigten dafür allerdings ein signifikant reduziertes PFS und OS (siehe Abb. 12). Somit könnte diese Subgruppe besonders von engmaschigen Nachsorgen profitieren. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass eine Blutgefäßinvasion im vorliegenden Kollektiv mit Fernmetastasen korrelierte ($p=0,026$). Im Gegensatz dazu zeigten ungefähr die Hälfte der Tumorproben (53,8%) eine Lymphgefäßinvasion, allerdings hatte weder dies noch vorhandene Lymphknotenmetastasen (70,8%) einen Einfluss auf Progress oder Überleben. Für das Mammakarzinom wurde bereits analog die Blutgefäßinvasion im Gegensatz zur Lymphgefäßinvasion als prognostischer Faktor gezeigt [171].

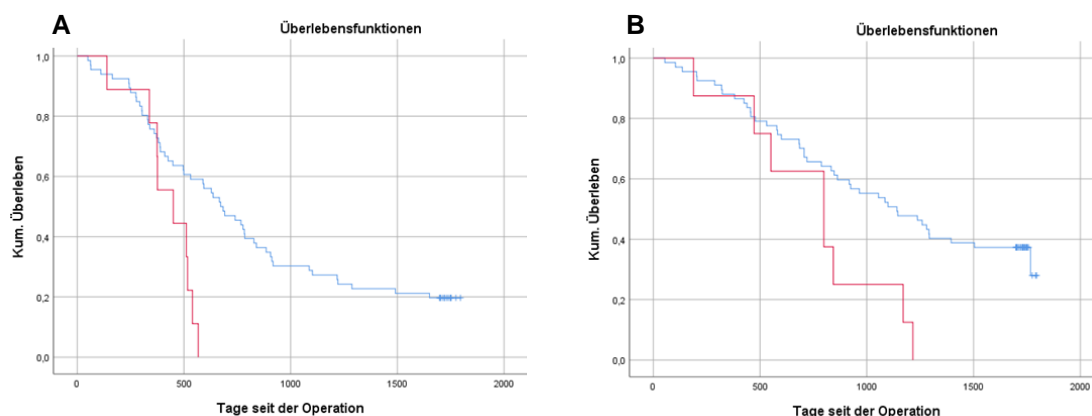


Abbildung 11: Einfluss einer Blutgefäßinvasion auf das Überleben
 A) PFS ($p=0,005$) und B) OS ($p=0,019$);
 rot = Patientinnen mit Blutgefäßinvasion, blau = Patientinnen ohne Blutgefäßinvasion

Der Abfall des Tumormarkers CA-125 nach der Erstlinientherapie gilt als wichtiger Biomarker für das Therapieansprechen [172-174]. Er trifft eine Aussage über die

Kombination aus Operation und Chemotherapie, kann aber nicht dazwischen differenzieren. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass der Tumormarker nur für das seröse Ovarialkarzinom etabliert ist und bisher keine Aussagekraft über eine Therapie mit Bevacizumab nachgewiesen werden konnte. Somit kann der Tumormarker nur in Kombination mit radiologischer und klinischer Beurteilung benutzt werden. Von einem Therapieansprechen laut CA-125 wird in der Literatur gesprochen, wenn sich der Wert nach Abschluss der Therapie mindestens halbiert [175, 176]. Dies traf im Studienkollektiv für 46 von 48 Patientinnen (95,8%) zu, von denen sowohl präoperativ als auch nach Abschluss der Chemotherapie der CA-125-Spiegel bestimmt wurde. Dabei zeigte sich der CA-125-Spiegel nach Abschluss der Erstlinientherapie im Studienkollektiv als stark signifikanter Prognosefaktor für PFS und OS (siehe Abb. 13). Die Bestimmung von CA-125 im Rahmen der Nachsorge wird von der deutschen Leitlinie derzeit nicht empfohlen, da dadurch bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte [10, 177]. Laut der European Group on Tumor Markers stellt CA-125 aber weiterhin den wichtigsten Biomarker zur Feststellung eines Rezidivs dar [172, 178]. Dies wird im vorliegenden Kollektiv mit einem erhöhten CA-125-Spiegel bei 88,1% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose unterstützt.

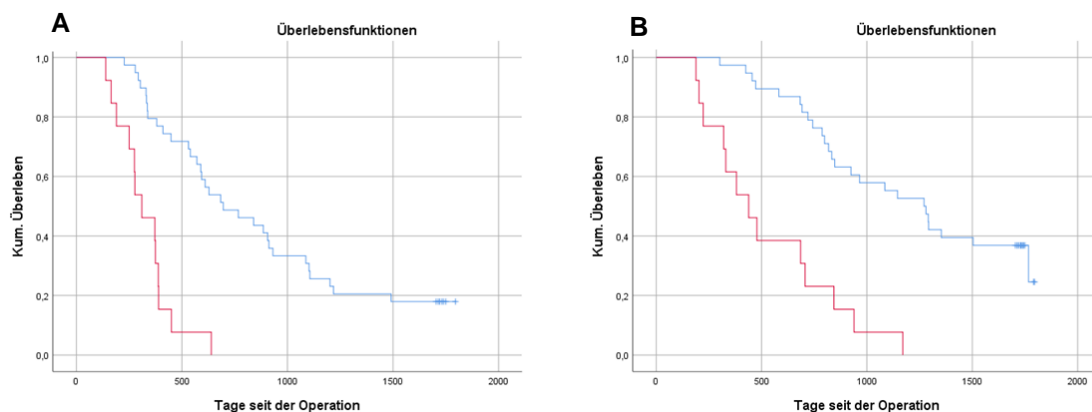


Abbildung 12: Einfluss des CA-125-Spiegels nach Abschluss der Erstlinientherapie auf das Überleben
 A) PFS ($p < 0,001$) und B) OS ($p < 0,001$),
 rot = CA-125-Spiegel über dem Referenzbereich, blau = CA-125-Spiegel im Referenzbereich

Das von den Operateuren gewählte Operationsverfahren korrelierte im vorliegenden Kollektiv signifikant mit dem Verbleiben eines makroskopischen Residualtumors ($p < 0,001$). Da dieser ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor ist, sollte wann immer möglich eine Radikal-Operation angestrebt werden. Im Gegensatz dazu korrelierte ein makroskopischer Residualtumor nicht mit dem prognosebestimmendem

Wert von CA-125 nach der Chemotherapie ($p=0,194$). Dies könnte daran liegen, dass auch die Chemotherapie einen großen Einfluss auf das Absinken des Tumormarkers hat und somit deren Wichtigkeit unterstreichen.

Analog zum vorliegenden Kollektiv zeigten sich in der Literatur ein makroskopischer Residualtumor postoperativ, die Histologie sowie das FIGO-Stadium als klinisch-prognostische Parameter. Des Weiteren wurden in größeren klinischen Studien Alter, Grading und der ECOG-Status als unabhängig prognostische Faktoren identifiziert [179, 180]. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse geben somit einen weiteren Hinweis darauf, dass es sich um ein repräsentatives Kollektiv handelt.

Nachsorgebezogene Faktoren und Überlebenszeiten

Während 84,8% der Studienpatientinnen im Beobachtungszeitraum einen Progress zeigten, verstarben 71,1% der Patientinnen. Dabei war die Zeit bis zum Progress mit 19,4 Monaten im Schnitt länger als die Zeit vom Progress bis zum Tod (8,5 Monate). Die Bedeutung des PFS wird zum einen durch die hohe Sterberate nach dem Progress und zum anderen durch die kurze Zeit ab dem Progress bis zum Tod verdeutlicht. Des Weiteren ist die Lebensqualität in der progressionsfreien Zeit deutlich höher: In einer Studie mit 178 Patientinnen stufen nur 33,6% der Patientinnen mit Progress im Gegensatz zu 82,4% ohne Progress ihre Gesundheit als gut bis exzellent ein. Auch Schmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten und eine Reduktion des emotionalen Befindens sowie der sozialen Teilhabe traten bei den Patientinnen mit einem Progress deutlich häufiger auf [181]. Diese Verschlechterung des physischen und psychischen Wohlbefindens unterstreicht die Bedeutung des PFS für die Patientinnen und damit die Wichtigkeit der optimalen Erstlinientherapie.

In den letzten Jahrzehnten lag das PFS des primären Ovarialkarzinoms nach einer Behandlung durch Operation und Chemotherapie relativ konstant bei 18 Monaten [5, 182]. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich mit 19,4 Monaten ein vergleichbares medianes PFS. Das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben mit Ovarialkarzinom liegt in Deutschland derzeit bei ungefähr 41% [10]. Im Studienkollektiv lebten nach 4,75 Jahren noch 28,9% der Patientinnen. Die höhere Sterblichkeitsrate der Studienpatientinnen spiegelt die Tatsache wider, dass die deutsche Leitlinie im Gegensatz zum Studienkollektiv, das nur fortgeschrittener erkrankte Patientinnen ab FIGO IIB enthält, alle Tumorstadien berücksichtigt. Aus den Überlebensdaten des Tumorregisters München von 1998 bis 2017 ergab sich für die Stadien IIB bis IV ein 5-Jahres-Überleben von 29,8% [156]. Somit stimmen PFS und OS des Studienkollektivs

mit den für das Ovarialkarzinom bekannten Progress- und Überlebensdaten überein. Gleichzeitig verdeutlichen diese Daten aber auch die schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms und somit den wichtigen Stellenwert der optimalen Therapie von Beginn an.

5.2 Systemische Therapie des Studienkollektivs

5.2.1 Systemische Erstlinientherapie

Entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinie von 2013 erhielten 90,2% der Studienpatientinnen die ab dem FIGO-Stadium IIB geltende Standardchemotherapie bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel [9]. Die ebenfalls in der Leitlinie von 2013 empfohlene Ergänzung der Therapie mit Bevacizumab ab FIGO-Stadium IIB wurde im Studienkollektiv bei 54,4% der Patientinnen parallel zur Chemotherapie und/oder als Erhaltungstherapie durchgeführt. Bevacizumab verbesserte dabei sowohl das PFS als auch das OS der Studienteilnehmerinnen. Dieser VEGF-Inhibitor weist eher milde Nebenwirkungen wie Hypertonie und gastrointestinale Beschwerden auf. Vor allem nach Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und bei großen Darmresektionen während der Operation des Ovarialkarzinoms traten allerdings gehäuft intestinale Komplikationen auf [183]. Bei diesen Patientinnen sollte man somit zurückhaltender mit dem Einsatz von Bevacizumab sein [4].

Dass die empfohlene Standardchemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel nicht für alle Patientinnen geeignet ist, spiegelt die Tatsache wider, dass die Therapie bei 42,4% der Studienpatientinnen modifiziert werden musste. Dies lag vor allem an Nebenwirkungen wie Polyneuropathie, allergischen Reaktionen, Knochenmarktoxizität, Niereninsuffizienz oder intestinalen Blutungen. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich dabei ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Therapiemodifikationen und den Patientinnen, deren Alter über dem Median lag ($p=0,034$). Es fand sich insgesamt eine breite Therapieheterogenität sowohl durch die verschiedenen Modifikationen wie beispielsweise Reduktion von Dosis oder Anzahl der Zyklen als auch durch deren Kombinationen miteinander. Diese vielfältigen Abänderungen gingen mit einem unabhängig signifikant reduzierten OS. Nebenwirkungen und eine deutlich reduzierte Lebensqualität unter Chemotherapie ist ein häufig publiziertes Problem, das zu Therapiemodifikationen führen kann [184, 185]. Auch in einer Studie mit 738 Teilnehmerinnen mit Ovarialkarzinom benötigten 31% der Patientinnen eine Dosisreduktion oder eine Intervallspreizung zwischen den Zyklen. Dies führte zu einem signifikant verkürzten PFS und OS [186, 187]. Dies zeigt einerseits, dass

Therapiemodifikationen – wann immer möglich – vermieden werden sollten. Gleichzeitig könnte es zu der Überlegung führen, dass ein Substanzwechsel auf einen Wirkstoff mit einem für die individuelle Patientin besser verträglichen Nebenwirkungsprofil einer Dosisreduktion der bestehenden Therapie vorzuziehen sein könnte. Eine solche individuelle Behandlungsalternative könnte beispielsweise durch eine zuvor durchgeführte Testung am Tumorgewebe der Patientin vorliegen.

9,8% der Patientinnen erhielten von Beginn an ein nicht-leitliniengerechtes Chemotherapieschema. Ein Unterschied in PFS und OS zwischen den Patientinnen, die mit Carboplatin und Paclitaxel therapiert wurden (n=83), und denen, die von Beginn an nur eine Monotherapie mit Carboplatin (n=8) oder eine Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin (n=1) erhielten, zeigte sich dabei nicht. Obwohl der Anteil an Patientinnen mit einer Carboplatin-Monotherapie klein ist, stellt sich trotzdem die Frage, ob es eine Subgruppe gibt, für die eine Monotherapie mit Carboplatin ausreichen könnte. Eine Metaanalyse kam 1999 zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel einer Monotherapie überlegen sei. Seitdem wurde eine platinhaltiger Monotherapie in der Erstlinientherapie auch auf individueller Basis kaum diskutiert [188].

5.2.2 Systemische und operative Zweitlinientherapie

Von den 78 Studienteilnehmerinnen, die innerhalb des Beobachtungszeitraums einen Progress erfuhren, wurden 62 erneut therapiert. 9,7% dieser Patientinnen unterzogen sich einer Rezidivoperation gefolgt von einer Chemotherapie. Während 2013 hierzu noch keine prospektiven Daten vorlagen, gibt es mittlerweile erste Ergebnisse aus der AGO-OVAR OP.4 (DESKTOP 3)-Studie. Dafür wurden 407 Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv randomisiert. Es zeigte sich ein signifikant verbessertes PFS der Patientinnen, die vor einer systemischen Zweitlinientherapie erneut operiert wurden, im Gegensatz zu denjenigen, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die Nachsorgedaten zum OS stehen noch aus [189]. Als prädiktive Variablen für das Erreichen einer makroskopischen Tumorfreiheit im Rahmen einer Rezidivoperation konnten ein guter Allgemeinzustand, fehlender Aszites zum Progresszeitpunkt sowie eine Tumorfreiheit nach der ersten Operation identifiziert werden [190, 191].

Während in der Primärsituation noch 90,2% der Studienpatientinnen mit den von der deutschen S3-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffen therapiert wurden, wichen die behandelnden Ärzte bei der Zweitlinientherapie in 30,6% der Fälle von den empfohlenen Substanzen ab. Somit könnte gerade auch bei der Wahl der

Zweitlinientherapie, bei der eine größere Vielzahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht, ein Testergebnis des Sphäroidmodells die behandelnden Onkologen in ihrer Entscheidung unterstützen.

5.3 Erstlinientherapie der Patientinnen im Sphäroidmodell

5.3.1 Prädiktive Wertigkeit des Sphäroidmodells

Als Cutoff für das Therapieansprechen *in vitro* wurde die mediane metabolische Restaktivität von 24,7% verwendet. Patientinnen, deren Karzinome im Modell gut ansprachen, hatten ein signifikant längeres PFS als Patientinnen, deren Tumore laut Sphäroidmodell weniger chemosensitiv waren. Das Therapieansprechen *in vitro* war sogar eine unabhängig signifikante prädiktive Variable für das OS. Somit konnte das Sphäroidmodell zwischen den Patientinnen mit langem beziehungsweise kurzem PFS und OS unterscheiden. Im Gegensatz dazu wurde für das Sphäroidmodell beim Mammakarzinom eine metabolische Restaktivität von 35% als Cutoff ermittelt [137]. Die Tumorproben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom *in vitro* waren somit chemosensitiver als die der Patientinnen mit Mammakarzinom.

Verglich man die klinisch-pathologischen Variablen mit dem Therapieansprechen *in vitro*, zeigte sich, dass nur die Tumorlokalisierung signifikant mit dem Testergebnis korrelierte. So war das Ovarialkarzinom *in vitro* deutlich chemosensitiver als das Tubenkarzinom, während das Peritonealkarzinom *in vitro* am schlechtesten auf die Chemotherapeutika ansprach. Insgesamt wurden bisher wie in der deutschen S3-Leitlinie in den meisten Studien das primäre Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom als eine Einheit betrachtet [12]. Ein Unterschied in der Chemosensitivität wäre gerade im Hinblick auf die unter 5.1.2 bereits erwähnte Debatte zum Ursprung von Ovarial- und Tubenkarzinomen interessant. Das Therapieansprechen könnte somit durch die mittlerweile klareren Unterscheidungsmerkmale zwischen ovariellem und tubarem Ursprung genauer untersucht werden [159]. Auf PFS und OS hatte die Tumorlokalisierung der Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie hingegen keinen Einfluss.

Das PFI gilt als Marker für das Platinansprechen, anhand dessen ein Progress in platin sensitiv oder platinresistent eingeteilt wird. Die Grenze liegt dabei bei sechs Monaten [192]. Mit dem Cutoff von 24,7% war das Sphäroidmodell für ein PFI bis zu 151 Tagen signifikant, was ungefähr fünf Monaten entspricht. Somit reichte es nicht ganz aus, um zwischen platin sensitiven und platinresistenten Progressen zu unterscheiden. Wie allerdings in der Einleitung unter 1.3.1 bereits erläutert, entstand in letzter Zeit zunehmend Kritik an dieser strikten Einteilung. Dies liegt unter anderem

daran, dass der Einfluss von zielgerichteten Therapien im PFI nicht berücksichtigt wird [4, 193].

5.3.2 Vergleich der personalisierten Modelle für das primäre Ovarialkarzinom

Tabelle 20: Vergleich des Sphäroidmodells mit anderen funktionellen Modellen zum Therapieansprechen beim primären Ovarialkarzinom

<u>Modell-name</u>	<u>Referenz</u>	<u>Studien-design</u>	<u>Modell-typ</u>	<u>Fall-zahl</u>	<u>Auslese-verfahren</u>	<u>Auswerte-rate</u>	<u>getestete Substanz-klassen</u>	<u>Ergebnis</u>
Sphäroidmodell	Spheroid-Studie	prospektiv, nicht kontrolliert	3D	92*	ATP-Assay	100%	Chemotherapeutika, zielgerichtete Therapeutika, Immuntherapeutika	Ansprechen signifikant mit PFS und OS assoziiert
HDRA	Jung 2013, [119]	prospektiv, nicht kontrolliert	3D	104	MTT-Assay	laut Literatur 98,8% [194]	elf Chemotherapeutika	Resistenz gegen Carboplatin signifikant mit PFS assoziiert
MiCK-Assay	Salom 2012, [105]	prospektiv, nicht kontrolliert	2D	104	optische Dichte	71,4%	elf Chemotherapeutika und deren Kombination	Ansprechen signifikant mit PFS und OS assoziiert
ChemoFX Assay	Krivak 2014, [108]	prospektiv, nicht kontrolliert	2D	276	spezielle Färbung	fehlende Angabe	sieben Chemotherapeutika	Resistenz gegen Carboplatin signifikant mit PFS assoziiert

Legende zu Tabelle 20: MTT-Assay = Methylthiazol-Tetrazolium Assay, ATP-Assay = Adenosintriphosphat Assay, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, HDRA = Histoculture Drug Response Assay, MiCK-Assay = Microculture-Kinetic Assay, * = insgesamt 101 Studienteilnehmerinnen, davon 92 in dieser Arbeit beschrieben

In Tabelle 20 wurde das Sphäroidmodell den funktionellen Modellen gegenübergestellt, für die prospektive Studien zum individuellen Therapieansprechen beim primären Ovarialkarzinom vorlagen und die das Ansprechen anhand von Überlebensdaten bewerteten. Alle vier Studien waren prospektiv, aber weder kontrolliert noch randomisiert. Die Fallzahlen lagen bei Junge et al., Salom et al. und bei der Spheroid-Studie nah beieinander. Krivak et al. veröffentlichte mit 276 Teilnehmerinnen hingegen eine mehr als doppelt so groß angelegte Studie. Für den dreidimensionalen HDRA wurde das Tumorgewebe auf Kollagengel platziert und die Chemotherapeutika dazugegeben. Mit dem MTT-Assay wurde anschließend die metabolische Aktivität der Zellen bestimmt [119, 120]. Auch der ATP-Assay, der schon seit Jahrzehnten zur Bestimmung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren wie dem Ovarialkarzinom eingesetzt wird, detektierte die Stoffwechselaktivität [195]. Beide Ausleseverfahren erfassen somit ruhende Zellen kaum. Der MiCK-Assay detektiert über eine

Veränderung der optischen Dichte die Apoptoserate der Tumorzellen [105]. Durch eine Färbung der DNA mit DAPI misst der ChemoFX Assay das Zellüberleben [108]. Jung et al. gaben keine Auswerterate an, sondern verwiesen auf eine Auswerterate von 98,8% beim HDRA zum rezidierten Mammakarzinom [194]. Während Krivak et al. keine Auswerterate erwähnten, lag diese bei Salom et al. mit 71,4% vergleichsweise niedrig. Dies hätte allerdings aus Sicht der Patientinnen für einen qualitativ hochwertigen Assay eine große Bedeutung [196]. Das Sphäroidmodell lieferte für jede geeignete Tumorprobe ein Ergebnis für die jeweilige Patientin mit Ovarialkarzinom.

Im Sphäroidmodell wurden im Gegensatz zu den anderen Modellen zusätzlich zu Chemotherapeutika auch zielgerichtete Therapeutika und Immuntherapeutika getestet. Jung et al. und Krivak et al. konnten eine signifikante Assoziation zwischen einer Resistenz gegen Carboplatin und einem verkürzten PFS nachweisen. Die signifikante Assoziation schrieb Jung et al. zumindest zum Teil der Erhaltung der dreidimensionalen Tumorarchitektur sowie der interstitiellen Zellen zu [194, 197]. Auch Sphäroide spiegeln das Tumormikromilieu humaner Karzinome beispielsweise durch die Erhaltung von Immunzellen und Zell-Zell-Interaktionen wider [110-115]. Für das Sphäroidmodell konnte im Rahmen dieser Arbeit eine signifikante Assoziation zwischen dem Therapieansprechen *in vitro* und sowohl dem PFS als auch dem OS gezeigt werden. Auch beim MiCK-Assay war das Therapieansprechen signifikant mit OS und PFS assoziiert.

Derzeit können allerdings noch in keinem der Modelle Blutgefäße gemäß der *in-vivo*-Tumorbeschaffenheit nachgestellt werden. Deswegen ist beispielsweise keine Aussage über die Wirkung des VEGF-Inhibitors Bevacizumab möglich. Auch außerhalb von funktionellen Modellen wurden bisher noch keine prädiktiven molekularen Biomarker gefunden, die bei der Entscheidung, welche Patientinnen mit diesem monoklonalen Antikörper therapiert werden sollten, helfen [198]. Deswegen können momentan nur klinische Parameter wie das Tumorstadium, der Nachweis von Aszites und der Debulkingstatus für die Patientinnenselektion herangezogen werden [20].

5.4 Personalisierte Diagnostik durch das Sphäroidmodell

In 20% der Fälle war der Grund für eine Therapiemodifikation ein im CRF angegebener reduzierter Allgemeinzustand der Studienteilnehmerinnen. Gerade bei diesem Subkollektiv sowie bei Patientinnen mit Komorbiditäten muss die Chemotherapie an die individuelle Krankheitsgeschichte angepasst sein. Um die therapiebedingten Nebenwirkungen zu reduzieren und die Lebensqualität so gut wie möglich zu erhalten, könnte

neben der empfohlenen Erstlinientherapie eine größere Auswahl an Substanzen beispielsweise der derzeit etablierten Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden. Deswegen sollten diese Therapeutika auch im Sphäroidmodell getestet werden.

Die häufigste Therapiemodifikation der Studienteilnehmerinnen stellte eine Dosisreduktion dar. Dies betraf Carboplatin und Paclitaxel fast gleichermaßen. Bisher wurde im Sphäroidmodell allerdings nur die maximale Plasmakonzentration getestet. Zum einen könnte durch eine zusätzliche Testung mit nur 75% und 50% der Dosis eruiert werden, ob dies eine für das individuelle Therapieansprechen vertretbare Option darstellt. Gleichzeitig könnte ein prädiktiver Test, der eine Dosisreduktion als deutlich weniger wirksam ausweist, die Patientinnen motivieren, die Chemotherapie im ursprünglich geplanten Rahmen durchzuhalten. Bei der klinikeigenen SpheroMED-Studie, die eine Vielzahl von Tumorentitäten beinhaltet, wurde bei einer Patientin (Batch-Nummer 5707) Carboplatin/Paclitaxel sowohl mit kompletter als auch mit 50% reduzierter Dosis getestet (siehe Abb. 14). Dabei zeigte sich, dass die 3D-Mikrotumore auf die reduzierte Therapie mit einer metabolischen Restaktivität von 87,2% deutlich schlechter ansprachen als auf die volle Dosis mit 47,1%. Insgesamt wirkte bei dieser Patientin Carboplatin/Gemcitabin *in vitro* mit 13,3% am besten.

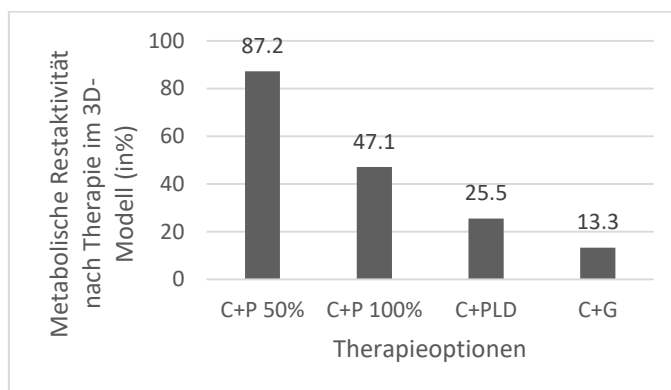


Abbildung 13: Therapieansprechen im Sphäroidmodell bei Dosisreduktion von Carboplatin/Paclitaxel
 C = Carboplatin, P = Paclitaxel, PLD = pegyliertes Doxorubicin, G = Gemcitabin;
 Eine niedrigere metabolische Restaktivität entspricht einem besseren Ansprechen auf die Therapie.

5.4.1 Therapiealternativen zur Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel

Das Sphäroidmodell könnte für Patientinnen, für die eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder individuell nicht vertretbaren Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, eine mögliche Alternative ermitteln. Wie Abbildung 15 mit vier Patientinnen beispielhaft verdeutlicht, sprachen die

3D-Mikrotumore sehr heterogen auf die unterschiedlichen Chemotherapien an. Bei 38% der Tumorproben fand sich eine gleichwertige oder sogar bessere Therapieoption *in vitro*. Eine platinhaltige Behandlungsalternative stellte laut Test am häufigsten Carboplatin und Gemcitabin dar, während bei den platinfreien Optionen besonders Treosulfan als gut wirksame Option auffiel. Während Treosulfan momentan nicht von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen wird, konnte ein klinischer Nutzen besonders für ältere und bereits vortherapierte Patientinnen nachgewiesen werden. Als besonderer Vorteil der Substanz stellt sich dabei die gute Verträglichkeit dar [12, 41, 42]. Aufgrund von Komorbiditäten ist es dabei gerade für ältere Patientinnen herausfordernd, die passende Therapie zu finden [199, 200].

Cisplatin und Carboplatin wirkten im Sphäroidmodell gleichwertig. Lediglich bei einer von 19 Proben war Cisplatin Carboplatin *in vitro* überlegen. Somit konnte analog zu klinischen Studien auch im Sphäroidmodell eine Äquieffektivität zwischen Carboplatin und Cisplatin gezeigt werden [13, 14]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) von 2023 nannte Cisplatin als Therapieoption für die Erstlinie vor allem als intraperitoneale Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel [201, 202]. Untermuert wurde dies beispielsweise durch eine Studie mit 40 Patientinnen, bei denen der Studienarm mit Cisplatin/Paclitaxel weniger unerwünschte Ereignisse verzeichnete als die Patientinnen mit Carboplatin/Paclitaxel [14]. Die deutsche S3-Leitlinie von 2022 betonte vor allem mit Verweis auf die GOG-172-Studie die hohe Toxizität von intraperitonealer Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel. Des Weiteren zeigte die Mehrheit der Studien keine Überlegenheit einer intraperitonealen Applikation im Vergleich zu intravenösen Therapieschemata [12, 203].

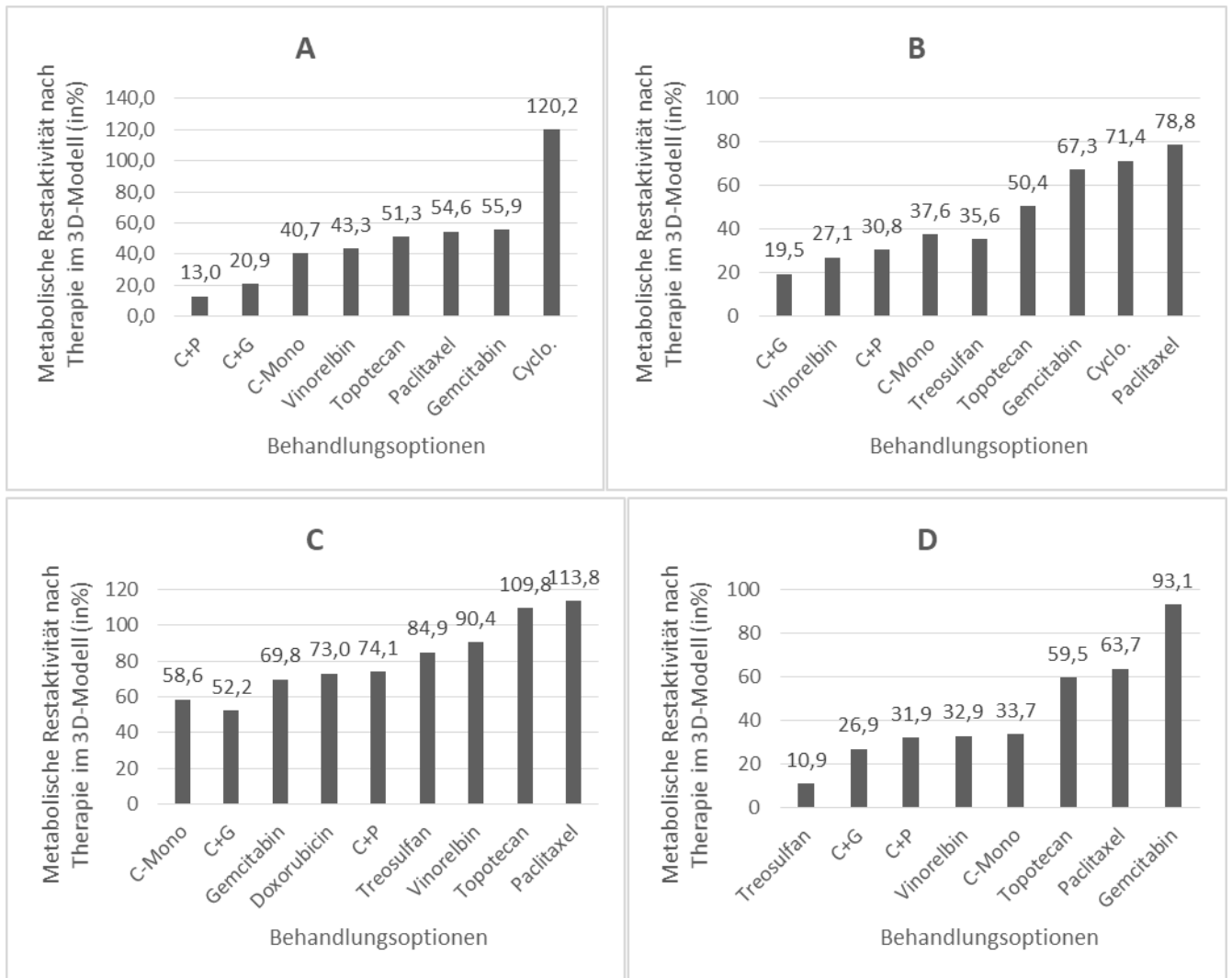


Abbildung 14: Unterschiedliches Therapieansprechen im Sphäroidmodell bei vier Patientinnen

A) C+P als beste Therapieoption, Patientin 4754;

B) C-haltige Therapie als mindestens gleichwertige Therapieoption zu C+P, Patientin 5253;

C) C-Mono als mindestens gleichwertige Therapieoption zu C+P, Patientin 5392;

D) C-freie Therapie als mindestens gleichwertige Therapie zu C+P, Patientin 5344;

C = Carboplatin, P = Paclitaxel, G = Gemcitabin, Cyclo. = Cyclophosphamid;

Eine niedrigere metabolische Restaktivität entspricht einem besseren Ansprechen auf die Therapie.

Auch eine Monotherapie mit Carboplatin stellt - wie unter 5.2.1 beschrieben - eine im klinischen Alltag durchgeführte Therapie dar. Insgesamt war bei 5,4% der Proben im Sphäroidmodell eine Monotherapie mit Carboplatin gleichwertig oder besser verglichen mit der Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Es konnte zum einen gezeigt werden, dass das Sphäroidmodell auch bei dem Subkollektiv der Patientinnen, die eine Carboplatin-Monotherapie erhielten, prädiktiv war. Des Weiteren verdeutlichten die Patientinnen mit langem PFS nach der Monotherapie, dass das Weglassen eines Medikaments, wie in diesem Fall Paclitaxel, als individueller Ansatz eine Option darstellt. Besonders bei Patientinnen, bei denen von klinischer Seite zum Beispiel

aufgrund möglicher Nebenwirkungen zu einer Monotherapie tendiert wird, könnte eine vorherige Testung somit aufzeigen, ob dies eine wirksame Alternative darstellt.

5.4.2 Therapiebedingte Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität

Im 3D-Modell führten bei 19,6% der Patientinnen eine Monotherapie mit Paclitaxel, Cyclophosphamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan oder Docetaxel zu einer Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität. Diese Tumorproben waren dabei zum Großteil *in vitro* wenig chemosensitiv, was sich auch im kurzen PFS der Patientinnen widerspiegelte. Bei 45,5% der Patientinnen, die mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden und bei denen Paclitaxel die metabolische Tumoraktivität *in vitro* stimulierte, hätte laut Test eine Carboplatin-Monotherapie ausgereicht oder besser gewirkt. Gerade im Hinblick auf die Nebenwirkungen von Paclitaxel hätte dies eine zu diskutierende Therapieoption dargestellt. Zukünftig könnte bei diesen Tumorproben eine Identifikation des Genprofils durch DNA-Sequenzierung am Paraffinmaterial zur Klärung der molekularpathologischen Mechanismen, die zur therapiebedingten Stimulation der Stoffwechselaktivität führen könnten, beitragen.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Aktuell fehlen noch gesicherte Methoden, um eine Therapieempfehlung für jede Patientin mit primärem Ovarialkarzinom auf individueller Ebene auszusprechen. Dreidimensionale Modelle könnten dazu einen entscheidenden Beitrag leisten. Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der prädiktiven Wertigkeit des Sphäroidmodells beim primären Ovarialkarzinom. Dafür wurden anhand von Tumorgewebe von 92 Patientinnen 3D-Mikrotumore generiert und deren Chemotherapieansprechen *in vitro* untersucht. Diese Ergebnisse wurden im Anschluss mit den Nachsorgedaten der Patientinnen korreliert. Dabei konnte das Sphäroidmodell signifikant zwischen Patientinnen mit langem und kurzem OS und PFS unterscheiden. Außerdem fanden sich bei über einem Drittel der Patientinnen *in vitro* gleichwertige oder bessere Therapiealternativen zu Carboplatin und Paclitaxel.

Im Rahmen der SpheroID-Studie wird nun nach Abschluss des gesamten Nachsorgezeitraums die Sensitivität und Spezifität des Sphäroidmodells beim primären Ovarialkarzinom ermittelt. Auf Grundlage der bisher vorliegenden Ergebnisse zum Mammakarzinom (SpheroNEO-Studie), Ovarialkarzinom (SpheroID-Studie) und Kolonkarzinom (SpheroPCT-Studie) ist mit der SpheroTOP-Studie außerdem die erste interventionelle Studie zum Sphäroidmodell geplant. Diese soll anhand von 624 Patienten mit einem hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom in zwei Studienarmen randomisiert durchgeführt werden. Somit wird der Stellenwert des multizellulären Sphäroidmodells im Rahmen der personalisierten Medizin weiter geprüft.

Literaturverzeichnis

1. Jackson, S.E. and J.D. Chester, *Personalised cancer medicine*. Int J Cancer, 2015. **137**(2): p. 262-6.
2. Westphalen, B.C., et al., *Conceptual framework for precision cancer medicine in Germany: Consensus statement of the Deutsche Krebshilfe working group 'Molecular Diagnostics and Therapy'*. Eur J Cancer, 2020. **135**: p. 1-7.
3. *Personalised medicine in the UK*. Lancet, 2018. **391**(10115): p. e1.
4. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger*. Ann Oncol, 2019. **30**(5): p. 672-705.
5. Luvero, D., et al., *Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice*. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. **140**: p. 28-38.
6. Lheureux, S., M. Braunstein, and A.M. Oza, *Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(4): p. 280-304.
7. Cabasag, C.J., et al., *Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020*. Int J Cancer, 2022. **151**(9): p. 1535-1541.
8. Erdmann F, S.C., Katalinic A, *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Robert -Koch-Institut; 13. Ausgabe:p. 102-5, 2021.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL*. 2013.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2019.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2016.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2022.
13. du Bois, A., et al., *A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(17): p. 1320-9.
14. Huang, C.Y., et al., *Comparing Paclitaxel-Carboplatin with Paclitaxel-Cisplatin as the Front-Line Chemotherapy for Patients with FIGO IIIC*

- Serous-Type Tubo-Ovarian Cancer*. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. **17**(7).
15. Vasey, P.A., et al., *Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(22): p. 1682-91.
 16. Hsu, Y., A.K. Sood, and J.I. Sorosky, *Docetaxel versus paclitaxel for adjuvant treatment of ovarian cancer: case-control analysis of toxicity*. *Am J Clin Oncol*, 2004. **27**(1): p. 14-8.
 17. Aghajanian, C., et al., *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(17): p. 2039-45.
 18. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
 19. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(13): p. 1302-8.
 20. Garcia, J., et al., *Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook*. *Cancer Treat Rev*, 2020. **86**: p. 102017.
 21. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
 22. García García, Y., M. Marín Alcalá, and C. Martínez Vila, *Anti-angiogenic therapy for ovarian cancer*. *EJC Suppl*, 2020. **15**: p. 77-86.
 23. Oza, A.M., et al., *Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(8): p. 928-36.
 24. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(26): p. 2495-2505.
 25. Ray-Coquard, I., et al., *Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(25): p. 2416-2428.
 26. Gonzalez-Martin, A., et al., *Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(25): p. 2391-2402.
 27. du Bois, A., et al., *Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(30): p. 3374-82.
 28. du Bois, A., et al., *Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. 78-89.
 29. Vergote, I., et al., *Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not*

- progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2019. 155(2): p. 186-191.*
30. Ray-Coquard, I., et al., *Final results from GCIG/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. Int J Cancer, 2020. 146(2): p. 439-448.*
 31. Parmar, M.K., et al., *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet, 2003. 361(9375): p. 2099-106.*
 32. Pfisterer, J., et al., *Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol, 2006. 24(29): p. 4699-707.*
 33. Pujade-Lauraine, E., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol, 2010. 28(20): p. 3323-9.*
 34. Sehouli, J., et al., *Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin (PLDC): a randomized phase III trial of the NOGGO-AGO-Study Group-AGO Austria and GEICO-ENGOT-GCIG intergroup study (HECTOR). Ann Oncol, 2016. 27(12): p. 2236-2241.*
 35. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3312-22.*
 36. Ferrandina, G., et al., *Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol, 2008. 26(6): p. 890-6.*
 37. Mutch, D.G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol, 2007. 25(19): p. 2811-8.*
 38. Meier, W., et al., *Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecol Oncol, 2009. 114(2): p. 199-205.*
 39. Gropp, M., W. Meier, and H. Hepp, *Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1998. 71(1): p. 94-8.*
 40. Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. 2007.*

41. Chekerov, R., et al., *Treosulfan in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer - Results of a German Multicenter Non-interventional Study*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(12): p. 6869-75.
42. Sehouli, J., et al., *A phase III, open label, randomized multicenter controlled trial of oral versus intravenous treosulfan in heavily pretreated recurrent ovarian cancer: a study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO)*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017. **143**(3): p. 541-550.
43. Piccart, M.J., et al., *Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. **13 Suppl 2**: p. 144-8.
44. Handolias, D., et al., *Oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer*. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016. **12**(1): p. e154-60.
45. Uysal, M., et al., *Prolonged progression-free survival with maintenance metronomic oral cyclophosphamide and etoposide treatment in macroscopic residual disease or recurrent/advanced stage ovarian cancer*. *J buon*, 2014. **19**(4): p. 980-4.
46. Hong, S.H., et al., *Phase II study of gemcitabine and vinorelbine as second- or third-line therapy in patients with primary refractory or platinum-resistant recurrent ovarian and primary peritoneal cancer by the Korean Cancer Study Group (KCSG)_KCSG GY10-10*. *Gynecol Oncol*, 2015. **136**(2): p. 212-7.
47. Ferrero, A., et al., *Gemcitabine and vinorelbine combination in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(9): p. 1529-34.
48. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
49. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
50. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. 852-61.
51. Ledermann, J.A., *Front-line therapy of advanced ovarian cancer: new approaches*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(suppl_8).
52. Penson, R.T., et al., *Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(11): p. 1164-1174.
53. Coleman, R.L., et al., *Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10106): p. 1949-1961.

54. Lheureux, S., et al., *Epithelial ovarian cancer*. *Lancet*, 2019. **393**(10177): p. 1240-1253.
55. Ballman, K.V., *Biomarker: Predictive or Prognostic?* *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015. **33**(33): p. 3968-3971.
56. Singh, N., W.G. McCluggage, and C.B. Gilks, *High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments*. *Histopathology*, 2017. **71**(3): p. 339-356.
57. Gockley, A., et al., *Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol*, 2017. **129**(3): p. 439-447.
58. Hess, V., et al., *Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(6): p. 1040-4.
59. Magazzino, F., et al., *Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(6): p. 1063-70.
60. Chen, M., et al., *The prognostic value of Ki67 in ovarian high-grade serous carcinoma: an 11-year cohort study of Chinese patients*. *Oncotarget*, 2017. **8**(64): p. 107877-107885.
61. Mahadevappa, A., S.M. Krishna, and M.G. Vimala, *Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma*. *J Clin Diagn Res*, 2017. **11**(2): p. Ec08-ec12.
62. Gershenson, D.M., et al., *Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(10): p. 1103-1111.
63. Gershenson, D.M., et al., *Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(3): p. 661-6.
64. Fader, A.N., et al., *Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival?* *Gynecol Oncol*, 2017. **147**(1): p. 85-91.
65. Harter, P., et al., *Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1)*. *PLoS One*, 2017. **12**(10): p. e0186043.
66. Bell, *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. *Nature*, 2011. **474**(7353): p. 609-15.
67. Swisher, E.M., et al., *Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(1): p. 75-87.
68. Dann, R.B., et al., *BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(3): p. 677-82.

69. Yee, C., et al., *Three-Dimensional Modelling of Ovarian Cancer: From Cell Lines to Organoids for Discovery and Personalized Medicine*. Front Bioeng Biotechnol, 2022. **10**: p. 836984.
70. Garrido, M.P., et al., *Current Treatments and New Possible Complementary Therapies for Epithelial Ovarian Cancer*. Biomedicines, 2021. **10**(1).
71. Pennington, K.P., et al., *Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(3): p. 764-75.
72. Tumiaty, M., et al., *A Functional Homologous Recombination Assay Predicts Primary Chemotherapy Response and Long-Term Survival in Ovarian Cancer Patients*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(18): p. 4482-4493.
73. Konstantinopoulos, P.A., et al., *Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer*. Cancer Discov, 2015. **5**(11): p. 1137-54.
74. Murai, J., *Targeting DNA repair and replication stress in the treatment of ovarian cancer*. Int J Clin Oncol, 2017. **22**(4): p. 619-628.
75. Synowiec, A., et al., *[The role of the Fanconi anemia pathway in the pathophysiology of ovarian cancer]*. Ginekol Pol, 2015. **86**(2): p. 150-4.
76. Voter, A.F., K.A. Manthei, and J.L. Keck, *A High-Throughput Screening Strategy to Identify Protein-Protein Interaction Inhibitors That Block the Fanconi Anemia DNA Repair Pathway*. J Biomol Screen, 2016. **21**(6): p. 626-33.
77. Nalepa, G. and D.W. Clapp, *Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship*. Nat Rev Cancer, 2018. **18**(3): p. 168-185.
78. Liu, W., et al., *Fanconi anemia pathway as a prospective target for cancer intervention*. Cell Biosci, 2020. **10**: p. 39.
79. Patch, A.M., et al., *Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer*. Nature, 2015. **521**(7553): p. 489-94.
80. van Zyl, B., D. Tang, and N.A. Bowden, *Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment*. Endocr Relat Cancer, 2018. **25**(5): p. R303-r318.
81. Hamanishi, J., et al., *Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(34): p. 4015-22.
82. Lu, S., et al., *Comparison of Biomarker Modalities for Predicting Response to PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2019. **5**(8): p. 1195-204.
83. Borella, F., et al., *Immune Checkpoint Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer: An Overview on Efficacy and Future Perspectives*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(3).
84. Maiorano, B.A., et al., *Ovarian Cancer in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: State of the Art and Future Perspectives*. Cancers (Basel), 2021. **13**(17).

85. Shah, S., et al., *Epithelial Ovarian Cancer: Providing Evidence of Predisposition Genes*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(13).
86. Beaubier, N., et al., *Clinical validation of the tempus xT next-generation targeted oncology sequencing assay*. Oncotarget, 2019. **10**(24): p. 2384-2396.
87. Foundation Medicine. *Foundation Medicine's First FDA-Approved Companion Diagnostic May Improve Outcomes for Women with Ovarian Cancer*. 2016 14.10.2020]; Available from: <https://www.foundationmedicine.com/blog/foundation-medicines-first-fda-approved-companion-diagnostic-may-improve>.
88. Thermo Fisher. *Evaluation of the OncoPrint BRCA Research Assay for variant detection by next-generation sequencing*. 2019 14.10.2020]; Available from: <http://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CSD/Reference-Materials/brca-assay-variant-detection-white-paper.pdf>.
89. Shin, S., et al., *Validation and optimization of the Ion Torrent S5 XL sequencer and OncoPrint workflow for BRCA1 and BRCA2 genetic testing*. Oncotarget, 2017. **8**(21): p. 34858-34866.
90. Thermo Fisher. *A new world of NGS, A new day for precision oncology*. 2020 14.10.2020]; Available from: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CSD/brochures/oncoPrint-solutions-brochure.pdf>.
91. Thermo Fisher. *OncoPrint Tumor Mutation Load Assay*. 2019 14.10.2020]; Available from: <https://www.thermofisher.com/de/de/home/clinical/preclinical-companion-diagnostic-development/oncoPrint-oncology/oncoPrint-tumor-mutation-load-assay.html?CID=fl-tmb>.
92. Letai, A., *Functional precision cancer medicine-moving beyond pure genomics*. Nat Med, 2017. **23**(9): p. 1028-1035.
93. Áyen, Á., et al., *Recent Progress in Gene Therapy for Ovarian Cancer*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(7).
94. Le Tourneau, C., et al., *Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(13): p. 1324-34.
95. Sicklick, J.K., et al., *Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study*. Nat Med, 2019. **25**(5): p. 744-750.
96. Le Tourneau, C., E. Borcoman, and M. Kamal, *Molecular profiling in precision medicine oncology*. Nat Med, 2019. **25**(5): p. 711-712.
97. Wise, H.C. and D.B. Solit, *Precision Oncology: Three Small Steps Forward*. Cancer Cell, 2019. **35**(6): p. 825-826.
98. Gambardella, V., et al., *Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy*. Cancers (Basel), 2020. **12**(4).
99. Letai, A., P. Bholá, and A.L. Welm, *Functional precision oncology: Testing tumors with drugs to identify vulnerabilities and novel combinations*. Cancer Cell, 2022. **40**(1): p. 26-35.

100. Xiao, Y., et al., *Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis*. EBioMedicine, 2022. **79**: p. 104001.
101. Joo, W.D., et al., *Efficacy of taxane and platinum-based chemotherapy guided by extreme drug resistance assay in patients with epithelial ovarian cancer*. J Gynecol Oncol, 2009. **20**(2): p. 96-100.
102. Kischkel, F.C., et al., *Prediction of clinical response to drugs in ovarian cancer using the chemotherapy resistance test (CTR-test)*. J Ovarian Res, 2017. **10**(1): p. 72.
103. Monk, B.J., T.J. Herzog, and K.S. Tewari, *Evolution of Chemosensitivity and Resistance Assays as Predictors of Clinical Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer Patients*. Curr Pharm Des, 2016. **22**(30): p. 4717-4728.
104. Bosserman, L., et al., *The microculture-kinetic (MiCK) assay: the role of a drug-induced apoptosis assay in drug development and clinical care*. Cancer Res, 2012. **72**(16): p. 3901-5.
105. Salom, E., et al., *Correlation of pretreatment drug induced apoptosis in ovarian cancer cells with patient survival and clinical response*. J Transl Med, 2012. **10**: p. 162.
106. Richard, S., et al., *Use of ChemoFx® for Identification of Effective Treatments in Epithelial Ovarian Cancer*. PLoS Curr, 2015. **7**.
107. Rutherford, T., et al., *A prospective study evaluating the clinical relevance of a chemoresponse assay for treatment of patients with persistent or recurrent ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(2): p. 362-7.
108. Krivak, T.C., et al., *A chemoresponse assay for prediction of platinum resistance in primary ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(1): p. 68.e1-8.
109. UnitedHealthcare, *Chemosensitivity and chemoresistance assays in cancer*. 2017.
110. Mitra, A., L. Mishra, and S. Li, *Technologies for deriving primary tumor cells for use in personalized cancer therapy*. Trends Biotechnol, 2013. **31**(6): p. 347-54.
111. Nagelkerke, A., et al., *Generation of multicellular tumor spheroids of breast cancer cells: how to go three-dimensional*. Anal Biochem, 2013. **437**(1): p. 17-9.
112. Nath, S. and G.R. Devi, *Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model*. Pharmacol Ther, 2016. **163**: p. 94-108.
113. LaRue, K.E., M. Khalil, and J.P. Freyer, *Microenvironmental regulation of proliferation in multicellular spheroids is mediated through differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors*. Cancer Res, 2004. **64**(5): p. 1621-31.
114. Weiswald, L.B., D. Bellet, and V. Dangles-Marie, *Spherical cancer models in tumor biology*. Neoplasia, 2015. **17**(1): p. 1-15.
115. Watters, K.M., P. Bajwa, and H.A. Kenny, *Organotypic 3D Models of the Ovarian Cancer Tumor Microenvironment*. Cancers (Basel), 2018. **10**(8).

116. Ciucci, A., et al., *Preclinical models of epithelial ovarian cancer: practical considerations and challenges for a meaningful application*. Cell Mol Life Sci, 2022. **79**(7): p. 364.
117. Bilbao, M., et al., *Epigenetic Therapy Augments Classic Chemotherapy in Suppressing the Growth of 3D High-Grade Serous Ovarian Cancer Spheroids over an Extended Period of Time*. Biomolecules, 2021. **11**(11).
118. Furukawa, T., T. Kubota, and R.M. Hoffman, *Clinical applications of the histoculture drug response assay*. Clin Cancer Res, 1995. **1**(3): p. 305-11.
119. Jung, P.S., et al., *Progression-free survival is accurately predicted in patients treated with chemotherapy for epithelial ovarian cancer by the histoculture drug response assay in a prospective correlative clinical trial at a single institution*. Anticancer Res, 2013. **33**(3): p. 1029-34.
120. Lee, S.W., et al., *In vitro chemosensitivity using the histoculture drug response assay in human epithelial ovarian cancer*. Acta Med Okayama, 2012. **66**(3): p. 271-7.
121. Hoffman, R.M., et al., *Prospective Clinical Correlation of the Histoculture Drug Response Assay for Ovarian Cancer*. Methods Mol Biol, 2018. **1760**: p. 73-81.
122. Lee, J., et al., *Applicability of the Histoculture Drug Response Assay to Predict Platinum Sensitivity and Prognosis in Ovarian Cancer*. Anticancer Res, 2021. **41**(12): p. 6287-6292.
123. Kim, J.H., et al., *Assessment of the Applicability of Integrative Tumor Response Assays in Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. Anticancer Res, 2019. **39**(1): p. 313-318.
124. Gogoi, P., et al., *Aromatic-Based Design of Highly Active and Noncalcemic Vitamin D Receptor Agonists*. J Med Chem, 2018. **61**(11): p. 4928-4937.
125. Dumont, S., et al., *Organoids of epithelial ovarian cancer as an emerging preclinical in vitro tool: a review*. J Ovarian Res, 2019. **12**(1): p. 105.
126. Liu, H.D., et al., *Organoid of ovarian cancer: genomic analysis and drug screening*. Clin Transl Oncol, 2020. **22**(8): p. 1240-1251.
127. Chen, H., et al., *Short-term organoid culture for drug sensitivity testing of high-grade serous carcinoma*. Gynecol Oncol, 2020. **157**(3): p. 783-792.
128. Sisman, Y., et al., *Organoids and epithelial ovarian cancer - a future tool for personalized treatment decisions? (Review)*. Mol Clin Oncol, 2022. **16**(2): p. 29.
129. Malaney, P., S.V. Nicosia, and V. Davé, *One mouse, one patient paradigm: New avatars of personalized cancer therapy*. Cancer Lett, 2014. **344**(1): p. 1-12.
130. Tudrej, P., et al., *Characteristics of in Vivo Model Systems for Ovarian Cancer Studies*. Diagnostics (Basel), 2019. **9**(3).
131. Tsang, S.I., et al., *Experimental models for ovarian cancer research*. Exp Cell Res, 2022. **416**(1): p. 113150.

132. Cassidy, J.W., C. Caldas, and A. Bruna, *Maintaining Tumor Heterogeneity in Patient-Derived Tumor Xenografts*. *Cancer Res*, 2015. **75**(15): p. 2963-8.
133. Jeppesen, M., et al., *Short-term spheroid culture of primary colorectal cancer cells as an in vitro model for personalizing cancer medicine*. *PLoS One*, 2017. **12**(9): p. e0183074.
134. Nagourney, R.A., et al., *Functional profiling to select chemotherapy in untreated, advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. *Anticancer Res*, 2012. **32**(10): p. 4453-60.
135. Zhang, Z., et al., *Establishment of patient-derived tumor spheroids for non-small cell lung cancer*. *PLoS One*, 2018. **13**(3): p. e0194016.
136. Hoffmann, O.I., et al., *Impact of the spheroid model complexity on drug response*. *J Biotechnol*, 2015. **205**: p. 14-23.
137. Halfter, K., et al., *Prospective cohort study using the breast cancer spheroid model as a predictor for response to neoadjuvant therapy--the SpheroNEO study*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 519.
138. Hoffmann, O.I., et al., *Interpatient Heterogeneity in Drug Response and Protein Biomarker Expression of Recurrent Ovarian Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(9).
139. Villaruz, L.C. and M.A. Socinski, *The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement*. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(10): p. 2629-36.
140. Czogalla, B., et al., *Combined Expression of HGFR with Her2/neu, EGFR, IGF1R, Mucin-1 and Integrin $\alpha 2\beta 1$ Is Associated with Aggressive Epithelial Ovarian Cancer*. *Biomedicines*, 2022. **10**(11).
141. Sambasivan, S., *Epithelial ovarian cancer: Review article*. *Cancer Treat Res Commun*, 2022. **33**: p. 100629.
142. Dotzer, K., et al., *Immune Heterogeneity Between Primary Tumors and Corresponding Metastatic Lesions and Response to Platinum Therapy in Primary Ovarian Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2019. **11**(9).
143. Jimenez-Sanchez, A., et al., *Heterogeneous Tumor-Immune Microenvironments among Differentially Growing Metastases in an Ovarian Cancer Patient*. *Cell*, 2017. **170**(5): p. 927-938.e20.
144. Heindl, A., et al., *Similarity and diversity of the tumor microenvironment in multiple metastases: critical implications for overall and progression-free survival of high-grade serous ovarian cancer*. *Oncotarget*, 2016. **7**(44): p. 71123-71135.
145. Ray, U., et al., *Targeting LRRC15 Inhibits Metastatic Dissemination of Ovarian Cancer*. *Cancer Res*, 2022. **82**(6): p. 1038-1054.
146. Schmucker, C., et al., *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung*. 2016: Cochrane Deutschland.
147. Ma, L.L., et al., *Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?* *Mil Med Res*, 2020. **7**(1): p. 7.

148. LaVange, L.M., T.A. Durham, and G.G. Koch, *Randomization-based nonparametric methods for the analysis of multicentre trials*. Stat Methods Med Res, 2005. **14**(3): p. 281-301.
149. Blümle, A., et al., *[Measurement and assessment of study quality and reporting quality]*. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2014. **108**(8-9): p. 495-503.
150. Schünemann, H.J., et al., *GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy*. J Clin Epidemiol, 2020. **122**: p. 129-141.
151. Vandembroucke, J.P., et al., *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration*. PLoS Med, 2007. **4**(10): p. e297.
152. Critical Appraisal Skills Programme, *CASP cohort study checklist*. 2018.
153. Dreier, M., et al., *Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum*. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd, 2010. **102**.
154. Babbie, E., *Survey research methods*. 1973, Belmont, CA: Wadsworth.
155. Altman, D.G., *Statistics in medical journals: some recent trends*. Stat Med, 2000. **19**(23): p. 3275-89.
156. Tumorregister München, *Überleben ICD-10 C56: Ovarialtumor. 2020 [aktualisiert 10.01.2020]*. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC56__G-ICD-10-C56-OvarialtumorSurvival.pdf.
157. Vergote, I., et al., *Trebananib or placebo plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer (TRINOVA-3/ENGOT-ov2/GOG-3001): a randomised, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2019. **20**(6): p. 862-876.
158. Clamp, A.R., et al., *Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial*. The Lancet, 2019. **394**(10214): p. 2084-2095.
159. McCluggage, W.G., et al., *The Fallopian Tube Origin and Primary Site Assignment in Extrauterine High-grade Serous Carcinoma: Findings of a Survey of Pathologists and Clinicians*. Int J Gynecol Pathol, 2017. **36**(3): p. 230-239.
160. Gilks, C.B., et al., *Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(3): p. 357-64.
161. Chen, F., et al., *Serous tubal intraepithelial carcinomas associated with high-grade serous ovarian carcinomas: a systematic review*. Bjog, 2017. **124**(6): p. 872-878.
162. Vang, R. and I.M. Shih, *Serous tubal intra-epithelial carcinoma: what do we really know at this point?* Histopathology, 2022. **81**(5): p. 542-555.

163. Folsom, S.M., et al., *Comprehensive Review of Serous Tumors of Tubo-Ovarian Origin: Clinical Behavior, Pathological Correlation, Current Molecular Updates, and Imaging Manifestations*. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2023. **52**(5): p. 425-438.
164. Greimel, E., et al., *Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy*. *Gynecol Oncol*, 2013. **131**(2): p. 437-44.
165. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9990): p. 249-57.
166. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1680-1687.
167. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(10): p. 943-53.
168. Vanderpuye, V.D., et al., *Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline*. *JCO Glob Oncol*, 2021. **7**: p. 1032-1066.
169. Patel, A., et al., *Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(4).
170. Quesada, S., et al., *Optimal First-Line Medico-Surgical Strategy in Ovarian Cancers: Are We There Yet?* *Cancers (Basel)*, 2023. **15**(14).
171. Klingen, T.A., et al., *Tumour cell invasion into blood vessels is significantly related to breast cancer subtypes and decreased survival*. *J Clin Pathol*, 2017. **70**(4): p. 313-319.
172. Soletormos, G., et al., *Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(1): p. 43-51.
173. Gandhi, T., M. Zubair, and H. Bhatt, *Cancer Antigen 125*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies.
174. Gebhart, P., C.F. Singer, and D. Gschwantler-Kaulich, *CA125 Levels in BRCA mutation carriers - a retrospective single center cohort study*. *BMC Cancer*, 2023. **23**(1): p. 610.
175. Azad, N.S., et al., *Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecularly targeted therapy*. *Cancer*, 2008. **112**(8): p. 1726-32.
176. Rustin, G.J., et al., *Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(2): p. 419-23.

177. Clarke, T., et al., *Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(9): p. Cd006119.
178. Filella, X., M. Rodríguez-García, and E. Fernández-Galán, *Clinical usefulness of circulating tumor markers*. Clin Chem Lab Med, 2023. **61**(5): p. 895-905.
179. du Bois, A., et al., *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)*. Cancer, 2009. **115**(6): p. 1234-44.
180. Kossai, M., et al., *Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease*. Pathobiology, 2018. **85**(1-2): p. 41-49.
181. Colombo, N., D. Lorusso, and P. Scollo, *Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future*. Int J Gynecol Cancer, 2017. **27**(6): p. 1134-1140.
182. Luvero, D., A. Milani, and J.A. Ledermann, *Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2014. **6**(5): p. 229-239.
183. Burger, R.A., et al., *Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2014. **32**(12): p. 1210-7.
184. Campbell, R., et al., *Patient-Reported Outcomes in Ovarian Cancer: Facilitating and Enhancing the Reporting of Symptoms, Adverse Events, and Subjective Benefit of Treatment in Clinical Trials and Clinical Practice*. Patient Relat Outcome Meas, 2023. **14**: p. 111-126.
185. Beesley, V.L., et al., *Evaluating patient-reported symptoms and late adverse effects following completion of first-line chemotherapy for ovarian cancer using the MOST (Measure of Ovarian Symptoms and Treatment concerns)*. Gynecol Oncol, 2022. **164**(2): p. 437-445.
186. Olawaiye, A.B., et al., *Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2018. **151**(1): p. 18-23.
187. Hatsy, S., C. Brambs, and M. Kiechle, *Incidence and predictors for chemotherapy modifications and their impact on the outcome of ovarian cancer patients*. Arch Gynecol Obstet, 2023. **307**(6): p. 1891-1899.
188. du Bois, A., J.P. Neijt, and J.T. Thigpen, *First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care?* Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 1**: p. 35-41.
189. du Bois, A., et al., *Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer:*

- AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. 2017, American Society of Clinical Oncology.
190. Harter, P., et al., *Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO.* Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(2): p. 289-95.
 191. Garzon, S., et al., *Secondary and tertiary ovarian cancer recurrence: what is the best management?* Gland Surg, 2020. **9**(4): p. 1118-1129.
 192. Pujade-Lauraine, E. and P. Combe, *Recurrent ovarian cancer.* Ann Oncol, 2016. **27 Suppl 1**: p. i63-i65.
 193. Trillsch, F., et al., *Primary platinum resistance and its prognostic impact in patients with recurrent ovarian cancer: an analysis of three prospective trials from the NOGGO study group.* J Gynecol Oncol, 2021. **32**(3): p. e37.
 194. Tanino, H., et al., *Acquisition of multidrug resistance in recurrent breast cancer demonstrated by the histoculture drug response assay.* Anticancer Res, 2001. **21**(6a): p. 4083-6.
 195. Zhang, J. and H. Li, *Heterogeneity of tumor chemosensitivity in ovarian epithelial cancer revealed using the adenosine triphosphate-tumor chemosensitivity assay.* Oncol Lett, 2015. **9**(5): p. 2374-2380.
 196. van Renterghem, A.W.J., J. van de Haar, and E.E. Voest, *Functional precision oncology using patient-derived assays: bridging genotype and phenotype.* Nat Rev Clin Oncol, 2023. **20**(5): p. 305-317.
 197. Hoffman, R.M., *To do tissue culture in two or three dimensions? That is the question.* Stem Cells, 1993. **11**(2): p. 105-11.
 198. Maru, D., A.P. Venook, and L.M. Ellis, *Predictive biomarkers for bevacizumab: are we there yet?* Clin Cancer Res, 2013. **19**(11): p. 2824-7.
 199. Dion, L., et al., *Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group.* J Clin Med, 2020. **9**(5).
 200. Bengrine, L., et al., *Multi-Disciplinary Care Planning of Ovarian Cancer in Older Patients: General Statement-A Position Paper from SOFOG-GINECO-FRANCOGYN-SFPO.* Cancers (Basel), 2022. **14**(5).
 201. Armstrong, D.K., et al., *Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2021. **19**(2): p. 191-226.
 202. Armstrong, D.K., et al., *NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022.* J Natl Compr Canc Netw, 2022. **20**(9): p. 972-980.
 203. Zoń, A. and I. Bednarek, *Cisplatin in Ovarian Cancer Treatment-Known Limitations in Therapy Force New Solutions.* Int J Mol Sci, 2023. **24**(8).

Anhang

Abbildungsverzeichnis des Anhangs

Abb. A 1: Korrelation des PFS mit dem Alter	16
Abb. A 2: Korrelation des OS mit dem Alter	16
Abb. A 3: Korrelation des PFS mit dem Menopausenstatus	16
Abb. A 4: Korrelation des OS mit dem Menopausenstatus.....	16
Abb. A 5: Korrelation des PFS mit dem Body-Mass-Index	16
Abb. A 6: Korrelation des OS mit dem Body-Mass-Index	16
Abb. A 7: Korrelation des PFS mit der Tumorlokalisation	17
Abb. A 8: Korrelation des OS mit der Tumorlokalisation.....	17
Abb. A 9: Korrelation des PFS mit der Histologie	17
Abb. A 10: Korrelation des OS mit der Histologie.....	17
Abb. A 11: Korrelation des PFS mit dem FIGO-Stadium	17
Abb. A 12: Korrelation des OS mit dem FIGO-Stadium.....	17
Abb. A 13: Korrelation des PFS mit dem pT-Stadium.....	18
Abb. A 14: Korrelation des OS mit dem pT-Stadium	18
Abb. A 15: Korrelation des PFS mit dem pN-Stadium	18
Abb. A 16: Korrelation des OS mit dem pN-Stadium	18
Abb. A 17: Korrelation des PFS mit dem c/pM-Stadium	18
Abb. A 18: Korrelation des OS mit dem c/pM-Stadium.....	18
Abb. A 19: Korrelation des PFS mit dem Grading	19
Abb. A 20: Korrelation des OS mit dem Grading	19
Abb. A 21: Korrelation des PFS mit einer Blutgefäßinvasion.....	19
Abb. A 22: Korrelation des OS mit einer Blutgefäßinvasion.....	19
Abb. A 23: Korrelation des PFS mit einer Lymphgefäßinvasion	19
Abb. A 24: Korrelation des OS mit einer Lymphgefäßinvasion	19
Abb. A 25: Korrelation des PFS mit Aszites	20

Abb. A 26: Korrelation des OS mit Aszites	20
Abb. A 27: Korrelation des PFS mit einer Peritonealkarzinose	20
Abb. A 28: Korrelation des OS mit einer Peritonealkarzinose.....	20
Abb. A 29: Korrelation des PFS mit dem Operationsverfahren.....	20
Abb. A 30: Korrelation des OS mit dem Operationsverfahren	20
Abb. A 31: Korrelation des PFS mit einem makroskopischen Residualtumor	21
Abb. A 32: Korrelation des OS mit einem makroskopischen Residualtumor.....	21
Abb. A 33: Korrelation des PFS mit der Größe des Residualtumors	21
Abb. A 34: Korrelation des OS mit der Größe des Residualtumors	21
Abb. A 35: Korrelation des PFS mit der TSIC	21
Abb. A 36: Korrelation des OS mit der TSIC	21
Abb. A 37: Korrelation des PFS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	22
Abb. A 38: Korrelation des OS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	22
Abb. A 39: Korrelation des PFS mit einer leitliniengerechten Therapie	22
Abb. A 40: Korrelation des OS mit einer leitliniengerechten Therapie	22
Abb. A 41: Korrelation des PFS mit der Anzahl der Modifikationen	22
Abb. A 42: Korrelation des OS mit der Anzahl der Modifikationen.....	22
Abb. A 43: Korrelation des PFS mit der Art der Modifikation, wenn nur eine vorlag	23
Abb. A 44: Korrelation des OS mit der Art der Modifikation, wenn nur eine vorlag	23
Abb. A 45: Korrelation des PFS mit einer Bevacizumab-Therapie.....	23
Abb. A 46: Korrelation des OS mit einer Bevacizumab-Therapie	23
Abb. A 47: Korrelation des PFS mit dem Beginn der Bevacizumab-Therapie.....	23
Abb. A 48: Korrelation des OS mit dem Beginn der Bevacizumab-Therapie	23
Abb. A 49: Korrelation des PFS mit dem CA-125-Wert präoperativ.....	24
Abb. A 50: Korrelation des OS mit dem CA-125-Wert präoperativ	24
Abb. A 51: Korrelation des PFS mit dem CA-125-Wert nach der Chemotherapie	24
Abb. A 52: Korrelation des OS mit dem CA-125-Wert nach der Chemotherapie	24

Tabellenverzeichnis des Anhangs

Tabelle A 1: Liste der rekrutierten Patientinnen.....	4
Tabelle A 2: Korrelation des PFS mit der Histologie.....	25
Tabelle A 3: Korrelation des PFS mit dem Operationsverfahren	25
Tabelle A 4: Korrelation des PFS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	25
Tabelle A 5: Korrelation des OS mit der Histologie	26
Tabelle A 6: Korrelation des OS mit dem Operationsverfahren	26
Tabelle A 7: Korrelation des OS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde	26
Tabelle A 8: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben	27
Tabelle A 9: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben	27
Tabelle A 10: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit den Ergebnissen des Sphäroidmodells und dem Gesamtüberleben	28
Tabelle A 11: Übersicht über die Patientinnen mit einer Zweitlinientherapie (n=62) und weiteren Therapien	29

Tabelle A 1: Liste der rekrutierten Patientinnen

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
03-201	4843	1955	07.2012	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-203	4879	1935	08.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
03-204	4912	1962	09.2012	nein	nein	
03-206	4917	1934	09.2012	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-207	1	1956		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
03-208	4926	1932	09.2012	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-209	4940	1947	10.2012	nein	nein	
03-210	2	1947		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
03-211	4951	1935	11.2012	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-212	3	1954		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
03-213	4959	1933	11.2012	nein	nein	
03-214	5039	1946	03.2013	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
03-215	5048	1951	04.2013	nein	nein	
03-216	5075	1954	06.2013	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-217	5209	1962		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
03-218	5223	1934	04.2014	nein	nein	
03-219	5226	1975	04.2014	nein	nein	
03-220	5242	1931	05.2014	nein	nein	
03-221	5253	1964	06.2014	nein	nein	
03-222	5278	1957	08.2014	nein	nein	
03-224	5310	1955	10.2014	nein	nein	
03-225	5311	1958	11.2014	nein	nein	
03-226	5344	1942	02.2015	nein	nein	
03-242	5411	1958	07.2015	nein	nein	
03-243	4	1952		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
03-244	5	1948		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
03-245	5425	1941	08.2015	nein	nein	
03-246	6	1955		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
03-247	5437	1970	09.2015	nein	nein	
03-248	5465	1942	11.2015	nein	ja	Laboraausschluss (technischer Fehler)
03-249*	5509*	1966	03.2016	nein	nein	
04-201	4730	1936	04.2012	nein	nein	
04-202	7			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Urothelkarzinom)
04-203	8			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
04-204	4744	1945	04.2012	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Zwerchfell)
04-205	4747	1937	04.2012	nein	nein	

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
04-206	4757	1935	05.2012	nein	nein	Auf Grund eines Zweitkarzinoms nur für die Berechnung des PFS verwendbar
04-207	4761	1937	05.2012	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-208	4762	1946	05.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-209	4765	1952		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-210	4770			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-211	4776	1945	05.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-212	4780			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-213	9			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Sigmakarzinom)
04-214	4783			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-215	4787			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-216	4789	1975	05.2012	nein	ja	Loss to follow-up (Patientin in Russland)
04-217	10			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-218	11			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-219	4809	1939	06.2012	ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (intestinaler Primärtumor)
04-220	4819			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-221	12			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-222	4836			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-223	4846			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-224	13			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-225	4855	1958	07.2012	nein	nein	
04-226	4875			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-227	4904	1961	08.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-228	4914	1939	09.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-229	4931	1946		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Peritoneum)
04-230	14			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-231	4935			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
04-232	4944	1943	11.2012	nein	nein	
04-234	4949			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-235	4958			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-236	4960			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-237	4963	1946	11.2012	nein	nein	
04-238	4967	1950	12.2012	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rektum)
04-239	4968			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-240	4976	1968	01.2013	nein	nein	
04-241	4986			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-242	4988			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-243	15			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-244	16			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
04-245	17			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
04-246	18			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-247	19			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-248	5003	1937	02.2013	nein	nein	
04-249	5010	1939	02.2013	nein	ja	Laborausschluss (technischer Fehler)
04-250	5012	1940		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-251	5013			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-252	5017	1937		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-253	20			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-255	21			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-256	5026			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Peritoneum)
04-257	5028	1951		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-258	5029	1949	03.2013	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
04-259	22			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
04-260	23			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-261	24			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-262	25			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-263	26			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-264	27			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-265	28			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-266	29			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-267	30			ja	nein	Synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren
04-268	5074	1944	06.2013	nein	nein	
04-269	5083			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-270	5089			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-272	5091	1940	07.2013	nein	nein	
04-273	5095	1938	07.2013	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
04-274	5105			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-275	5119	1936	09.2013	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-276	5123	1947	09.2013	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-277	5124	1935	09.2013	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-278	5141			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-279	5146	1955	10.2013	nein	nein	
04-280	5148			ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren (CUP 2009)
04-281	5149	1920	11.2013	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-282	5153			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Granulosazelltumor)
04-283	5154			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-284	31			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
04-285	5160			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Metastase von früherem Zäkumkarzinom)
04-286	5161	1940	11.2013	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
04-287	5164			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-288	5165	1954	12.2013	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-289	5167			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-290	5168	1971	12.2013	nein	nein	
04-291	32			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV
04-292	5189			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-293	33			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV
04-294	5196	1971	02.2014	nein	nein	
04-295	5199	1979	02.2014	nein	nein	
04-296	34			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-297	35			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-298	36			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-299	37			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-300	38			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-301	5243	1940	05.2014	nein	nein	
04-302	39			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-303	40			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-304	5263	1936	07.2014	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
04-305	41			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
04-306	42			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-307	43			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-308	5280	1954	08.2014	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
04-310	44			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
04-311	45			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-312	46			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-313	5306	1961	10.2014	nein	nein	
04-314	47			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-315	48			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-316	49			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-317	50			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-318	5325	1933	11.2014	nein	nein	
04-319	5323			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-320	5329	1942	12.2014	nein	nein	
04-321	51			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-322	52			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-323	5332	1965	01.2015	nein	nein	
04-324	53			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
04-325	54			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
04-326	5336	1942	01.2015	nein	nein	
04-327	55			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-328	56			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-329	5364	1977	03.2015	nein	nein	
04-330	57			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
04-331	5379	1943	04.2015	nein	ja	Laborausschluss (Gewebe nicht aufgearbeitet, da Transportzeit über 48h)
04-332	5386	1941	05.2015	nein	nein	
04-333	58			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-334	5390	1954	05.2015	nein	nein	
04-335	59			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
04-336	5396	1964	06.2015	nein	nein	
04-337*	5403*	1947	07.2015	nein	nein	
04-338*	5405*	1952	07.2015	nein	nein	
04-339	5444	1955	09.2015	nein	ja	Entwicklung eines Zweitkarzinoms im Verlauf (Mammakarzinom 2018)
04-340*	5451*	1948	10.2015	nein	nein	
05-201	4656	1941		ja	nein	Zu wenig Gewebe an Labor
05-202	4661	1941	01.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
05-203	4666	1965	02.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
05-204	4705	1941	03.2012	nein	nein	
05-205	4771	1932	05.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor

<u>ID-Nummer</u>	<u>Batch-Nummer¹</u>	<u>Geburts-jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
05-206	4803	1939		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
05-207	4861	1958	07.2012	nein	nein	
05-208	4862	1951		nein	ja	Loss to follow-up (Patientin in Lettland)
05-210	4993	1950		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
05-211	5000	1941		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Magenkarzinom)
05-212	60			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
05-213	5014	1951	02.2013	nein	ja	Laborausschluss (verworfen, da sich Peritoneum aufgelöst hat)
05-214	5022	1948		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
05-215	5044	1941		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
05-216	61	1956		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Mammakarzinom)
05-217	5062	1949	05.2013	nein	nein	
05-218	5070	1964	05.2013	nein	nein	
05-219	5088	1958	07.2013	nein	nein	
05-220	62			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
05-221	5103	1948	08.2013	nein	nein	
05-222	5121	1957	09.2013	nein	nein	
05-223	5137	1963	10.2013	nein	nein	
05-224	5171	1963		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (intestinaler Tumor)
05-225	63	1960	01.2014	nein	nein	Kein Frischgewebe an Labor
05-226	5215	1938	03.2014	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
05-227	64			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Appendixkarzinom)
05-228	65	1947		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Gewebelokalisation unklar)
05-229	5268	1966		ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren
05-230	5270	1972	07.2014	nein	nein	
21-201	4751	1942	04.2012	nein	nein	
21-202	4754	1964	04.2012	nein	nein	
21-203	4777	1945	05.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
21-204	4833	1937	07.2012	nein	nein	
21-205	4842	1935		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
21-206	66	1955		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
21-207	4953	1940	11.2012	nein	nein	

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
21-208	4964	1953	11.2012	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
21-209	4972	1958	12.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
21-210	4987	1944		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
21-211	5037	1952		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
21-212	5054	1944	04.2013	nein	nein	
21-213	5056	1946	04.2013	nein	nein	
21-214	67			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
21-215	5066	1944		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
21-216	5072	1943	05.2013	nein	nein	
21-217	5082	1958	06.2013	nein	nein	
21-218	5097	1945	07.2013	nein	nein	
21-219	5111	1944	08.2013	nein	nein	
21-220	5127	1940	09.2013	nein	ja	Entwicklung eines Zweitkarzinoms im Verlauf (Pankreaskarzinom 2014)
21-221	68	1935		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
21-222	5170	1943	12.2013	nein	nein	
21-223	5184	1949	01.2014	nein	nein	
21-224	69			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
21-225	5197	1963	02.2014	nein	nein	
21-226	5203	1940	03.2014	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
21-227	5216	1940	03.2014	nein	nein	
21-228	5224	1941	04.2014	nein	nein	
21-229	5257	1939	06.2014	nein	nein	
21-230	5264	1944	07.2014	nein	nein	
21-231	5266	1943	07.2014	nein	nein	
21-232	5277	1989	08.2014	nein	nein	
21-233	70			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
21-234	5281	1941	08.2014	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
21-235	5284	1937	08.2014	ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren
21-236	5285	1943		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
21-237	5290	1970	09.2014	nein	nein	
21-238	71			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
21-239	5295	1961	10.2014	nein	nein	
21-240	5298	1947		ja	nein	Zu wenig Gewebe an Labor
21-241	72			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Uterustumor)

<u>ID-Nummer</u>	<u>Batch-Nummer¹</u>	<u>Geburts-jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
21-242	73			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Appendixtumor)
21-244	74			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Stromasarkom)
21-245	75			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
21-246	5348	1955	02.2015	nein	nein	
21-247	76			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Primarius unklar)
21-248	5354	1940	03.2015	nein	nein	
21-249	5362	1937	03.2015	nein	nein	
21-251	77			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
21-252	5377	1964	04.2015	nein	nein	
21-253	5378	1948	04.2015	nein	nein	
21-254	78			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Pankreaskarzinom)
21-255	5380	1948		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Rezidiv Pankreaskarzinom)
21-256	5382	1940	04.2015	nein	nein	
21-257	5383	1953		ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren (Mammakarzinom)
21-258	79			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Duodenumkarzinom)
21-260	5392	1948	06.2015	nein	nein	
21-262*	5397*	1943	06.2015	nein	nein	
21-263	5424	1950		ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren (Endometriumkarzinom)
21-264	80			ja	nein	Kein Gewebe an Labor
21-267	5447			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
21-268	5449	1953	10.2015	nein	nein	
21-270	81	1932		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
21-271	82			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
21-272	5482	1957	01.2016	ja	nein	Bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bezüglich des malignen Ovarialtumors
21-273	5485	1941	02.2016	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
21-274	83			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Primarius unklar)
21-275	5515	1965	04.2016	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
21-276	5519	1949	05.2016	nein	nein	
21-277	5522	1950		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
21-278	5523	1941	05.2016	nein	nein	
21-279*	5532*	1970	06.2016	nein	nein	
21-280	5559	1960	08.2016	ja	nein	Bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bezüglich des malignen Ovarialtumors
21-281	5563	1941		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
21-282	5576	1937	11.2016	nein	nein	Auf Grund eines Zweitkarzinoms nur für die Berechnung des PFS verwendbar
21-283	5581	1964	11.2016	nein	ja	Loss to follow-up
07-201	4671	1945	02.2012	nein	ja	Laboraausschluss (Gewebe nicht aufgearbeitet, da Transportzeit über 48h)
07-202	4763	1948	05.2012	ja	nein	Kein Frischgewebe an Labor
07-203	4768	1943		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
07-204	4814	1957		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Kolonkarzinom)
07-205	4928	1930	09.2012	nein	nein	
07-206	4978	1980		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)
07-207	4981	1971		ja	nein	synchroner maligner Tumor in letzten 5 Jahren (Endometriumkarzinom)
07-208	5035	1978	09.2013	ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IB)

<u>ID-Nummer</u>	<u>Batch-Nummer¹</u>	<u>Geburts-jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
07-209	5051	1946		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
07-210	84	1944		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-211	5064	1936	05.2013	nein	nein	
07-212	5085	1943	06.2013	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
07-213	85	1940		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
07-214	5188	1943	01.2014	nein	nein	
07-215	5200	1956	02.2014	nein	nein	
07-216	86	1940		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-217	87	1965		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-218	88	1943		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-219	5247	1963		ja	nein	Bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bezüglich des malignen Ovarialtumors
07-220	89	1926		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-221	5289	73	09.2014	nein	nein	
07-222	5291	1939		nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
07-224	5296	1953		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Leiomyosarkom)
07-225	90	1941		ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
07-226	5330	1937	12.2014	nein	nein	
07-242	5352	1964	02.2015	nein	nein	
07-243	5373	1942	03.2015	nein	nein	
07-244	91	1965		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-245	92	1938		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-246*	5387*	1934	05.2015	nein	nein	
07-248	93	1956		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-249	5421	1959		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)

<u>ID- Nummer</u>	<u>Batch- Nummer¹</u>	<u>Geburts- jahr</u>	<u>Monat und Jahr der Operation</u>	<u>Screening Failure</u>	<u>Ausschluss</u>	<u>Bemerkung</u>
07-250	5426	1931		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
07-251	94	1938		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-252	5450	1959	10.2015	nein	nein	
07-253	95	1934		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-254	96	1971		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Borderline-Tumor)
07-255	5490	1961	02.2016	nein	nein	
07-256	5493	1939	02.2016	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
07-257	5496	1941	02.2016	ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (FIGO IA)
07-258	97	1952		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-258-2	98	1948		ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
07-259	5502	1968		ja	nein	Kein Gewebe an Labor
07-259-2	5506	1938	03.2016	nein	nein	
07-260*	5516*	1952	04.2016	nein	nein	
07-261	5520	1957	05.2016	nein	nein	
07-262	5523			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor
07-263	5536			ja	nein	Kein histologisch nachgewiesenes malignes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (benigne)
07-264*	5547*	1951	07.2016	nein	nein	
07-265	5549	1946	07.2016	nein	ja	Keine Chemotherapie erhalten
07-266	5582			ja	nein	Kein Primärtumor an Labor (Omentum)

Legende zu Tabelle A1: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique,

CUP = Krebs unbekanntes Ursprungs,

¹ = im Rahmen der doppelten Pseudonymisierung wurde bei Probeneingang im Labor eine Batch-Nummer vergeben; die Patientinnen ohne Probeneingang wurden von 1 bis 98 durchnummeriert,

* = Probe der Patientin wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da das Follow-Up noch nicht abgeschlossen war

Die Art der Datendarstellung erfolgte nach den Datenschutzbestimmungen des Ethik-Votums.

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

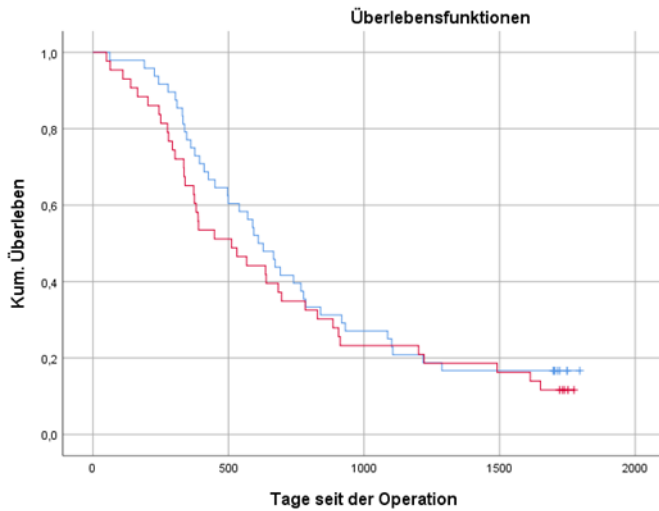


Abb. A 1: Korrelation des PFS mit dem Alter (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

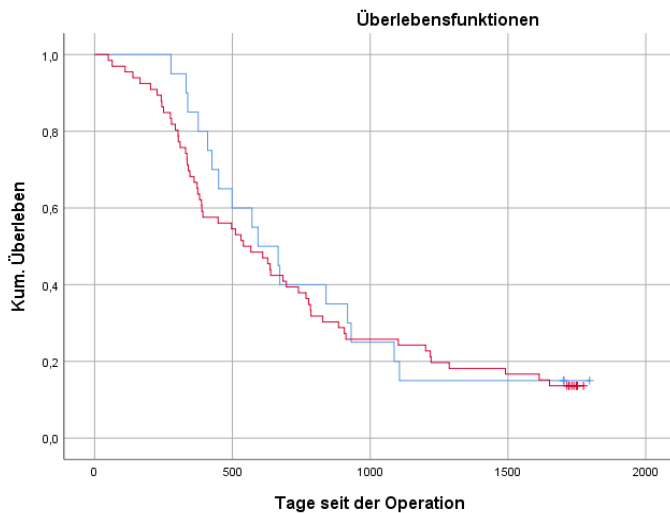


Abb. A 3: Korrelation des PFS mit dem Menopausenstatus (blau = prä- und peri-, rot = postmenopausal)

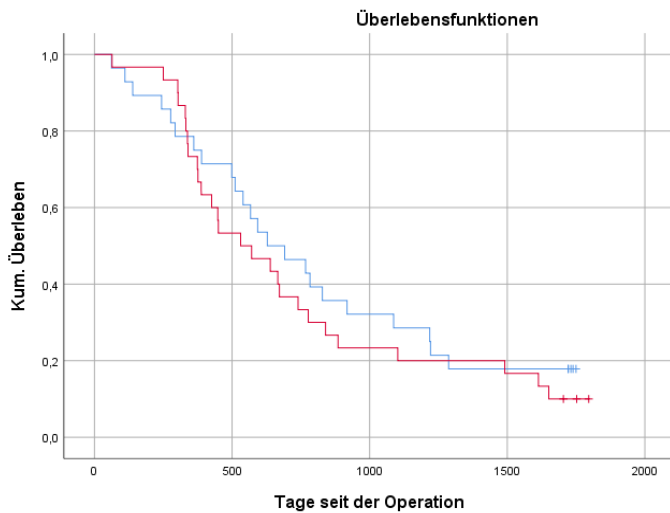


Abb. A 5: Korrelation des PFS mit dem Body-Mass-Index (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

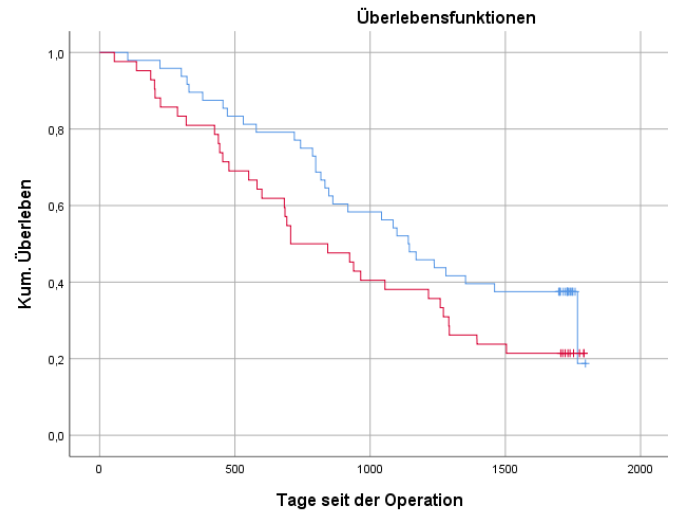


Abb. A 2: Korrelation des OS mit dem Alter (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

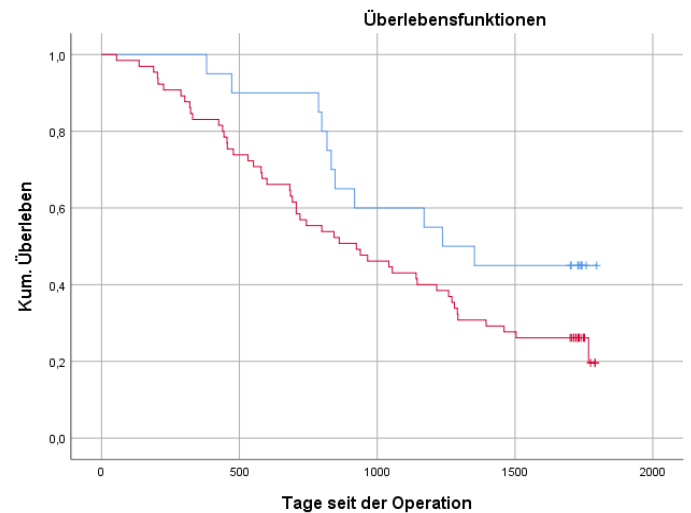


Abb. A 4: Korrelation des OS mit dem Menopausenstatus (blau = prä- und peri-, rot = postmenopausal)

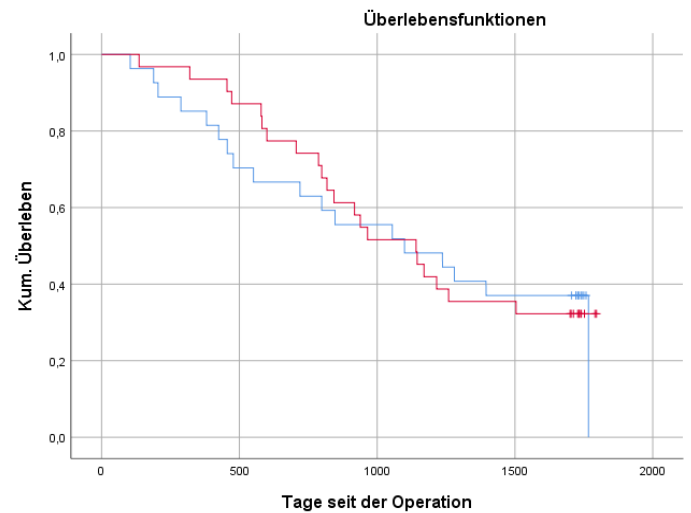


Abb. A 6: Korrelation des OS mit dem Body-Mass-Index (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

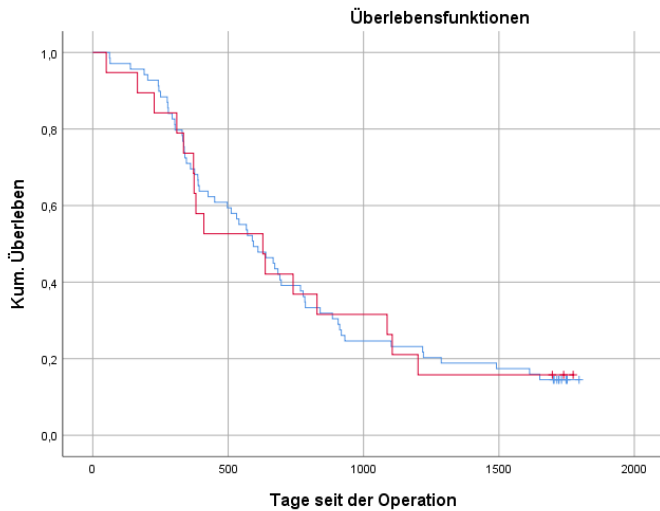


Abb. A 7: Korrelation des PFS mit der Tumorlokalisation (blau = Ovar, rot = Tube und Peritoneum)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

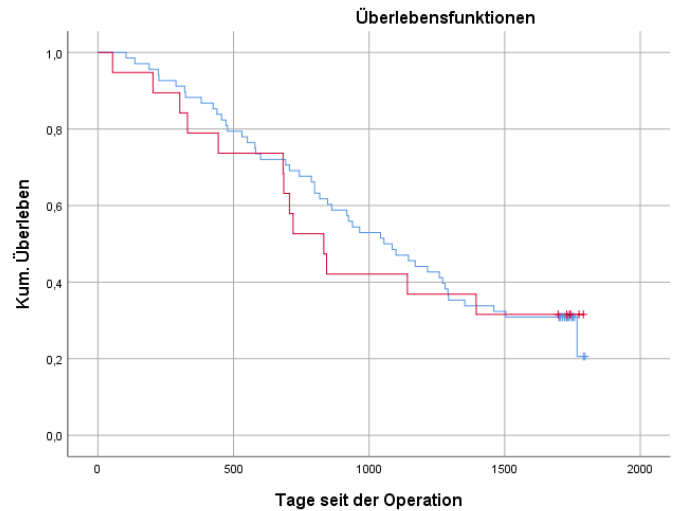


Abb. A 8: Korrelation des OS mit der Tumorlokalisation (blau = Ovar, rot = Tube und Peritoneum)

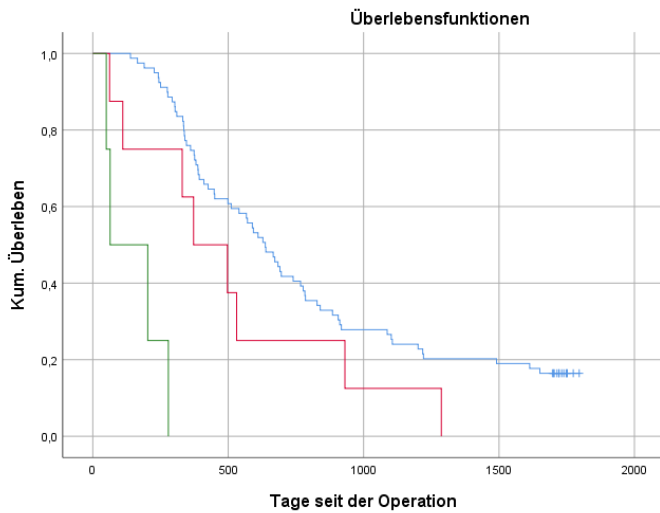


Abb. A 9: Korrelation des PFS mit der Histologie (blau = serös, rot = andere, grün = Müllerscher Misch tumor)

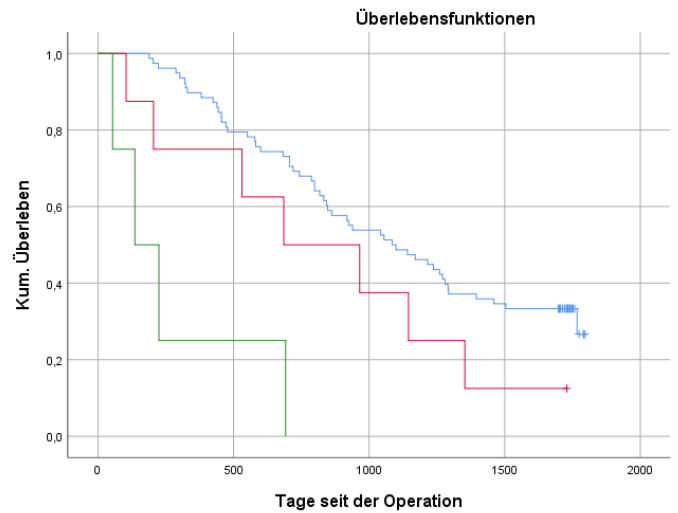


Abb. A 10: Korrelation des OS mit der Histologie (blau = serös, rot = andere, grün = Müllerscher Misch tumor)

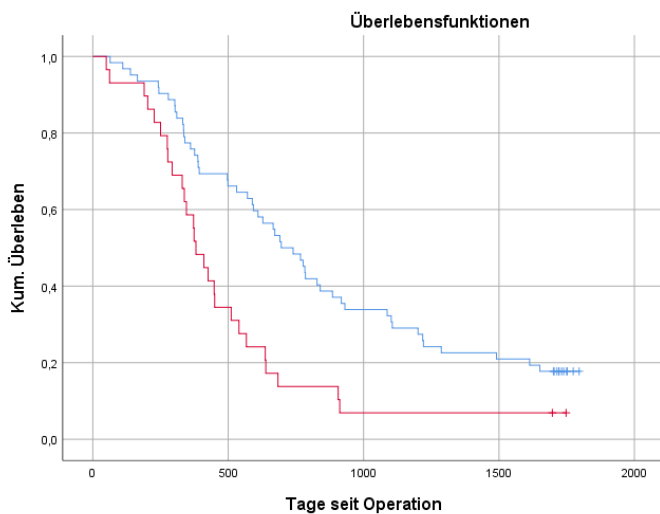


Abb. A 11: Korrelation des PFS mit dem FIGO-Stadium (blau = II und III, rot = IV)

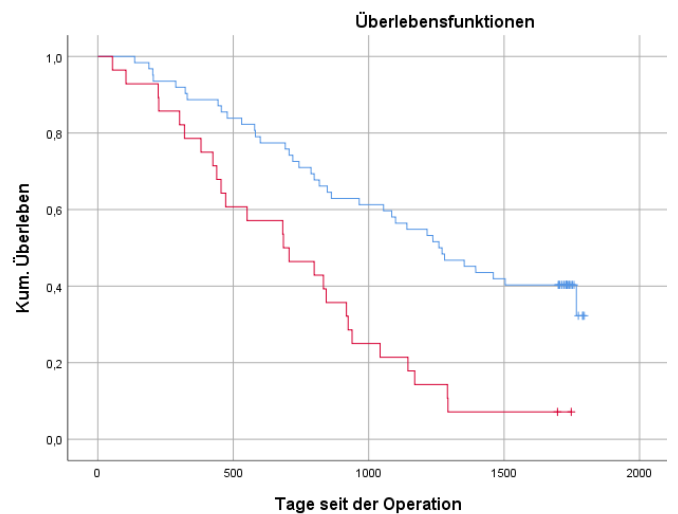


Abb. A 12: Korrelation des OS mit dem FIGO-Stadium (blau = II und III, rot = IV)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

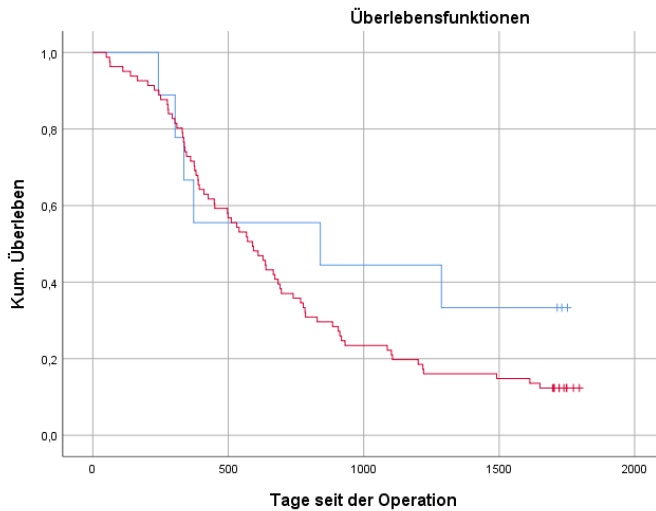


Abb. A 13: Korrelation des PFS mit dem pT-Stadium (blau = pT2, rot = pT3)

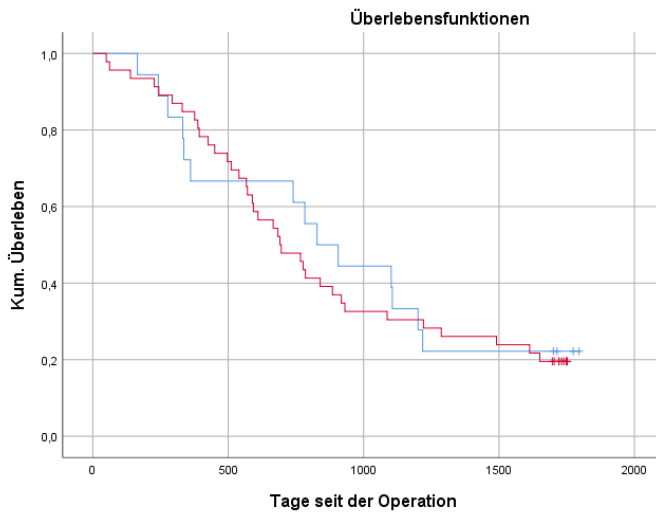


Abb. A 15: Korrelation des PFS mit dem pN-Stadium (blau = pN0, rot = pN1)

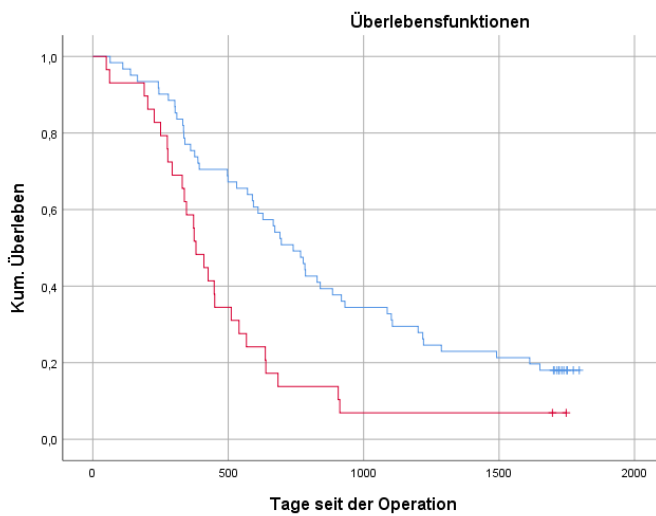


Abb. A 17: Korrelation des PFS mit dem c/pM-Stadium (blau = c/pM0, rot = c/pM1)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

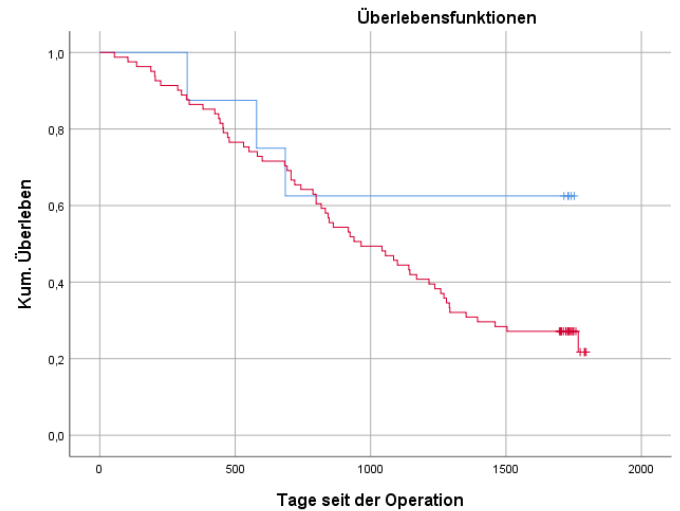


Abb. A 14: Korrelation des OS mit dem pT-Stadium (blau = pT2, rot = pT3)

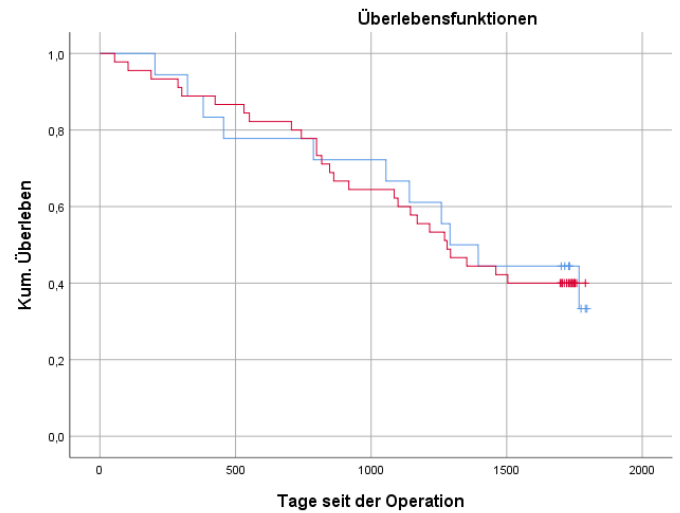


Abb. A 16: Korrelation des OS mit dem pN-Stadium (blau = pN0, rot = pN1)

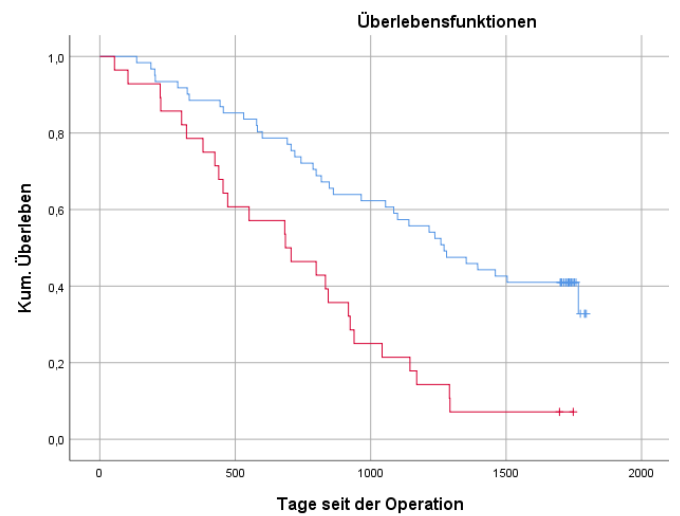


Abb. A 18: Korrelation des OS mit dem c/pM-Stadium (blau = c/pM0, rot = c/pM1)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

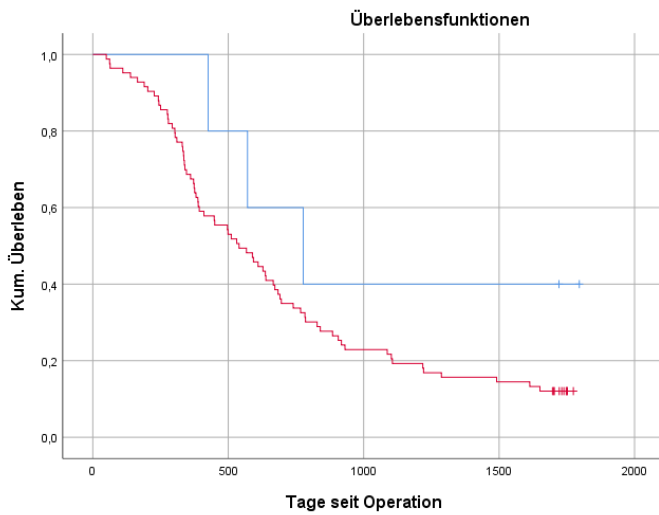


Abb. A 19: Korrelation des PFS mit dem Grading (blau = G1 und G2, rot = G3)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

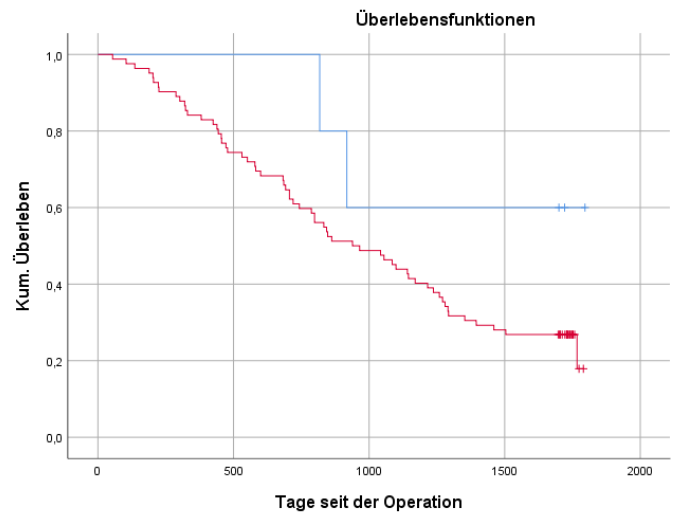


Abb. A 20: Korrelation des OS mit dem Grading (blau = G1 und G2, rot = G3)

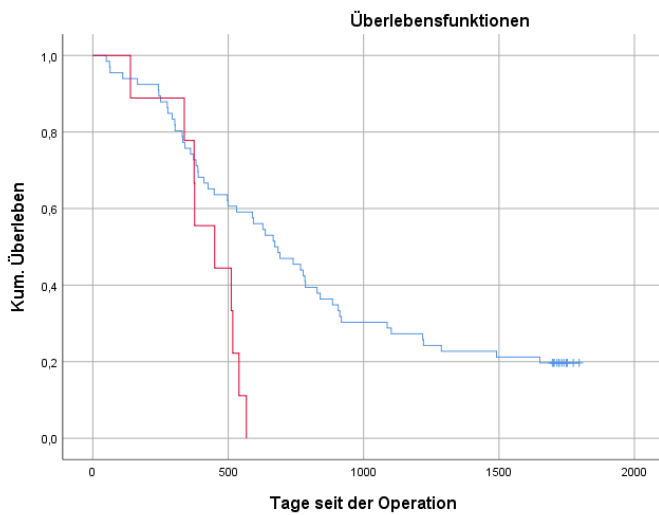


Abb. A 21: Korrelation des PFS mit einer Blutgefäßinvasion (blau = nein, rot = ja)

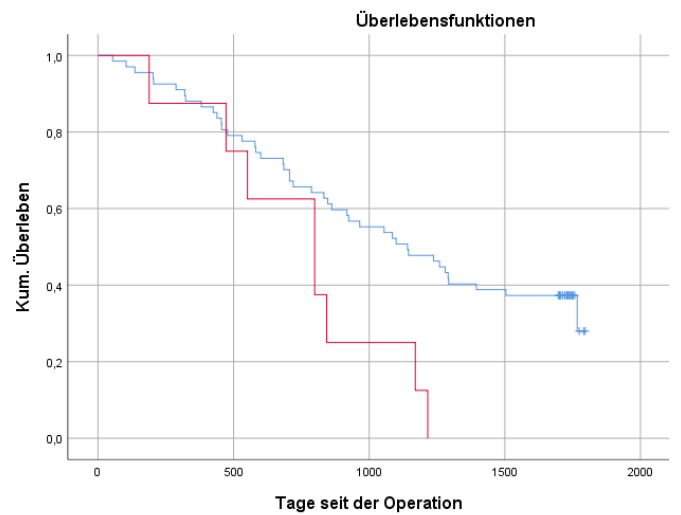


Abb. A 22: Korrelation des OS mit einer Blutgefäßinvasion (blau = nein, rot = ja)

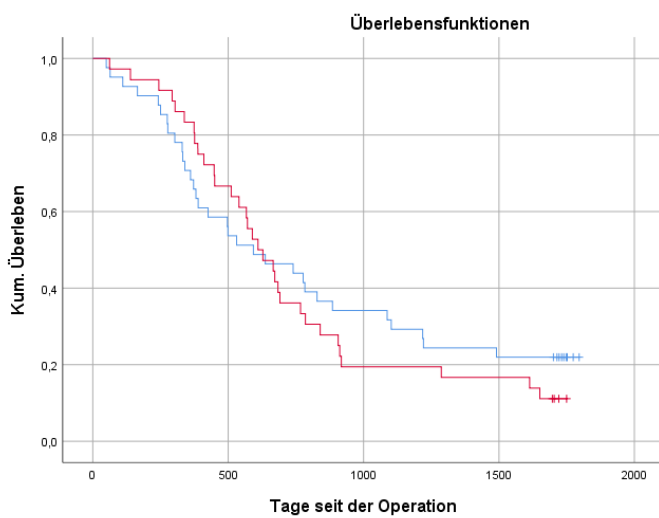


Abb. A 23: Korrelation des PFS mit einer Lymphgefäßinvasion (blau = nein, rot = ja)

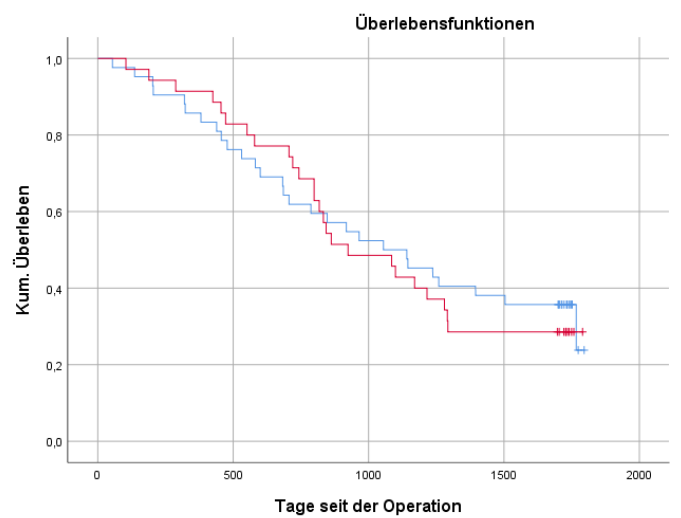


Abb. A 24: Korrelation des OS mit einer Lymphgefäßinvasion (blau = nein, rot = ja)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

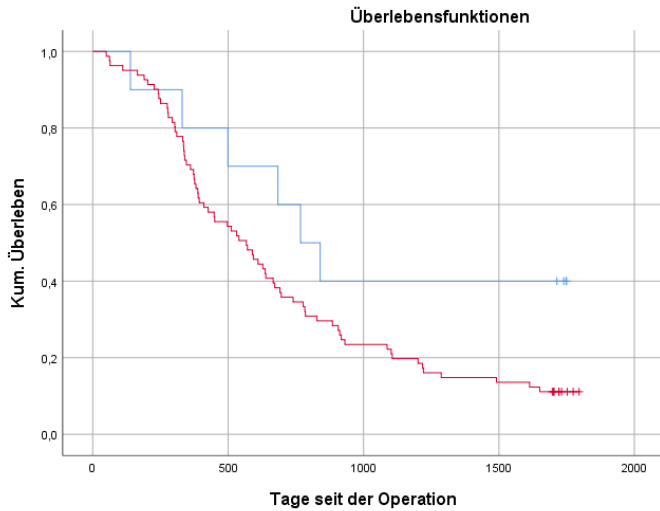


Abb. A 25: Korrelation des PFS mit Aszites
(blau = nein, rot = ja)

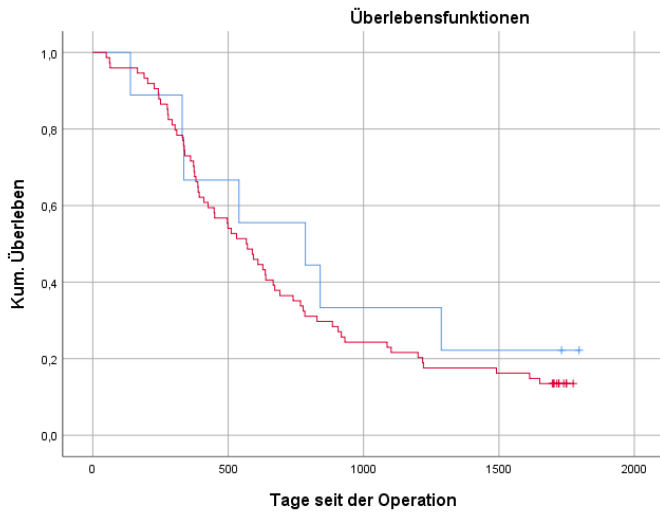


Abb. A 27: Korrelation des PFS mit einer
Peritonealkarzinose
(blau = nein, rot = ja)

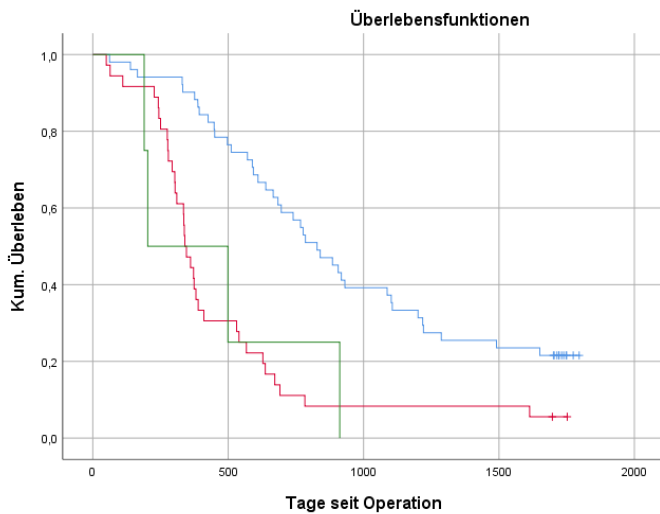


Abb. A 29: Korrelation des PFS mit dem
Operationsverfahren
(blau = Radikal-, rot = Debulking-, grün = palliative OP)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

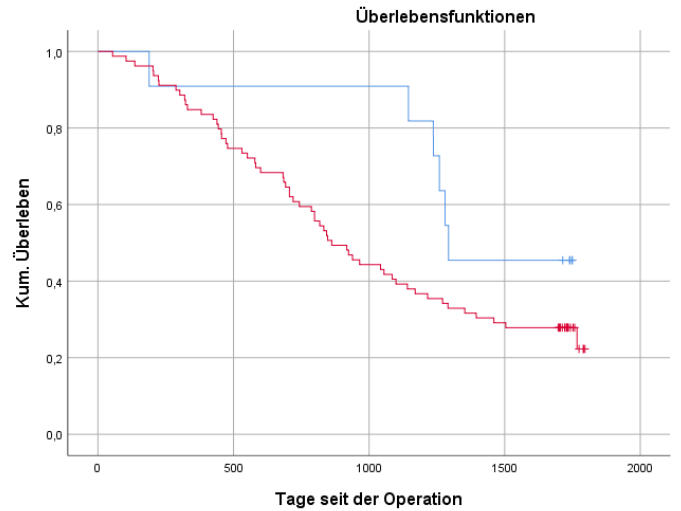


Abb. A 26: Korrelation des OS mit Aszites
(blau = nein, rot = ja)

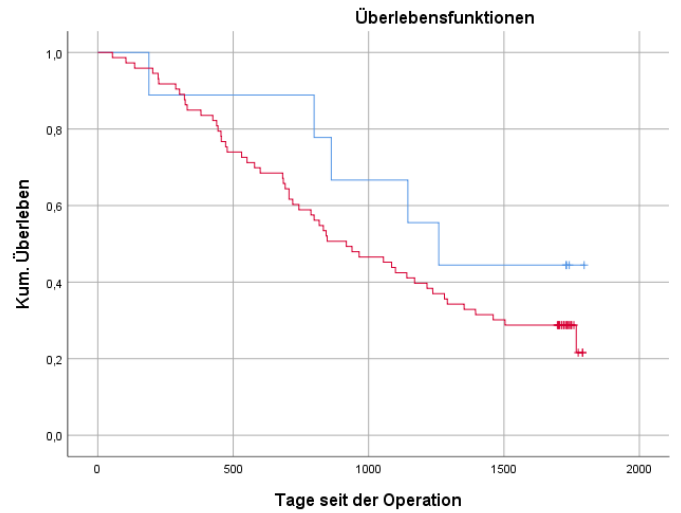


Abb. A 28: Korrelation des OS mit einer
Peritonealkarzinose
(blau = nein, rot = ja)

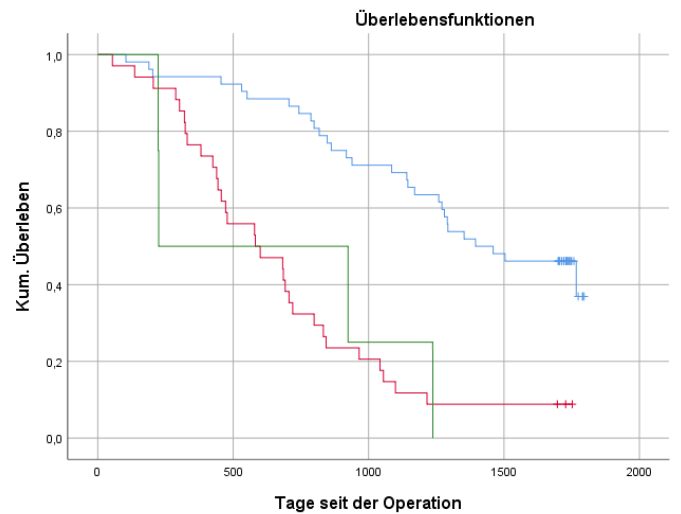


Abb. A 30: Korrelation des OS mit dem
Operationsverfahren
(blau = Radikal-, rot = Debulking-, grün = palliative OP)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

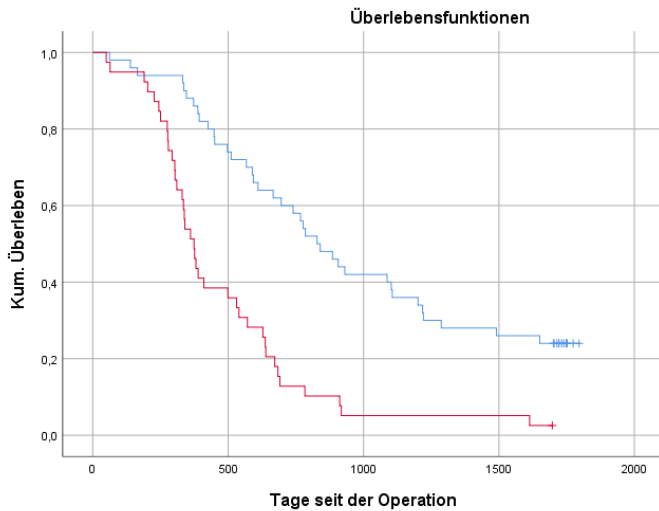


Abb. A 31: Korrelation des PFS mit einem makroskopischen Residualtumor (blau = nein, rot = ja)

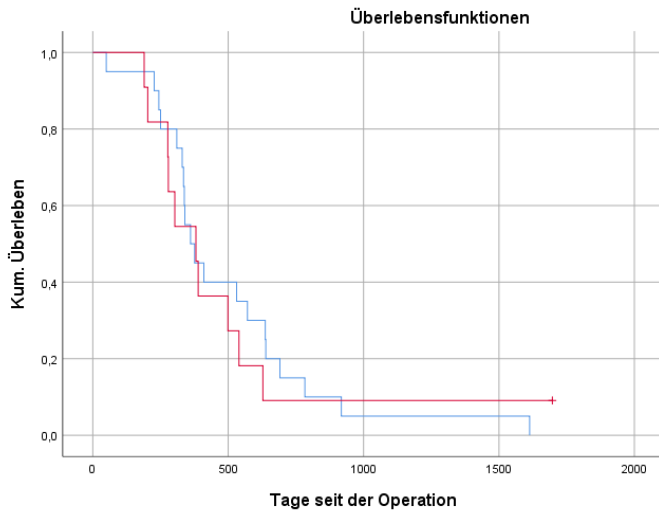


Abb. A 33: Korrelation des PFS mit der Größe des Residualtumors (blau = kleiner 1cm, rot = größer/gleich 1cm)

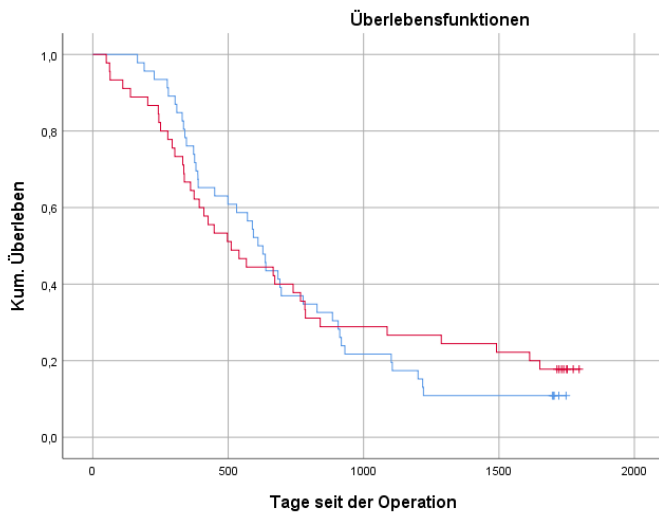


Abb. A 35: Korrelation des PFS mit der TSIC (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

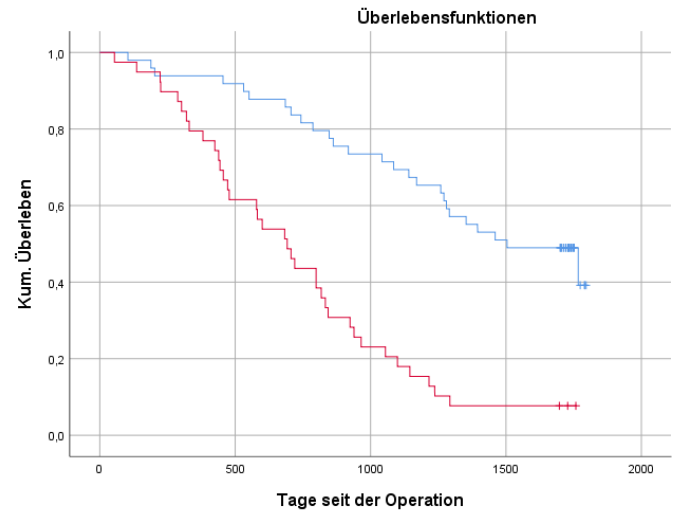


Abb. A 32: Korrelation des OS mit einem makroskopischen Residualtumor (blau = nein, rot = ja)

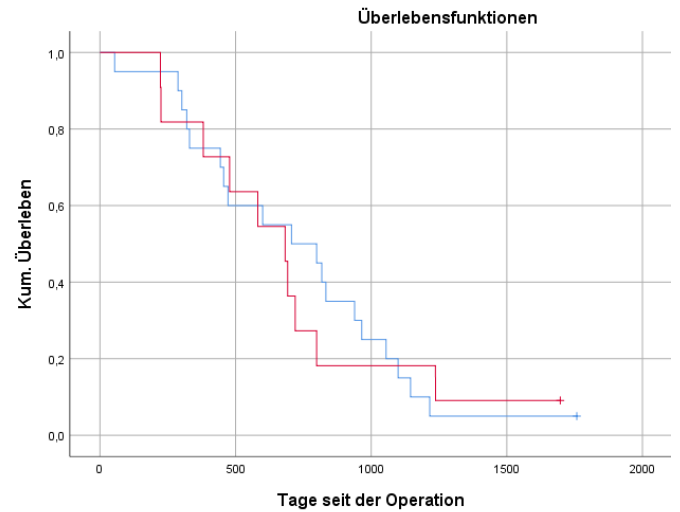


Abb. A 34: Korrelation des OS mit der Größe des Residualtumors (blau = kleiner 1cm, rot = größer/gleich 1cm)

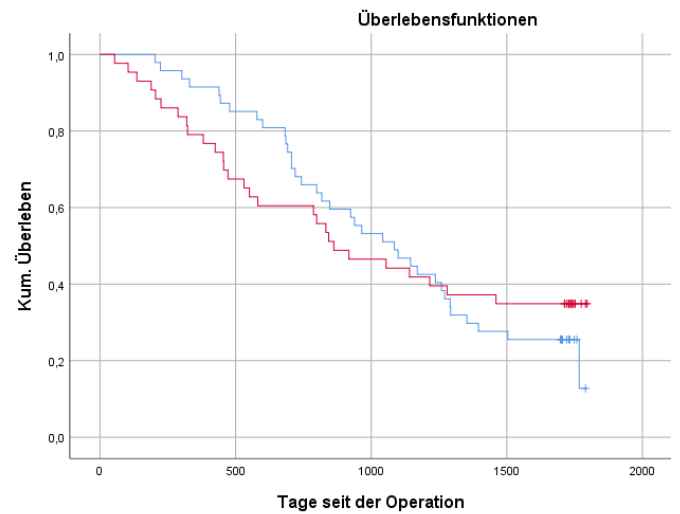


Abb. A 36: Korrelation des OS mit der TSIC (blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

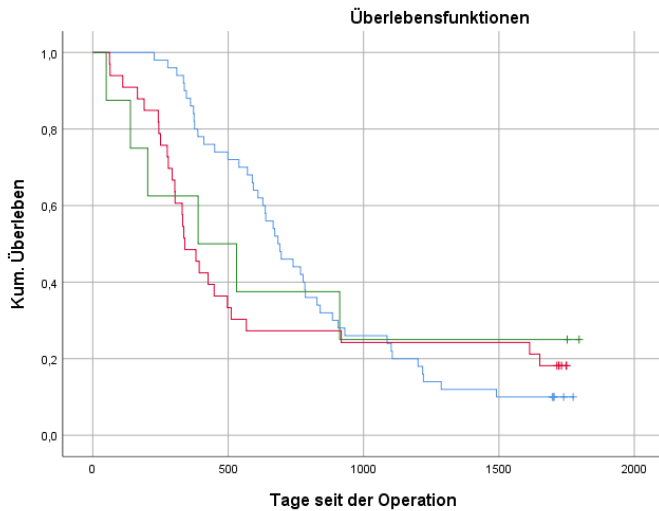


Abb. A 37: Korrelation des PFS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde (blau = C+P+B, rot = C+P, grün = andere)

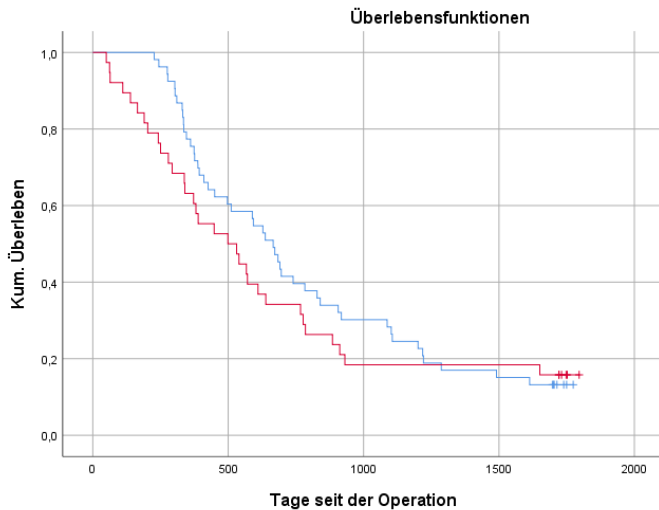


Abb. A 39: Korrelation des PFS mit einer leitliniengerechten Therapie (blau = ja, rot = nein)

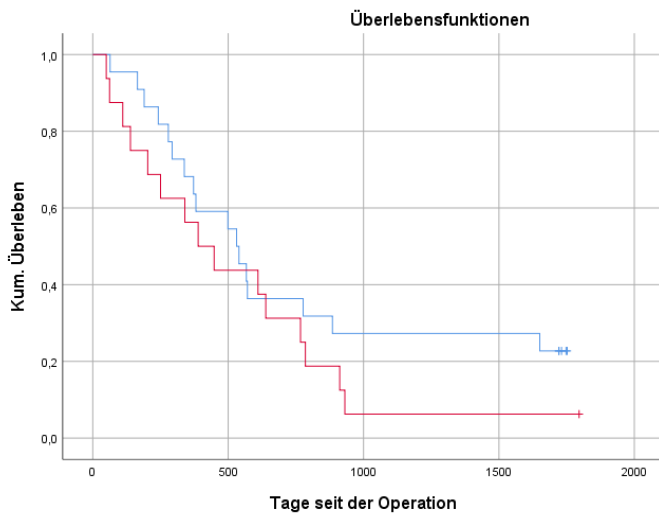


Abb. A 41: Korrelation des PFS mit der Anzahl der Modifikationen (blau = eine, rot = mehrere)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

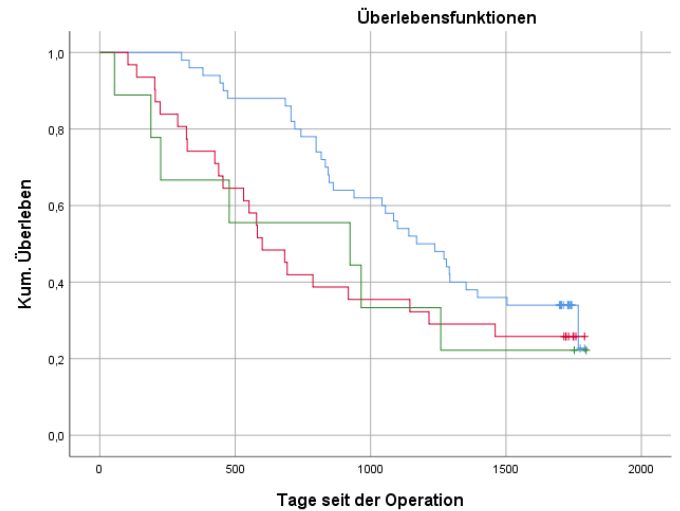


Abb. A 38: Korrelation des OS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde (blau = C+P+B, rot = C+P, grün = andere)

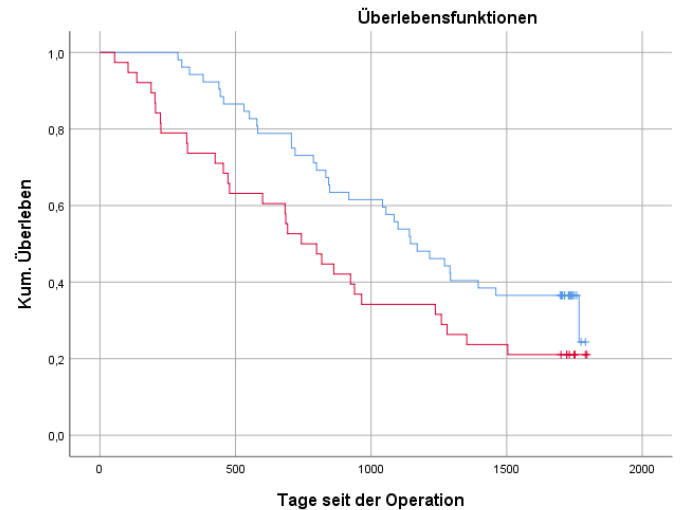


Abb. A 40: Korrelation des OS mit einer leitliniengerechten Therapie (blau = ja, rot = nein)

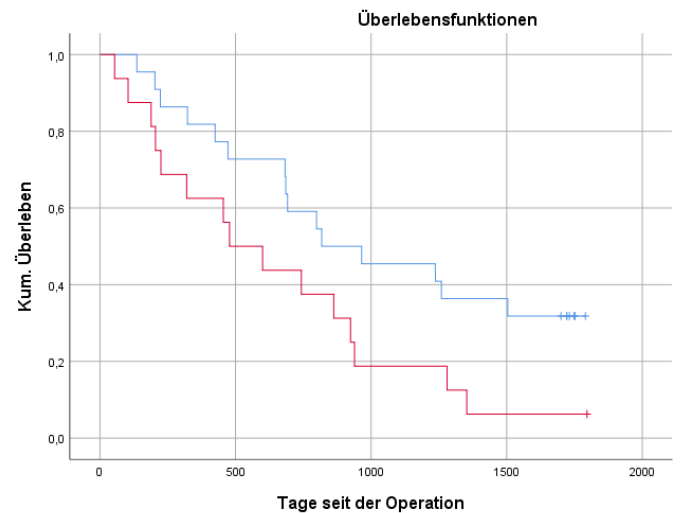


Abb. A 42: Korrelation des OS mit der Anzahl der Modifikationen (blau = eine, rot = mehrere)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

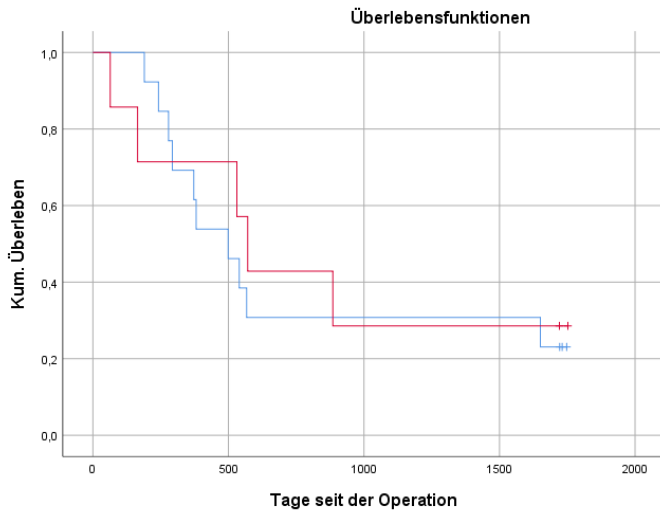


Abb. A 43: Korrelation des PFS mit der Art der Modifikation, wenn nur eine vorlag (blau = Dosisreduktion, rot = andere)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

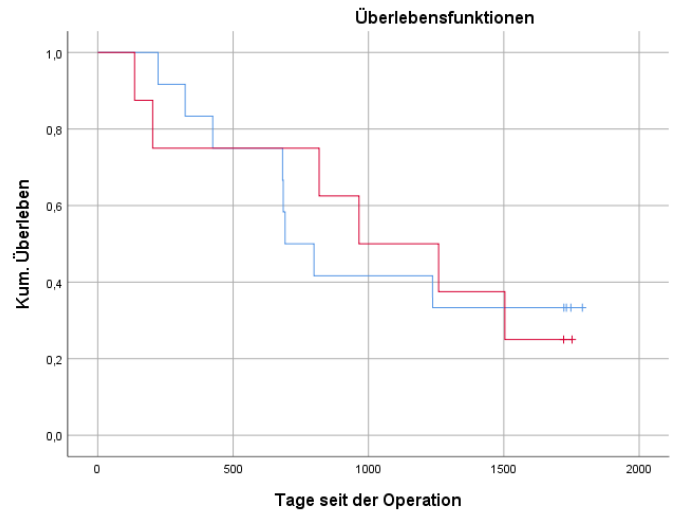


Abb. A 44: Korrelation des OS mit der Art der Modifikation, wenn nur eine vorlag (blau = Dosisreduktion, rot = andere)

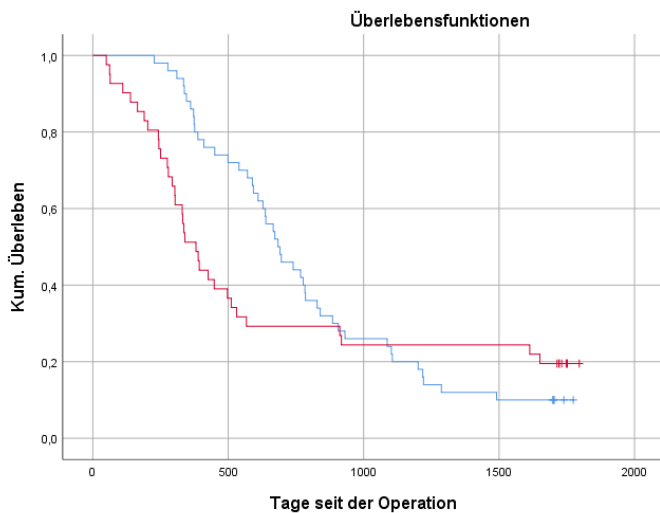


Abb. A 45: Korrelation des PFS mit einer Bevacizumab-Therapie (blau = ja, rot = nein)

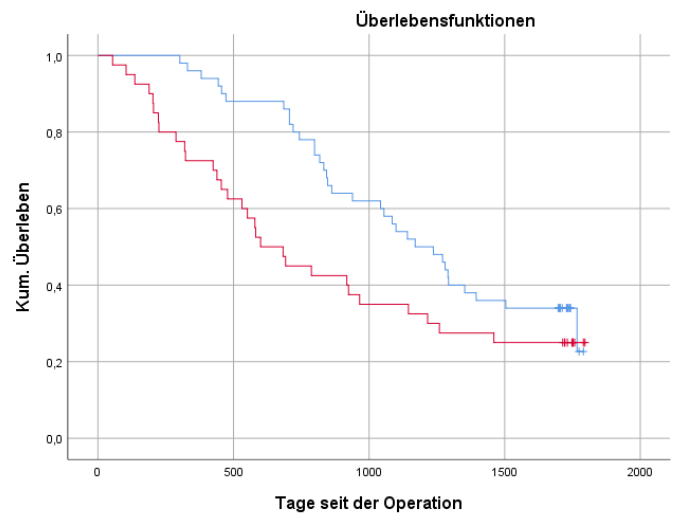


Abb. A 46: Korrelation des OS mit einer Bevacizumab-Therapie (blau = ja, rot = nein)

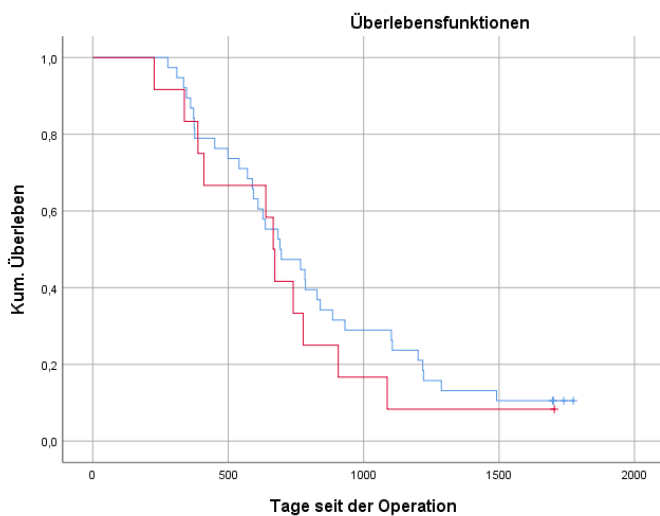


Abb. A 47: Korrelation des PFS mit dem Beginn der Bevacizumab-Therapie (blau = ab Zyklus 1 oder 2, rot = ab 3 oder später)

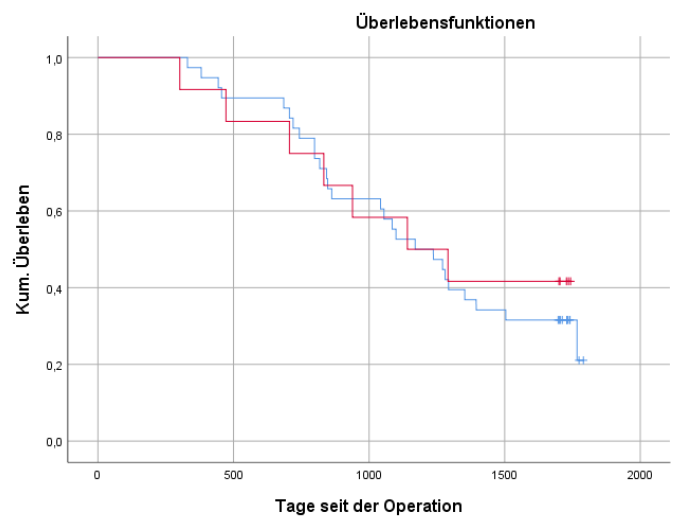


Abb. A 48: Korrelation des OS mit dem Beginn der Bevacizumab-Therapie (blau = ab Zyklus 1 oder 2, rot = ab 3 oder später)

Kaplan-Meier-Kurven für das PFS

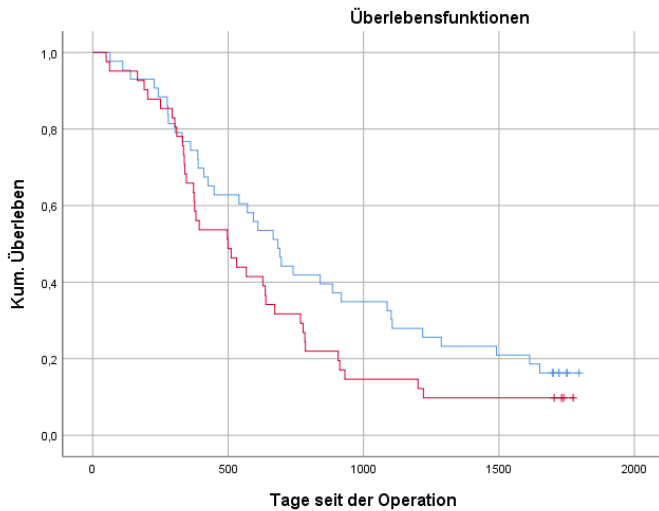


Abb. A 49: Korrelation des PFS mit dem CA-125-Wert präoperativ
(blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

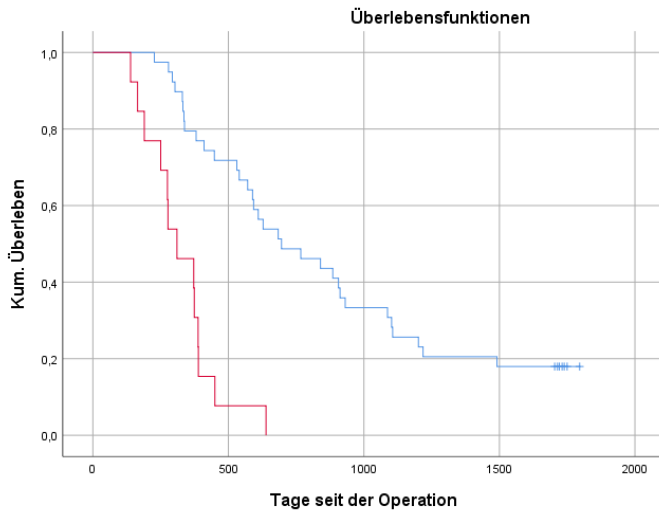


Abb. A 51: Korrelation des PFS mit dem CA-125-Wert nach der Chemotherapie
(blau = im Referenzbereich, rot = über dem Referenzbereich)

Kaplan-Meier-Kurven für das OS

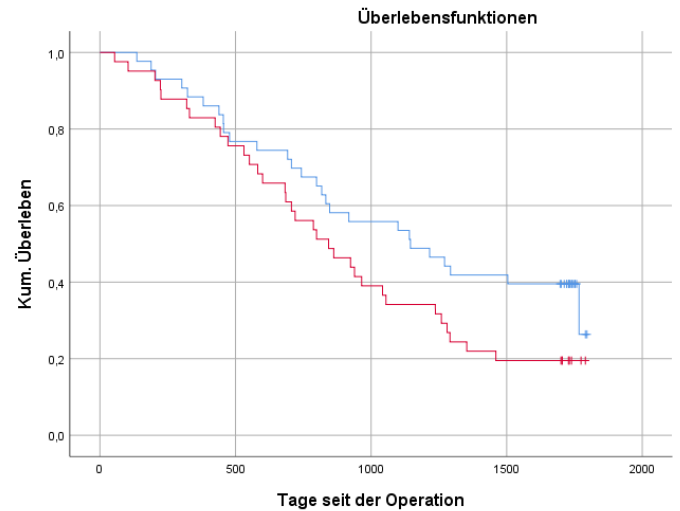


Abb. A 50: Korrelation des OS mit dem CA-125-Wert präoperativ
(blau = kleiner/gleich Median, rot = größer Median)

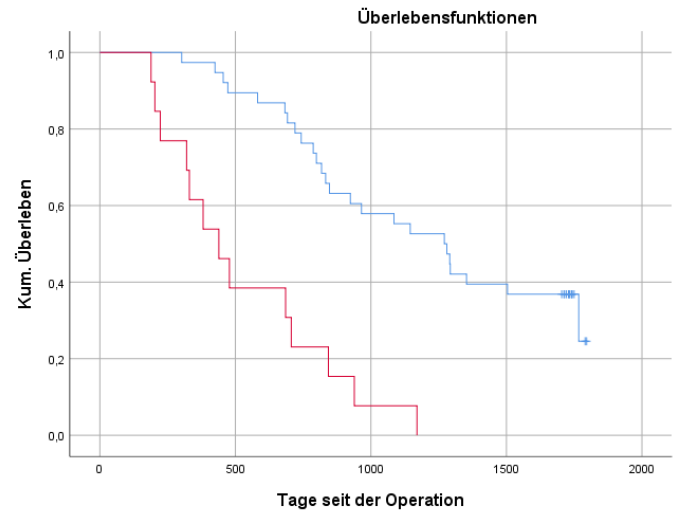


Abb. A 52: Korrelation des OS mit dem CA-125-Wert nach der Chemotherapie
(blau = im Referenzbereich, rot = über dem Referenzbereich)

Kaplan-Meier-Schätzer: Analyse „Paarweise über Schichten“

Tabelle A 2: Korrelation des PFS mit der Histologie

		Paarweise Vergleiche					
		Mit seröser Komponente		andere		maligner Müllerscher Misch tumor	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	mit seröser Komponente			2,527	0,112	51,487	<0,001
	andere	2,527	0,112			5,519	0,019
	maligner Müllerscher Misch tumor	51,47	<0,001	5,519	0,019		
Breslow	mit seröser Komponente			2,753	0,097	51,358	<0,001
	andere	2,753	0,097			4,440	0,035
	maligner Müllerscher Misch tumor	51,358	<0,001	4,440	0,035		

Tabelle A 3: Korrelation des PFS mit dem Operationsverfahren

		Paarweise Vergleiche					
		Radikal-OP		Debulking-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	Radikal-OP			27,860	<0,001	5,376	0,020
	Debulking-OP	27,860	<0,001			0,010	0,921
	palliative OP	5,376	0,020	0,010	0,921		
Breslow	Radikal-OP			31,597	<0,001	5,305	0,021
	Debulking-OP	31,597	<0,001			0,113	0,736
	palliative OP	5,305	0,021	0,113	0,736		

Legende zu Tabelle A3: OP = Operation

Tabelle A 4: Korrelation des PFS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde

		Paarweise Vergleiche					
		C+P+B		C+P		andere	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	C+P+B			1,813	0,178	0,179	0,672
	C+P	1,813	0,178			0,563	0,453
	andere	0,179	0,672	0,563	0,453		
Breslow	C+P+B			10,856	0,001	0,415	0,519
	C+P	10,856	0,001			0,227	0,634
	andere	0,415	0,519	0,227	0,634		

Legende zu Tabelle A4: C = Carboplatin, P = Paclitaxel, B = Bevacizumab

Tabelle A 5: Korrelation des OS mit der Histologie

Paarweise Vergleiche

		mit seröser Komponente		andere		maligner Müllerscher Misch tumor	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	mit seröser Komponente			1,906	0,167	26,888	<0,001
	andere	1,906	0,167			3,159	0,076
	maligner Müllerscher Misch tumor	26,888	<0,001	3,159	0,076		
Breslow	mit seröser Komponente			1,819	0,177	28,896	<0,001
	andere	1,819	0,177			2,746	0,098
	maligner Müllerscher Misch tumor	28,896	<0,001	2,746	0,098		

Tabelle A 6: Korrelation des OS mit dem Operationsverfahren

Paarweise Vergleiche

		Radikal-OP		Debulking-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	Radikal-OP			30,866	<0,001	8,778	0,003
	Debulking-OP	30,866	<0,001			0,001	0,982
	palliative OP	8,778	0,003	0,001	0,982		
Breslow	Radikal-OP			30,672	0,000	7,640	0,006
	Debulking-OP	30,672	0,000			0,063	0,801
	palliative OP	7,640	0,006	0,063	0,801		

Legende zu Tabelle A6: OP = Operation

Tabelle A 7: Korrelation des OS mit den Substanzen, mit denen die Chemotherapie begonnen wurde

Paarweise Vergleiche

		C+P+B		C+P		andere	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log Rank	C+P+B			3,588	0,058	1,416	0,234
	C+P	3,588	0,058			0,011	0,915
	andere	1,416	0,234	0,011	0,915		
Breslow	C+P+B			8,403	0,004	3,072	0,080
	C+P	8,403	0,004			0,033	0,856
	andere	3,072	0,080	0,033	0,856		

Legende zu Tabelle A7: C = Carboplatin, P = Paclitaxel, B = Bevacizumab

Tabelle A 8: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem progressionsfreien Überleben

Parameter	Gruppen	Univariate Analyse	Multivariate Analyse - COX Regressions Model		
		<u>Log-Rank p-Wert</u>	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>p-Wert</u>	<u>95% Konfidenzintervall</u>
Histologie	andere, mit seröser Komponente	<0,001	3,634	0,001	[1,662 ; 7,946]
FIGO-Stadium	IV, II und III	0,001	1,464	0,233	[0,783 ; 2,737]
Blutgefäßinvasion	ja, nein	0,005	2,380	0,039	[1,044 ; 5,424]
Operationsverfahren	palliative Operation, Debulking-Operation, Radikal-Operation	<0,001	1,004	0,993	[0,423 ; 2,384]
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	<0,001	2,866	0,011	[1,267 ; 6,481]
Aszites	ja, nein	0,040	1,602	0,313	[0,642 ; 6,481]
CA-125 nach der Chemotherapie	über dem Referenzbereich (>35 U/ml), im Referenzbereich (≤35 U/ml)	<0,001	wegen niedriger Fallzahl nicht inkludiert		

Legende zu Tabelle A8: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, CA-125 = Cancer-Antigen 125

Tabelle A 9: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Gesamtüberleben

Parameter	Gruppen	Univariate Analyse	Multivariate Analyse - COX Regressions Model		
		<u>Log-Rank p-Wert</u>	<u>Hazard-Ratio</u>	<u>p-Wert</u>	<u>95% Konfidenzintervall</u>
Histologie	andere, mit seröser Komponente	0,006	2,185	0,074	[0,928 ; 5,145]
FIGO-Stadium	IV, II und III	<0,001	2,013	0,029	[1,074 ; 3,773]
Blutgefäßinvasion	ja, nein	0,019	1,760	0,224	[0,768 ; 2,849]
Operationsverfahren	palliative Operation, Debulking-Operation, Radikal-Operation	<0,001	2,278	0,075	[0,921 ; 5,634]
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	<0,001	1,498	0,195	[0,591 ; 4,029]
leitliniengerechte Erstlinientherapie	nein, ja	0,039	1,185	0,181	[0,592 ; 2,370]
Anzahl der Modifikationen	mehrere, eine	0,041	wegen niedriger Fallzahl nicht inkludiert		
Bevacizumab	nein, ja	0,048	1,493	0,395	[0,782 ; 2,849]
CA-125 nach der Chemotherapie	über dem Referenzbereich (>35 U/ml), im Referenzbereich (≤35 U/ml)	<0,001	wegen niedriger Fallzahl nicht inkludiert		

Legende zu Tabelle A9: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, CA-125 = Cancer-Antigen 125

Tabelle A 10: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit den Ergebnissen des Sphäroidmodells und dem Gesamtüberleben

Parameter	Gruppen	Univariate Analyse	Multivariate Analyse - COX Regressions Model		
		Log-Rank p-Wert	Hazard-Ratio	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Cutoff des Sphäroidmodells	>24,7%, ≤24,7%	0,009	2,048	0,018	[1,131 ; 3,710]
Histologie	andere, mit seröser Komponente	0,006	2,034	0,107	[0,857 ; 4,825]
FIGO-Stadium	IV, II und III	<0,001	2,210	0,015	[1,170 ; 4,174]
Blutgefäßinvasion	ja, nein	0,019	1,937	0,123	[0,836 ; 4,486]
Operationsverfahren	palliative Operation, Debulking-Operation, Radikal-Operation	<0,001	1,983	0,192	[0,709 ; 5,548]
makroskopischer Residualtumor	ja, nein	<0,001	1,653	0,340	[0,589 ; 4,644]
leitliniengerechte Erstlinientherapie	nein, ja	0,039	1,262	0,511	[0,630 ; 2,529]
Anzahl der Modifikationen	mehrere, eine	0,041	wegen niedriger Fallzahl nicht inkludiert		
Bevacizumab	nein, ja	0,048	1,611	0,160	[0,829 ; 3,130]
CA-125 nach der Chemotherapie	über dem Referenzbereich (>35 U/ml), im Referenzbereich (≤35 U/ml)	<0,001	wegen niedriger Fallzahl nicht inkludiert		

Legende zu Tabelle A10: FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Tabelle A 11: Übersicht über die Patientinnen mit einer Zweitlinientherapie (n=62) und weiteren Therapien

<u>ID-Nummer</u>	<u>Monate vom Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress</u>	<u>systemische Zweitlinientherapie</u>	<u>Anzahl der Zyklen</u>	<u>zielgerichtete Therapie</u>	<u>Rezidivoperation vor der systemischen Zweitlinientherapie</u>	<u>Modifikationen der Zweitlinientherapie</u>	<u>weitere Therapien im Verlauf</u>
03-204	6,0	Carboplatin Mono	2		nein	Umstellung auf 14 Zyklen Gemcitabin	Treosulfan, 2 Zyklen PLD
03-209	11,3	PLD	3		nein	Umstellung auf Topotecan, Umstellung auf Gemcitabin	
03-213	12,0	Carboplatin/Paclitaxel	6		nein		
03-215	6,4	Carboplatin/ Gemcitabin	6	Bevacizumab	nein	ab 5. Zyklus Reduktion auf 75%	3 Zyklen PLD
03-220	12,6	Carboplatin Mono	7		nein		PLD
03-221	12,0	Carboplatin/ Gemcitabin	6	Bevacizumab	ja		5 Zyklen Gemcitabin
03-222	34,5	Carboplatin/Paclitaxel	6	Niraparib	ja		Carboplatin/PLD
03-224	19,3	Carboplatin Mono	8	Niraparib	nein		
03-225	31,2	Carboplatin/PLD	5		ja		
03-242	20,7	Gemcitabin	1		nein		
03-245	24,6	Carboplatin/Paclitaxel	6	Niraparib	nein		
03-247	6,2	Carboplatin Mono	f. A.		nein		
04-205	8,6	Carboplatin/ Gemcitabin	6	Bevacizumab	nein		
04-206	13,3	Treosulfan	1	Bevacizumab	nein		7 Zyklen PLD
04-225	13,1	Carboplatin/PLD	f. A.		nein		
04-240	22,3	Carboplatin/Paclitaxel	6	Bevacizumab	ja		
04-248	20,9	Carboplatin Mono	14		nein		
04-272	4,5	Gemcitabin	4		ja		3 Zyklen Carboplatin/PLD, 2 Zyklen Topotecan
04-295	9,0	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.	Bevacizumab	nein		
04-301	44,1	Carboplatin/PLD	6	Niraparib	nein		
04-313	25,8	Carboplatin/ Gemcitabin	6	Olaparib	nein		
04-320	6,8	PLD	9		nein		
04-323	17,5	Carboplatin/PLD	6	Olaparib	nein		6 Zyklen Carboplatin/ Gemcitabin, 3 Zyklen Topotecan, 4 Zyklen Paclitaxel
04-329	16,0	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.	Bevacizumab und Olaparib	nein		
04-334	21,4	Carboplatin/Paclitaxel	6	Niraparib	nein		1 Zyklus Treosulfan, 3 Zyklen Topotecan, Carboplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Gemcitabin, PLD, Cisplatin/Paclitaxel
05-204	11,9	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.	Bevacizumab	nein		Carboplatin/PLD
05-207	14,9	Carboplatin/PLD	f. A.	Bevacizumab	nein		1 Zyklus Topotecan
05-217	7,4	PLD	2		nein		
05-218	8,0	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.	Bevacizumab	nein	Carboplatin AUC4	3 Zyklen PLD, Treosulfan 5 Zyklen Carboplatin/ Gemcitabin
05-222	17,3	Carboplatin/PLD	3		nein		
05-223	19,8	Genistein, Quercetin, Indol-3-Carbinol, Iscador (Naturstoffe)	f. A.		nein		Gemcitabin (85%) und Curcumin Gemcitabin, 2 Zyklen Topotecan, Treosulfan
05-230	10,4	Carboplatin/PLD	12		nein		

<u>ID- Nummer</u>	<u>Monate vom Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress</u>	<u>systemische Zweitlinientherapie</u>	<u>Anzahl der Zyklen</u>	<u>zielgerichtete Therapie</u>	<u>Rezidivoperation vor der systemischen Zweitlinientherapie</u>	<u>Modifikationen der Zweitlinien- therapie</u>	<u>weitere Therapien im Verlauf</u>
21-202	14,8	Carboplatin/Paclitaxel	f. A.		nein		PLD liposomales Taxol/ Bevacizumab, 3 Zyklen Topotecan/ Bevacizumab, PLD/Trabectedin
21-204	5,0	Carboplatin Mono	6		nein		
21-207	7,9	Carboplatin/ Gemcitabin	6		nein	Carboplatin AUC4, Gemcitabin 800mg/m ²	
21-212	16,0	Carboplatin/Paclitaxel	3		nein		
21-213	15,8	Treosulfan	3		nein		6 Zyklen Carboplatin/ Gemcitabin (75%)
21-218	25,0	Carboplatin/ Gemcitabin	6		nein	Carboplatin AUC4	
21-219	17,9	Carboplatin/ Gemcitabin	6		nein		PLD (50%)
21-228	7,9	Carboplatin/ Gemcitabin	6		nein	Carboplatin AUC4, Gemcitabin ab 3. Zyklus 50%	PLD
21-229	6,9	PLD	f. A.		nein		
21-230	35,7	Carboplatin/ Gemcitabin	4		nein		
21-231	22,8	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.		nein		6 Zyklen PLD
21-232	30,9	Carboplatin/ Gemcitabin	4	Niraparib	nein		6 Zyklen Carboplatin/PLD
21-237	26,2	Treosulfan	f. A.	Letrozol	nein		
21-239	9,0	Carboplatin Mono	2		nein	Umstellung auf 6 Zyklen Gemcitabin	PLD
21-246	6,1	Carboplatin/ Gemcitabin	5		nein		9 Zyklen Topotecan, 3 Zyklen PLD, 10 Zyklen Paclitaxel, Operation mit Tumordebulking, Carboplatin/ Paclitaxel
21-248	35,0	Carboplatin/ Gemcitabin	6		nein		Niraparib
21-252	32,0	Carboplatin/PLD	6	Olaparib	nein		
21-253	16,8	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.		nein	Carboplatin AUC4	
21-256	18,2	-	f. A.	Niraparib	nein		
21-268	6,9	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.		nein	Carboplatin AUC4	4 Zyklen Carboplatin/ Gemcitabin/ Niraparib, 3 Zyklen PLD, 4 Zyklen Topotecan 3 Zyklen Carboplatin/ Gemcitabin
21-276	15,6	Carboplatin/ Gemcitabin	f. A.		nein		
21-282	5,8	Carboplatin/Paclitaxel	6	Niraparib	ja		Bestrahlung und Capecitabin Topotecan, Gemcitabin
07-211	5,3	PLD	f. A.		nein		Cisplatin/ Gemcitabin
07-215	36,7	Carboplatin/ Gemcitabin	3		nein		
07-221	1,8	Topotecan	f. A.		nein		
07-242	3,6	Gemcitabin	f. A.		nein		
07-243	2,1	PLD	3		nein		
07-252	6,9	PLD	f. A.		nein		PLD/Trabectedin

ID- Nummer	<u>Monate vom Ende der Erstlinientherapie bis zum Progress</u>	<u>systemische Zweitlinientherapie</u>	<u>Anzahl der Zyklen</u>	<u>zielgerichtete Therapie</u>	<u>Rezidivoperation vor der systemischen Zweitlinientherapie</u>	<u>Modifikationen der Zweitlinien- therapie</u>	<u>weitere Therapien im Verlauf</u>
07-259-2	4,1	PLD	f. A.		nein		
07-261	1,0	Topotecan	f. A.		nein		

Legende zu Tabelle A11: ID = Identifikation, PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin, f. A. = fehlende Angabe

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht haben, meinen großen Dank aussprechen.

Zunächst möchte ich allen Patientinnen danken, die sich bereit erklärt haben, an der Spheroid-Studie teilzunehmen, sowie den Studienteams in den Prüfzentren, die deren Betreuung übernommen haben.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Barbara Mayer für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung dieser Dissertation durch ihre beständige Motivation, ihren Ideenreichtum und ihre Hilfsbereitschaft sowie für die Entwicklung der Methodik des Sphäroidmodells.

Des Weiteren möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe meinen Dank dafür aussprechen, dass sie mir stets unterstützend zur Seite standen. Zugleich stellten sie mir dankenswerterweise die Ergebnisse aus den im Rahmen der Spheroid-Studie aufgearbeiteten Proben mit einem Rekrutierungszeitraum von fünf Jahren zur Verfügung. Besonders bedanken möchte ich mich hierbei auch bei meinen Mitdoktoranden für die kollegiale Zusammenarbeit sowie ihren Rückhalt bei Hindernissen jeder Art.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre herzlichen Ermutigungen und hilfreichen Ratschläge während meines gesamten Studiums sowie für das wiederholte Korrekturlesen dieser Dissertation.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Nicole Anna Sigrüner, geboren am 10. Juli 1996 in Altötting, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die prädiktive Wertigkeit des multizellulären Sphäroidmodells beim primären Ovarialkarzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Die Labordaten zum Sphäroidmodell im Rahmen der Spheroid-Studie mit einem Rekrutierungszeitraum von fünf Jahren wurden mir dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

München, den 10.06.2024
Ort, Datum

Nicole Sigrüner
Unterschrift Doktorandin