

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Prospektive Kohortenstudie zur Prädiktion des Effektes
der medikamentösen Therapie am multizellulären Sphäroidmodell
bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom**

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

vorgelegt von
Franziska Theresa Kusstatscher
geb. Zehetmaier

aus
Trostberg

im Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Barbara Mayer
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Nina Ditsch
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2024

Zusammenfassung

Hintergrund

Derzeit leistet die individuelle Auswahl geeigneter zytostatischer Behandlungsoptionen beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom im klinischen Alltag lediglich eine geringe Rolle. Dies liegt primär an der mangelhaften Verfügbarkeit verlässlicher Biomarker, welche belastbar zur Vorhersage der Wirksamkeit der jeweiligen Therapien herangezogen werden können. Vor diesem Hintergrund wurden in den vergangenen Jahren einige funktionelle zwei- und dreidimensionale Technologien entwickelt. 3D-Modelle sind hierbei in der Abbildung zahlreicher tumorbiologischer Charakteristika des zugrundeliegenden malignen humanen Gewebes den 2D-Modellen überlegen. Im Rahmen der dieser Arbeit zugrundeliegenden prospektiven Spheroid-Studie wurde die Technologie des PDOC Sphäroidmodells hinsichtlich ihres prädiktiven Stellenwerts in der Vorhersage des Überlebens anhand des Ansprechens auf die individuelle Erstlinientherapie bei Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom untersucht.

Methoden

Aus Tumorproben von 101 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom verschiedener histologischer Subtypen und Gradings, welche zwischen Januar 2012 und November 2016 in die Spheroid-Studie eingeschlossen worden waren, wurden innerhalb von sieben Werktagen individuelle 3D-Mikrotumore generiert. An ihnen erfolgte die Testung verschiedener aktueller und ehemaliger Chemotherapeutika der Erst- und Zweitlinie. Schließlich wurde für jede Probe die metabolische Restaktivität nach *in-vitro* Behandlung ermittelt. Jede Studienteilnehmerin wurde zur Erfassung des primären Endpunktes des 5-Jahres-OS und der gleichwertigen sekundären Endpunkte des 5-Jahres-PFS sowie des PFI fünf Jahre lang regelmäßig nachgesorgt. Schließlich wurde das Therapieansprechen im PDOC Sphäroidmodell mit dem Überleben korreliert.

Ergebnisse

Die Mediane des Nachsorgezeitraums, des 5-Jahres-PFS, des PFI und des 5-Jahres-OS betragen bei den 101 Studienpatientinnen 63,4 Monate, 20,7 Monate, 15,8

Monate und 38,1 Monate. Die 5-Jahres-Progressrate lag bei 81,2%, wobei die 5-Jahres-Mortalitätsrate 65,7% betrug.

Aus den jeweiligen metabolischen Restaktivitäten der bei den 101 Patientinnen klinisch eingesetzten Erstlinientherapien wurde statistisch ein Grenzwert von 14,93% mRA ermittelt. Dieser erwies sich in den auf gängige klinisch-pathologische Parameter adjustierten multivariaten COX-Regressionsanalysen jeweils als starker und statistisch signifikanter Prädiktionsfaktor für die Vorhersage von 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI.

Die untersuchte Technologie war in 97,0% der Fälle erfolgreich. Mittels Testung verschiedener Therapien an den individuellen Sphäroiden konnten für 85,2% des Studienkollektivs mindestens eine bis teilweise sieben vergleichbar effektive therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel ausgemacht werden. Die häufigsten Platin-haltigen und Platin-freien Alternativen waren hierbei Carboplatin/Gemcitabin und Treosulfan. Außerdem wurden zwölf der 101 Patientinnen aufgrund mangelhaften Ansprechens aller getesteten Substanzen als Chemo-resistent klassifiziert.

Die Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren geschieht auf Basis des untersuchten Grenzwerts mit einer Sensitivität und einem positiv prädiktiven Wert von jeweils 81,5%, wobei die Spezifität sowie der negativ prädiktive Wert jeweils 64,7% betragen. Bei Patientinnen mit verhältnismäßig schlechter Überlebensprognose wie jenen mit makroskopischem Residualtumor, jenen im Stadium FIGO IV, jenen mit ≥ 66 Jahren und jenen mit HGSOC konnte die Treffsicherheit auf jeweils mindestens 80% gesteigert werden.

Schlussfolgerung

Nicht allein durch die Häufigkeit erfolgter Behandlungsmodifikationen wird der Bedarf an personalisierter Therapieauswahl bei Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom deutlich. Durch den statistisch nachgewiesenen signifikanten Stellenwert des individuellen *in-vitro* Ergebnisses der klinischen Therapie könnte diese Technologie in Zukunft auch im Zusammenspiel mit weiteren, neuen Verfahren einen Beitrag in der gynäkologischen Präzisionsonkologie leisten.

Abstract

Currently, the individual selection of suitable cytostatic options for the first line treatment of primary ovarian, fallopian and peritoneal cancer only plays a subordinate role in clinical practice. This is primarily due to the poor availability of reliable biomarkers that can be used to predict the effectiveness of these therapies. Against this background, in recent years several functional 2D and 3D technologies have been developed. Here, the 3D models turned out to be superior to 2D models in depicting numerous tumor biological characteristics of the underlying malignant human tissue. As part of the prospective Spheroid-study which was at the center of this project the PDOC spheroid model was investigated regarding its predictive value for the effect of the individual first line treatment in patients with primary ovarian, fallopian and peritoneal cancer.

101 patients with primary ovarian cancer of different histological subtypes and gradings were enrolled in the Spheroid-study between January 2012 and November 2016. Tumor samples were obtained during the upfront surgery and individual 3D microtumors were generated for each participant during seven working days. These spheroids then were used for testing various chemotherapeutic agents. Finally, the metabolic residual activity after *in-vitro* treatment was determined for each tumor sample. Each patient was regularly followed up for five years to capture the primary endpoint 5-year-OS and the equivalent secondary endpoints 5-year-PFS and PFI. Thus, the response to treatment in the PDOC spheroid model was correlated with the individual survival of each patient.

The median of the follow up period was 63.4 months with a median 5-year-PFS of 20.7 months, a median PFI of 15.8 months and a 5-year-progression rate of 81.2%. The median 5-year-OS was 38.1 months resulting in a 5-year-mortality rate of 65.7%. In total, 37.6% of the study group received less than the complete first line treatment recommended in the German S3-guidelines. During the clinical course 17.8% suffered a total of three progressions and 12.9% of the entire cohort received treatments up to the fourth line. Of the metabolic residual activities of the clinically administered first line treatments of the 101 study participants a cut-off value of 14.93% was statistically generated. In a multivariate COX-regression model adjusted for clinical and pathological factors this cut-off value proved to be a strong and statistically significant predictive parameter for predicting 5-year-OS, 5-year-PFS and PFI. For 85.2% of the entire cohort at least one to seven additional treatments

as alternative to the recommended combination of Carboplatin/Paclitaxel could be identified by testing various therapies on the individual PDOC spheroid models. The most identified option containing platinum was Carboplatin/Gemcitabine, while the most frequently identified platinum-free option was Treosulfan. Furthermore, twelve out of the 101 participants were classified as chemoresistant due to poor response rates to all tested cytostatic substances.

Not only through the frequency of treatment modifications the need for personalized therapy selection in patients with primary ovarian, fallopian and peritoneal cancer becomes evident. The statistically proven significant impact of the results obtained by *in-vitro* testing in the PDOC spheroid model suggests that this technology could contribute to precision medicine in gynecological oncology in the future, also combined with several emerging methods.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis.....	XIV
Abkürzungsverzeichnis	XVIII
1. Einleitung.....	22
1.1 Klinische Ausgangssituation beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.....	22
1.1.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	22
1.1.2 Klinische und pathologische Faktoren zur Prognose des Überlebens	24
1.1.3 Aktuelle Erkenntnisse aus Phase III-Studien zu zielgerichteten Therapieoptionen und Immuntherapien beim primären Ovarialkarzinom	31
1.2 Ansatzpunkte funktioneller 2D- und 3D-Modelle beim primären Ovarialkarzinom im Rahmen der Präzisionsdiagnostik.....	35
1.2.1 Statische Diagnostikmodelle und deskriptive Biomarker.....	36
1.2.2 Funktionelle Diagnostikmodelle in-vitro.....	43
1.2.3 Rechtliche Rahmenbedingungen für In-Vitro-Diagnostika.....	48
1.2.4 Präklinische in-vivo-Diagnostikmodelle.....	50
1.2.5 Das Sphäroidmodell	51
2. Zielsetzung	55
3. Methoden.....	57
3.1 Studiendesign.....	57
3.2 Endpunkte der Spheroid-Studie.....	59
3.3 Standardisiertes Procedere im Rahmen der Spheroid-Studie.....	60
3.3.1 Kooperation zwischen Prüfzentren und zentralem Diagnostiklabor	60
3.3.2 Procedere im zentralen Diagnostiklabor	61
3.4 Datenerhebung und Nachsorge.....	62

3.4.1	Erhebung der Basisdaten	62
3.4.2	Erhebung der Nachsorge-bezogenen Daten	63
3.5	Statistische Auswertung	64
3.5.1	Kollektivvergleich hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisdaten und labortechnische Parameter	64
3.5.2	Uni- und multivariate Überlebenszeitanalyse	65
3.5.3	Statistisches Vorgehen bei der Identifikation des Grenzwerts des Testergebnisses zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem in- vitro Ansprechen	66
3.5.4	Identifikation vergleichbar wirksamer Behandlungen zu Carboplatin/Paclitaxel im PDOC Sphäroidmodell.....	67
3.5.5	Testgüte des PDOC Sphäroidmodells	68
4.	Ergebnisse.....	69
4.1	Ein- und Ausschluss der rekrutierten Patientinnen	69
4.2	Kollektivcharakterisierungen.....	73
4.2.1	Studienkollektiv.....	73
4.2.2	Studien-internes Kontrollkollektiv.....	96
4.3	Prädiktivität des PDOC-Sphäroidmodells im Studienkollektiv.....	106
4.3.1	Probencharakterisierung anhand labortechnischer Parameter	106
4.3.2	Ergebnisse der experimentellen Analysen: Vergleich der getesteten Substanzen der klinischen Erstlinientherapie im PDOC Sphäroidmodell	108
4.3.3	Identifikation eines prädiktiven Grenzwerts zur Evaluierung der Ergebnisse des Sphäroidmodells	109
4.3.4	Überlebenszeitanalyse klinisch-pathologischer Parameter und des Grenzwerts	110
4.3.5	Analyse der Testgüte des Sphäroidmodells.....	114
4.3.6	Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Ergebnis des PDOC Sphäroidmodells.....	118
4.4	Personalisierte Diagnostik- und Therapieansätze mittels PDOC- Sphäroidmodell.....	121
4.4.1	Klassifizierung der getesteten Substanzen	121
4.4.2	Identifikation individuell geeigneter Behandlungsmöglichkeiten mittels Wirkstofftestung im PDOC Sphäroidmodell	126

4.4.3	Vergleich des Therapieansprechens bei Patientinnen mit beidseitigem primärem Ovarialkarzinom.....	134
4.4.4	Vergleich des Therapieansprechens auf Substanzen derselben Wirkstoffklasse.....	135
4.4.5	Explorative Analyse klinischer und experimenteller Subgruppen.....	141
5.	Diskussion	159
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	159
5.2	Vergleich der Spheroid-Patientinnen mit weiteren Studienkollektiven.....	160
5.2.1	Gegenüberstellung der Spheroid-Studie mit multizentrischen Studien hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisdaten.....	160
5.2.2	Prüfung auf Repräsentativität hinsichtlich der Modifikationen der Erstlinientherapie	164
5.2.3	Vergleich hinsichtlich Überlebensdaten und Nachsorge-bezogener Ereignisse.....	166
5.3	Qualitätsanalyse der Spheroid-Studie	168
5.3.1	Stärken der Spheroid-Studie.....	169
5.3.2	Limitationen der Spheroid-Studie und sich ergebende Chancen	171
5.3.3	Fazit.....	172
5.4	Kritische Analyse der Technologie des PDOC Sphäroidmodells mit Stärken und Limitationen	172
5.4.1	Stärken des PDOC Sphäroidmodells.....	172
5.4.2	Limitationen des PDOC Sphäroidmodells.....	176
5.5	Gegenüberstellung des PDOC Sphäroidmodells mit publizierten 3D-Modellen beim primären Ovarialkarzinom.....	177
5.6	Klinischer Kontext medikamentöser Therapien und Behandlungsempfehlungen basierend auf den Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells.....	185
5.6.1	Therapieinkohärenzen im Rahmen der Erstlinie	185
5.6.2	Auswirkungen systemischer Therapien auf die Lebensqualität der Patientinnen.....	187
5.6.3	Auswirkungen des TSIC auf das Überleben der Studienpatientinnen....	189
5.6.4	Therapieempfehlungen anhand von Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells	190
5.7	Therapieansprechen in-vitro in klinischen Subkollektiven.....	209

5.7.1	Subkollektiv: ≥ 66 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	210
5.7.2	Subkollektiv: Patientinnen mit primär peritonealem Karzinom	214
5.7.3	Subkollektiv: Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest	215
5.7.4	Subkollektiv: Patientinnen mit pathologisch erhöhtem CA-125 nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie	216
5.8	Fallbeispiele	218
5.8.1	Bestes Therapieansprechen in-vitro bei einer Platin-haltigen Option	218
5.8.2	Bestes Therapieansprechen in-vitro bei Treosulfan als Platin-freie Option 220	
5.8.3	Klinische Erstlinientherapie (Carboplatin/Paclitaxel) als beste Therapieoption in-vitro	222
5.8.4	Carboplatin-Monotherapie als zusätzliche Alternative zu Carboplatin/Paclitaxel	224
5.8.5	Tumorstimulation in-vitro durch die klinisch erhaltene Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel	226
5.8.6	Ergebnisse der in-vitro Testung einer Patientin mit non-HGSOC.....	228
5.9	Analyse und Optimierung der Testgüte in definierten Subgruppen.....	229
5.9.1	Betrachtung der gemäß PDOC Sphäroidmodell als falsch-positiv und - negativ klassifizierten Patientinnen	229
5.9.2	Höhere Testgüte des PDOC Sphäroidmodells in klinisch-pathologischen Subgruppen	231
5.9.3	Interpretation des Testergebnisses für die individuelle Patientin.....	232
5.10	Ist das PDOC Sphäroidmodell ein Chemo-Sensitivitäts- oder Chemo- Resistenztest?	235
5.11	Wurden alle Fragestellungen erfolgreich beantwortet?.....	236
6.	Schlussfolgerung und Ausblick	239
	Literaturverzeichnis	242
	Anhang.....	275
	Danksagung.....	363
	Eidesstattliche Versicherung	366

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nicht-interventionelles Studiendesign der Spheroid-Studie (der klinische Verlauf war über den kompletten Zeitraum unabhängig von den Ergebnissen der experimentellen Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell).... 59

Abbildung 2: A) Flussdiagramm über den Ein- und Ausschluss aller 323 rekrutierten Patientinnen; B) Zusätzliche Informationen zu 130 Patientinnen mit Screening Failure; C) Zusätzliche Informationen zu 92 ausgeschlossenen Patientinnen 70

Abbildung 3: Flussdiagramm über Progressereignisse und Rezidivtherapien von 101 Patientinnen sowie über tumorbedingtes Versterben von 99 Patientinnen 78

Abbildung 4: Inzidenzkurve mit kumulativer Anzahl der Patientinnen mit Progressen im Nachsorgezeitraum (Progressintervalle 1-3) 79

Abbildung 5: A) Medikamentöse Platin-haltige und Platin-freie Rezidivtherapien bei 65, 35, 13 und fünf Patientinnen mit erstem, zweitem, drittem und weiterem Progress im fünf Jahre umfassenden Nachsorgezeitraum im Studienkollektiv (Mehrfachnennung bei „weitere Therapien im Verlauf“: elf Therapien bei fünf Patientinnen); B) Verabreichte medikamentöse Zweitlinientherapien bei neun Patientinnen mit PFI <6 Monate; C) Verabreichte medikamentöse Zweitlinientherapien bei 20 Patientinnen mit PFI 6-12 Monate, D) Verabreichte Medikamentöse Zweitlinientherapien bei 36 Patientinnen mit PFI >12 Monate 83

Abbildung 6: Inzidenzkurven A) Kumulative Anzahl der Patientinnen mit tumorbedingtem Versterben im Nachsorgezeitraum als Prozentsatz (5-Jahres-OS in Studien- (n=65) und Kontrollkollektiv (n=43)); B) Kumulative Anzahl der Patientinnen mit tumorbedingtem Versterben im Nachsorgezeitraum, welche eine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben (5-Jahres-OS in Studien- (n=65) und Kontrollkollektiv (n=31)) 101

Abbildung 7: Metabolische Restaktivitäten der klinisch erhaltenen Erstlinientherapie von 101 Studienpatientinnen im PDOC Sphäroidmodell..... 108

Abbildung 8: Identifizierung des Grenzwerts der metabolischen Restaktivität im PDOC Sphäroidmodell mittels ROC-Analyse 109

Abbildung 9: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem 5-Jahres-OS bei 99 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$) . 110

Abbildung 10: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem 5-Jahres-PFS bei 101 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p = 0,002^*$) 111

Abbildung 11: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem PFI bei 101 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p = 0,003^*$) 111

Abbildung 12: Identifikation besserer und äquieffektiver Therapieoptionen anhand der Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell einer Patientinnenprobe (Batch-Nr.: 4953) 121

Abbildung 13: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung der oben aufgeführten Patientin (Batch-Nr.: 4953)	122
Abbildung 14: Identifikation besserer und äquieffektiver Therapieoptionen sowie zusätzlicher Therapiealternativen anhand der Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell einer Patientinnenprobe (Batch-Nr.: 5188).....	123
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung der oben aufgeführten Patientin (Batch-Nr.: 5188)	124
Abbildung 16: Ergebnisse der in-vitro Testung der 101 Studienpatientinnen mit Klassifizierung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel in $\leq 14,93\%$ gegenüber $>14,93\%$ mRA neben als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen inklusive den als therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu C/P identifizierten Wirkstoffen	126
Abbildung 17: Ergebnisse der in-vitro Testung von neun Patientinnen, bei denen die klinische Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel eingeschränktes Ansprechen mit mRA $>14,93\%$ ergab, wobei besser wirksame Substanzen verfügbar gewesen wären, mit denen mRA $\leq 14,93\%$ erzielt wurden.....	130
Abbildung 18: Ergebnisse der in-vitro-Testung von sieben Patientinnen mit mRA von Carboplatin/Paclitaxel $>14,93\%$, bei denen aber gemäß PDOC Sphäroidmodell äquieffektive Substanzen mit mRA $\leq 14,93\%$ identifiziert wurden	131
Abbildung 19: Gegenüberstellung von rechter und linker Adnexe hinsichtlich des in-vitro Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel bei neun Studienpatientinnen	134
Abbildung 20: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin und Cisplatin anhand von 21 Studienpatientinnen.....	135
Abbildung 21: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Paclitaxel anhand von 21 Studienpatientinnen.....	136
Abbildung 22: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Paclitaxel und Docetaxel anhand von 24 Studienpatientinnen.....	137
Abbildung 23: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Docetaxel anhand von 21 Studienpatientinnen	138
Abbildung 24: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Paclitaxel, Docetaxel sowie auf Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Docetaxel bei sechs Patientinnen, bei denen entweder Pacli- oder Docetaxel monotherapeutisch in-vitro stimulierte....	140
Abbildung 25: Ergebnisse der in-vitro Testung verschiedener Wirkstoffe mit jeweils geringem Therapieansprechen im Sinne von Chemo-Resistenz (Batch-Nr.: 5354)	142
Abbildung 26: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Chemo-Resistenz“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,031^*$; Log-Rank: $p=0,033^*$)	144

Abbildung 27: Stimulation des Tumorwachstums in-vitro durch verschiedene Wirkstoffe bei 23 Patientinnenproben (Mehrfachnennung von Substanzen pro Patientin).....	145
Abbildung 28: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Stimulation durch Paclitaxel in-vitro bei klinischer Erstlinientherapie mit ≥ 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,016^*$; Log-Rank: $p=0,002^*$)	147
Abbildung 29: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Klinische Erstlinientherapie war die effektivste aller getesteten Optionen in-vitro bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,007^*$; Log-Rank: $p=0,005^*$)	149
Abbildung 30: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „ ≥ 4 Zyklen Carboplatin bzw. Carboplatin/Gemcitabin erhalten“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,531$; Log-Rank: $p=0,578$)	156
Abbildung 31: In-vitro Ergebnisse der PPC-Modifikation von Carboplatin/Paclitaxel und Paclitaxel anhand einer Studienpatientin (Batch-Nr.: 5403).....	158
Abbildung 32: Flussdiagramm über Ergebnisse der in-vitro Testung von 101 Studienpatientinnen mit weiterführenden Informationen über die klinische Erstlinientherapie bei 89 Chemo-sensitiven Patientinnen	192
Abbildung 33: Ergebnisse der in-vitro Testung von Patientin 5289.....	218
Abbildung 34: Ergebnisse der in-vitro Testung von Patientin 5048.....	220
Abbildung 35: Ergebnisse der in-vitro Testung von Patientin 5377.....	222
Abbildung 36: Ergebnisse der in-vitro Testung von Patientin 5387.....	224
Abbildung 37: Therapieansprechen in-vitro bei Patientin 5072.....	226
Abbildung 38: Therapieansprechen in-vitro bei Patientin 5290.....	228
Abbildung 39: Kombination einzelner klinischer Faktoren zur Erfassung der Testgüte in der Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren von 79 Patientinnen mit HGSOE und weiteren klinisch-pathologischen Eigenschaften	234

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die fünf teilnehmenden Prüfzentren sowie die Einordnung aller Patientinnen in Screening Failure und Studienkollektiv (A) sowie in Studien-internes Kontrollkollektiv, Studienausscheider und Kollektiv-ungeeignete Patientinnen (B).....	72
Tabelle 2: Klinisch-pathologische Beschreibung der 101 Studienpatientinnen bei Erstdiagnose.....	73
Tabelle 3: Substanzen der jeweils erhaltenen Zweit-, Dritt-, Viertlinien- und weiterer Therapien von 65, 35, 13 und fünf Patientinnen des Studienkollektivs.....	80
Tabelle 4: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-OS von 99 Patientinnen im Studienkollektiv.....	87
Tabelle 5: Multivariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$; Fallzahl: $n=96$).....	90
Tabelle 6: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-PFS von 101 Patientinnen im Studienkollektiv.....	91
Tabelle 7: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$; Fallzahl: $n=98$).....	93
Tabelle 8: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem PFI von 101 Patientinnen im Studienkollektiv.....	94
Tabelle 9: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem PFI im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$; Fallzahl: $n=98$).....	95
Tabelle 10: Klinisch-pathologische Beschreibung des 86 Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs bei Erstdiagnose.....	96
Tabelle 11: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-OS von 82 Patientinnen im Studien-internen Kontrollkollektiv.....	102
Tabelle 12: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (Fallzahl: $n=63$; Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p=0,118$).....	105
Tabelle 13: Labortechnische Parameter der 101 Gewebeproben des Studienkollektivs, welche gemäß der ISO 9001 zertifizierten SOP aufgearbeitet wurden.....	106
Tabelle 14: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=96$).....	111

Tabelle 15: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-PFS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=98$).....	113
Tabelle 16: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem PFI (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=98$).....	114
Tabelle 17: A) Vierfeldertafel mit prädiktivem Grenzwert (14,93% mRA) und dem Ereignis des tumorbedingten Todes innerhalb von 60 Monaten ($n=99$); B) Testgüte des PDOC Sphäroidmodells zur Vorhersage des tumorbedingten Todes in 60 Monaten.....	115
Tabelle 18: Klinisch-pathologische Variablengruppen und deren Testgüte bei der Vorhersage des tumorbedingten Todes in 60 Monaten von 99 Studienpatientinnen	117
Tabelle 19: Assoziation der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Grenzwert von 14,93% mRA als dichotome Variable mittels exaktem Fisher-Test.....	118
Tabelle 20: Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel	127
Tabelle 21: Ergebnisse der in-vitro Testung von 28 Patientinnen, bei denen insgesamt 39 besser wirksame Substanzen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert wurden.....	129
Tabelle 22: Ergebnisse der in-vitro Testung von 29 Patientinnen mit insgesamt 61 zusätzlichen Therapiealternativen zu Carboplatin/Paclitaxel	132
Tabelle 23: Deskriptive Parameter der metabolischen Restaktivität der sechs getesteten Substanz (-kombinationen)	140
Tabelle 24: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung der zwölf Chemo-resistenten Patientinnen mit einer mRA $> 50\%$ aller getesteten Therapeutika; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=96$).....	143
Tabelle 25: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung von acht Patientinnen, welche mindestens 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben und bei denen Paclitaxel im PDOC Sphäroidmodell stimulierte; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=96$); C) Auflistung aller Patientinnen, bei denen eine oder mehrere Substanzen eine Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität im PDOC Sphäroidmodell bewirkten	147
Tabelle 26: Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=96$).....	150

Tabelle 27: Besser wirksame und äquieffektive Therapieoptionen von 31 bzw. 19 Patientinnen in Relation zur klinisch erhaltenen Erstlinientherapie.....	150
Tabelle 28: Überlebensdaten und Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung mit besseren oder äquieffektiven Therapieoptionen bzw. zusätzlichen –alternativen zu Carboplatin/Paclitaxel von 17 Patientinnen mit non-HGSOC.....	153
Tabelle 29: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung von sieben Patientinnen, welche mindestens 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin bzw. Carboplatin/Gemcitabin anstelle von Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=96$).....	155
Tabelle 30: Vergleich des Spheroid-Kollektivs mit sechs multizentrischen Therapiestudien zum primären Ovarialkarzinom hinsichtlich des Studiendesigns, der Endpunkte, der Nachsorge und der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen.....	161
Tabelle 31: Vergleich des PDOC Sphäroidmodells mit zwei weiteren in prospektiven Studien untersuchten 3D-Technologien beim primären Ovarialkarzinom hinsichtlich der Studiencharakteristika, der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen und der Ergebnisse.....	178
Tabelle 32: Vergleich des PDOC Sphäroidmodells mit weiteren 3D-Technologien beim primären Ovarialkarzinom hinsichtlich der Studiencharakteristika, der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen und der Ergebnisse	181
Tabelle 33: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 58 Patientinnen, deren klinisch erhaltene Erstlinientherapie bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität die beste aller in-vitro getesteten Therapieoptionen war, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs	193
Tabelle 34: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 31 Patientinnen, deren klinisch erhaltene Erstlinientherapie bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität nicht die beste aller in-vitro getesteten Therapieoptionen war, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs	195
Tabelle 35: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von zwölf als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs.....	197
Tabelle 36: Ergebnisse der in-vitro-Testung von vier als Platin-resistent klassifizierten Patientinnen (sie wurden im PDOC Sphäroidmodell zwar als Chemo-sensitiv klassifiziert, allerdings ergaben alle Platin-basierten Therapien mRA $>50\%$; Platin-freie Wirkstoffe hingegen erzielten mRA $\leq 50\%$, weswegen sie als Platin-resistent und nicht als Chemo-resistent klassifiziert wurden).....	198
Tabelle 37: In-vitro Ansprechen Platin-basierter Kombinations- und Monotherapien in Relation zum Therapieansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel bei 101 Studienpatientinnen sowie Ergebnisse des statistischen Vergleichs des Kruskal-Wallis-Tests	204

Tabelle 38: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 23 Patientinnen, bei denen in-vitro mindestens ein Wirkstoff stimulierte, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs	205
Tabelle 39: Signifikante Ergebnisse der Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität der klinischen Erstlinientherapie als metrische Variable	210

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ABC	ATP-binding cassette, deutsch: ATP-bindende Kassette
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AKT	protein kinase B
ALDH	Aldehyddehydrogenase
ARID1A	AT-rich interaction domain 1A
ASCO	American Society of Clinical Oncology, deutsch: Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve, deutsch: Fläche unter der Kurve
B/Bev	Bevacizumab
BMI	Body-Mass-Index, deutsch: Körpermassenzahl
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase
BRCA	breast cancer gene, deutsch: Brustkrebsgen
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
C	Carboplatin
CA-125 (U/ml)	Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)
ca.	circa, deutsch: etwa
CCNE1	Cyclin E1
CD	Cluster of Differentiation, deutsch: Oberflächenmerkmal
CE	conformité européenne, deutsch: Europäische Konformität
CHEK/Chk	Checkpoint-Kinase
circRNA	circular RNA, deutsch: zirkuläre RNA
Cis	Cisplatin
cm	Zentimeter
c/pM	Fehlen (=0) bzw. Vorhandensein (=1) von Metastasen (klinisch (c) oder pathologisch (p) diagnostiziert)
cps	counts per second, deutsch: Zählimpulse pro Sekunde
CPTAC	clinical proteomic tumor analysis consortium, deutsch: Konsortium für klinisch-proteomische Tumoranalyse
CRF	Case Report Form, deutsch: Fallberichtsformular
CSC	cancer stem cell, deutsch: Krebsstammzelle
CSRA	chemotherapy sensitivity and resistance assay, deutsch: Chemo-Sensitivitäts- und -Resistenz-Test
CTR	chemotherapy resistance test, deutsch: Chemotherapie-Resistenz-Test
CTX, Chemo	Chemotherapie
CXCL11	keratinocytes-derived chemokine 11
CYP	Cytochrom P
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	desoxyribonucleic acid, deutsch: Desoxyribonukleinsäure
Doce	Docetaxel
Doxo	Doxorubicin
ECM	extracellular matrix, deutsch: extrazelluläre Matrix
EDR-Assay	extreme drug resistance assay
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
EOC	epithelial ovarian cancer, deutsch: epitheliales Ovarialkarzinom
EphB4	Ephrin type-B receptor 4
et al.	et alia, deutsch: und andere
etc.	et cetera, deutsch: und die übrigen
ER	extreme resistant, deutsch: extrem resistent
ER	estrogen receptor, deutsch: Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology, deutsch: Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie
ET	Erhaltungstherapie
EU	Europäische Union
evtl.	eventuell

F.A.	fehlende Angabe
FANCI/-L	fanconi anemia complementation group I/L
FDA	Food and Drug Administration, deutsch: Lebens- und Arzneimittelbehörde
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, deutsch: Internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe
G	Grading (1-3), deutsch: Tumordifferenzierungsgrad
G	Gemcitabin
GCIG	Gynecological Cancer Intergroup, deutsch: Intergruppe für gynäkologische Krebserkrankungen
GCP	Good Clinical Practice, deutsch: Gute klinische Praxis
GEMM	genetically engineered mouse model, deutsch: gentechnisch verändertes Mausmodell
ggf.	gegebenenfalls
h	hora, deutsch: Stunde
HDRA	Histoculture Drug Response Assay
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, deutsch: menschlicher epidermaler Wachstumsfaktor 2
HGSOC	high-grade serous ovarian cancer, deutsch: schlecht differenziertes seröses Ovarialkarzinom
HR	Hazardrate, deutsch: Risikorate
HR	homologe Rekombination
humPDX	humanized patient-derived xenograft, deutsch: humanisiertes Patienten-spezifisches Xenograft
IBM	International Business Machines
ICI	Immunecheckpoint-Inhibitor
ID-Nummer	Identifikationsnummer
Ig	Immunglobulin
insg.	insgesamt
IQR	interquartile range, deutsch: Interquartilbereich
IT	Informationstechnologie
IVD	In-Vitro-Diagnostikum
IVDD	In-Vitro-Diagnostic Medical Device Directive, deutsch: Richtlinie über in-vitro diagnostische Medizinprodukte
IVDR	In-Vitro Diagnostic Device Regulation, deutsch: Verordnung über In-vitro-Diagnostika
IZB	Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie
JAK	janus kinase
KELIM	CA-125 ELIMination rate constant K
kg	Kilogramm
KK	Kontrollkollektiv
KRAS	Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue
Leitl.	Leitlinie
LGSOC	low-grade serous ovarian cancer, deutsch: gut differenziertes seröses Ovarialkarzinom
lncRNA	long non-coding RNA, deutsch: lange nicht-kodierende RNA
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LSK	Laparoskopie
Mann-W-U	Mann-Whitney-U-Test
MCTS	multicellular tumor spheroid, deutsch: multizelluläres Tumorsphäroid
MDR	multi drug resistance, deutsch: Resistenz gegenüber mehreren Arzneimitteln
med.	medikamentös
mg	Milligramm
MiCK-Assay	Microculture-Kinetic Assay
mind.	mindestens
miRNA	microRNA
MMEJ	microhomology-mediated end joining
MMM	Maligner Müllerscher Mischtumour
Mon.	Monate
MR	medium resistant, deutsch: intermediär resistent
mRA	metabolische Restaktivität
mRT	makroskopischer Residualtumour
MS	Massenspektrometrie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
mTOR	mammalian target of rapamycin
MTT-Assay	Methylthiazol-Tetrazolium Assay

m ²	Quadratmeter
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network, deutsch: National-umfassendes Krebsnetzwerk
ncRNA	non-coding RNA, deutsch: nicht-kodierende RNA
neg.	negativ
(neo-) adj./-adjuv.	(neo-) adjuvant
NGS	next generation sequencing
NF1	neurofibromatosis type 1
NF-κB	nuclear factor kappa B
NPW	negativ prädiktiver Wert
Nr.	Nummer
OCSC	ovarian cancer stem cells, deutsch: ovarielle Krebsstammzellen
o.g.	oben genannt
OMS	organotypic multicellular spheroid, deutsch: organotypisches multizelluläres Sphäroid
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	overall survival, deutsch: Gesamtüberleben
P	Paclitaxel
p	probabilitas (p-Wert)
PALB2	partner and localizer of BRCA
pall.	palliativ
PARP	Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase
PARPi	Hemmer der PARP
Pat.	Patientin
PCR	polymerase chain reaction, deutsch: Polymerase-Kettenreaktion
PD-1	programmed cell death protein 1
PDE	patient-derived explant
PDO	patient-derived organoid
PDOC Sphäroidmodell	patient-derived ovarian cancer Sphäroidmodell
PDX	patient-derived xenografts
Perit.	Peritoneum
PFI	Platin-freies Intervall
PFS	progression-free survival, deutsch: Progress-freies Überleben (=Progressintervall 1)
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PLD	pegyliertes liposomales Doxorubicin
PD-L1	programmed cell death ligand 1
pN	Nodus, deutsch: Knoten (Fehlen (=0) bzw. Vorhandensein (=1) von regionären Lymphknotenmetastasen), pathologisch diagnostiziert
pos.	positiv
PPC	peak plasma concentration, deutsch: maximale Plasmakonzentration
PPW	positiv prädiktiver Wert
PR	progesterone receptor, deutsch: Progesteron-Rezeptor
prim.	primär
PRO	patient-reported outcomes
pT	Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), pathologisch eingestuft
PTEN	phosphatase and tensin homolog
R	resistant, deutsch: resistent
RB1	retinoblastoma susceptibility gene 1
RCT	randomized controlled trial, deutsch: randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors, Deutsch: Bewertungskriterien zum Ansprechen in soliden Tumoren
Red.	Reduktion
RKI	Robert Koch Institut
ROC	receiver operating characteristic
RNA	ribonucleic acid, deutsch: Ribonukleinsäure
RT-qPCR	real-time quantitative PCR, deutsch: quantitative Echtzeit-PCR
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results, deutsch: Überwachung, Epidemiologie und Endergebnisse
Sens.	Sensitivität
SK	Studien-/SpheroID-Kollektiv

SOP	standard operating procedure, deutsch: Standardvorgehensweise
Spez.	Spezifität
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SR	slight resistance, deutsch: geringe Resistenz
SS	sensitive
STAT	signal transducers and activators of transcription
STIC	serous tubal intraepithelial carcinoma, deutsch: seröses tubares intraepitheliales Karzinom
STROBE	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology, deutsch: Stärkung der Berichterstattung von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie
Tab.	Tabelle
TAL	Tumor-assoziierte Lymphozyten
TAM	Tumor-assoziierte Makrophagen
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TDS	tissue-derived tumor spheres, deutsch: aus Gewebe generierte sog. Tumorspheres
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten
T(I)ME	tumor (immune) microenvironment, deutsch: (immunologische) Tumormikroumgebung
TNF	Tumornekrosefaktor
Topo	Topotecan
TP53	tumor protein p53
Treo	Treosulfan
TSIC	time from surgery to initiation of chemotherapy, deutsch: Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie
TU	Technische Universität
TÜV	Technischer Überwachungsverein
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom, deutsch: Vereinigtes Königreich
µm	Mikrometer
USA	United States of America, deutsch: Vereinigte Staaten von Amerika
v.a.	vor allem
VEGF (-R)	Vascular Endothelial Growth Factor (-Rezeptor), deutsch: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (-Rezeptor)
Vino	Vinorelbin
WES	whole exome sequencing
WGS	whole genome sequencing
Wnt	wingless-related integration
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Klinische Ausgangssituation beim primären Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

1.1.1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das primäre epitheliale Ovarialkarzinom ist in Deutschland nach dem Mamma- und Uteruskarzinom die dritthäufigste gynäkologische Krebserkrankung, an der 2020 7.180 Patientinnen neu erkrankten, wobei im selben Jahr 5.265 Patientinnen an dieser Erkrankung verstarben (1). Etwa 50% der gynäkologischen Sterbefälle sind trotz multimodalem Therapieansatz des primären Ovarialkarzinoms auf diese Entität zurückzuführen (2). Hinsichtlich der Erkrankungszahlen gibt es geografische Unterschiede, wobei in Zentral-, Nord- und Osteuropa die Inzidenzraten höher sind als in Nordamerika, Westeuropa und Australien, während große Teile Afrikas und Asiens Inzidenzraten unter dem globalen Durchschnitt aufweisen (3). In den vergangenen Jahrzehnten lassen sich in den meisten Populationen stabile und teilweise sinkende Inzidenzraten feststellen. Die Mortalitätsraten hingegen nehmen im Vergleich zur Inzidenz weniger stark ab, was u.a. an dem späten Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt, wobei dann meist bereits ein fortgeschrittenes und prognostisch ungünstiges Tumorstadium vorliegt (4) (5) (6).

Trotz Bemühungen um Fortschritte in der operativen und systemischen Therapie in den vergangenen Jahren weisen diese Patientinnen nach wie vor eine schlechte Überlebensprognose auf. Das relative 5-Jahres-Überleben lag in Deutschland in den Jahren 2017 und 2018 gemäß dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) bei 42% (6). Auch in einer global angelegten epidemiologischen Studie konnte für Deutschland zwischen den Jahren 2000 bis 2014 mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 40,6% und 41,2% keine eindeutige Verringerung der Mortalitätsrate erfasst werden. Somit liegt Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, welche zwischen 2010 und 2014 relative 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 28,0% für Malta und 46,5% für Schweden ergaben, etwas über dem Durchschnitt (7). Diese Ergebnisse zum Überleben verdeutlichen die Relevanz und Dringlichkeit von Verbesserungen in der Diagnostik und Behandlung des primären Ovarialkarzinoms.

Die in den deutschen S3-Leitlinien genannten Empfehlungen zu Operation und Erstlinientherapie haben sich in den Jahren 2013 bis 2022 nur marginal verändert. Auf

eine primäre zytoreduktive Operation massiven Ausmaßen mit dem Ziel, komplette makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, soll eine adjuvante duale Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel folgen, welche im fortgeschrittenen Stadium parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie durch den Angiogenesehemmer Bevacizumab ergänzt werden kann. Während Bevacizumab bei allen Patientinnen im Stadium FIGO III und IV, wenn zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie eingesetzt, mit einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) assoziiert ist, so gilt dies für das Gesamtüberleben (OS) nur für Patientinnen mit hoher Tumorlast, im Stadium FIGO IV oder mit high-grade serösem (HGSOC) Subtyp (8) (9) (10) (11).

Die einzige Ergänzung zur Erstlinientherapie, die im genannten Zeitraum in der Ausgabe der S3-Leitlinien im Jahr 2020 vorgenommen wurde, ist die Möglichkeit der Gabe des Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase-Hemmers (PARPi) Olaparib als Erhaltungstherapie. Hiervon profitieren Patientinnen, welche bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation auch ein als high-grade klassifiziertes Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III/IV aufweisen und auf die Platin-basierte Erstlinientherapie ansprechen, indem sie signifikant geringere Progressraten und signifikant längeres PFS als Patientinnen ohne Olaparib aufweisen. In der Ausgabe von 2021 wurde schließlich der PARP-Inhibitor Niraparib für Patientinnen mit denselben Voraussetzungen empfohlen, wobei die signifikanten Auswirkungen auf das Überleben unabhängig vom Vorliegen einer BRCA-Mutation sind. Sofern HR-Defizienz (homologe Rekombination) vorliegt, sind die Effekte auf das Überleben jedoch auf einem signifikanten Niveau noch deutlicher ausgeprägt (11-13).

Abschließend gilt hinsichtlich der zytostatischen Erstlinientherapie somit weiterhin die Empfehlung, alle Patientinnen in den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIB bis IV adjuvant nach dem operativen Haupteingriff alle drei Wochen mit insgesamt sechs Zyklen mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m² alle drei Stunden) intravenös zu behandeln. Trotz dieser umfassenden Therapiemaßnahmen erleiden insgesamt etwa 80% im Erkrankungsverlauf ein Tumorrezidiv (14-16).

Im Rahmen dieser Arbeit werden neben Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinien auch Angaben zu Inhalten des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) der USA sowie der europäischen ESMO (European Society for Medical Oncology) gemacht. Bei Unverträglichkeit der Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel ist

laut ESMO 2023 die alternative Behandlung mit Carboplatin/Docetaxel oder Carboplatin/PLD empfohlen (17). Auch die NCCN bietet im Vergleich zu den S3-Leitlinien zahlreiche therapeutische Alternativen zu Carboplatin/Paclitaxel (18). Dabei können in der Erstlinie je nach Subtyp innerhalb der EOC, welche im Kapitel 1.1.2.4 vorgestellt werden, und je nach FIGO-Stadium weitere Wirkstoff (-kombinationen) wie Carboplatin/Docetaxel, Cisplatin/Paclitaxel, Carboplatin/PLD, 5-Fluoruracil/Leucovorin/Oxaliplatin, Capecitabin/Oxaliplatin oder eine Hormontherapie mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan oder Tamoxifen verabreicht werden. Auch für Maligne Müller'sche Mischtumore bestehen in Form von Carboplatin/Ifosfamid, Cisplatin/Ifosfamid oder Paclitaxel/Ifosfamid Behandlungsalternativen zu Carboplatin/Paclitaxel. Diese Optionen unterstreichen das breite Therapieangebot, welches speziell durch das NCCN den Betroffenen mit primärem Ovarialkarzinom ausgesprochen wird.

1.1.2 Klinische und pathologische Faktoren zur Prognose des Überlebens

Es ist möglich, anhand diverser etablierter unabhängiger klinischer und tumorbiologischer Prognosefaktoren bereits in der Ausgangssituation die Überlebenseaussichten von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom abzuschätzen. Ein prognostischer Biomarker ermöglicht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, ausgehend von einer medizinischen Kondition wie zum Beispiel im Falle einer Erkrankung ein klinisches Ereignis zu erreichen (19) (20). Somit führt bei einem prognostischen Biomarker beim primären Ovarialkarzinom das Vorliegen einer konkreten Eigenschaft zu kürzerem Überleben der Patientin. In den deutschen S3-Leitlinien werden seit 2013 diverse auf Studienergebnissen basierende prognostische Faktoren genannt, welche mit einem verkürzten Überleben assoziiert sind (21) (22) (23) (13) (12) (11). Diese fünf Variablen werden im Kapitel 4.2.1.2c in einer multivariaten COX-Regressionsanalyse betrachtet, wobei auch das Testergebnis des PDOC Sphäroidmodells zu diesen klinisch-pathologischen Faktoren in Relation gesetzt wird (siehe Kapitel 4.3.4.1).

1.1.2.1 Makroskopischer Tumorrest

Das Verbleiben von makroskopischem Tumorrest ist innerhalb der fortgeschrittenen Ovarialkarzinome in den Stadien FIGO IIB bis IV mit einem signifikant reduzierten

PFS und OS assoziiert wie in mehreren großen Studienkollektiven gezeigt werden konnte (24) (25) (26). Beispielhaft ist dabei die weiterführende Analyse von drei Phase 3-Studien der AGO-OVAR aus dem Jahr 2009: das mediane Überleben von Patientinnen mit Residualtumor, welcher mehr als einen Zentimeter misst, ist mit 30 Monaten gegenüber 36 Monaten bei Patientinnen mit maximal 1cm messendem Resttumor sowie gegenüber 99 Monaten bei den komplett tumorfrei Operierten signifikant verkürzt (26). Diese Variable gilt nach mehreren Analysen somit als aussagekräftigster, unabhängiger Prognosefaktor für ein signifikant kürzeres Überleben (27).

1.1.2.2 FIGO-Stadium

Des Weiteren haben Patientinnen in den Stadien FIGO III und IV, bei denen auch außerhalb des kleinen Beckens Tumormanifestationen vorhanden sind, eine eingeschränkte Überlebensprognose. Bei ca. 75% aller Betroffenen wird die Erkrankung erst in diesen fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (6). Dies ist neben der späten und unspezifischen klinischen Manifestation dieser Erkrankung auch auf den Mangel an geeigneten und prognoseverbessernden Früherkennungsprogrammen zurückzuführen, welche sogar für Risikogruppen nicht empfohlen ist (11) (28) (29). Während die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2018 über alle Stadien bei 42% lag, betrug sie bei Patientinnen im Stadium FIGO III 39% und im Stadium FIGO IV lediglich 20% (6). Gemäß der Explorativanalyse der drei prospektiven randomisierten kontrollierten Studien (RCT) AGO-OVAR 3, 5 und 7 von du Bois et al. liegen medianes OS und PFS bei Patientinnen mit primärem epithelialen Ovarialkarzinom (EOC) in den Stadien FIGO IIB und IV bei 44,1 Monaten und 18,2 Monaten (26).

1.1.2.3 Alter bei Erstdiagnose

Mehr als die Hälfte der Patientinnen ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits älter als 65 Jahre, was u.a. aufgrund einer höheren Rate an Therapieinkohärenzen ebenfalls zu einer eingeschränkten Überlebensprognose gegenüber jüngeren Patientinnen führt (30) (31). Die in den S3-Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie in der Erstlinie gilt jedoch ohne Einschränkung für Patientinnen aller Altersgruppen (21) (11).

In einer retrospektiven Studie mit 1759 Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren zeigte sich, dass lediglich 53% des Kollektivs eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und hierunter ein signifikant längeres OS aufwiesen, welches am längsten bei Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel war (32). Auch Trillsch et al. zeigten 2013, dass Patientinnen mit ≥ 70 Jahren signifikant seltener die optimale operative und systemische Behandlung erhielten und auch der Anteil an Carboplatin-Monotherapien mit 21,3% gegenüber 2,2% signifikant höher war als beim jüngeren Vergleichskollektiv (33). Dies war jeweils mit signifikant verkürztem OS und PFS assoziiert, wobei sich in der multivariaten Analyse das Alter beim PFS im Gegensatz zum OS nicht als unabhängiger prognostischer Faktor herausstellte (33).

Neben Komorbiditäten, welche auch die individuelle Verträglichkeit der Therapie beeinflussen, haben auch ein geringes Maß an sozialer Unterstützung sowie Bedenken seitens der Prüfarzte eine geringere Rate an Leitlinien-gerechter medikamentöser Therapiedurchführung im älteren Patientenkollektiv zur Folge (31) (34) (35). Auch die Einnahme von Dauermedikation führt häufig zu höheren Toxizitätsraten bei systemischer Chemotherapie verbunden mit konsekutiver Dosis- oder Zyklusreduktion sowie einer Terminverschiebung im Sinne von Intervallspreizungen (36) (37). Hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile gibt es innerhalb der Gruppe der Platin-basierten Substanzen sowie der Taxane Unterschiede, wobei darauf im Kapitel 5.6.4.4 näher eingegangen wird.

1.1.2.4 Histologischer Subtyp und Grading

Daneben unterscheidet sich die Überlebensrate auch zwischen verschiedenen histologischen Subtypen sowie zwischen verschiedenen differenzierten Tumoren im Sinne von Grading-Stufen innerhalb der EOC. Gemäß dem ZfKD des RKI waren in den Jahren 2013/2014 in Deutschland innerhalb der malignen Tumoren von Ovar, Tube und Peritoneum insgesamt 68,9% den rein epithelialen Subtypen des serösen, endometrioiden, muzinösen oder klarzelligen Karzinoms zuzuordnen (2). Hierbei sind innerhalb der serösen EOC die als high-grade von den als low-grade klassifizierten Karzinomen zu unterscheiden (11). Diese fünf genannten Subtypen unterscheiden sich zwar in molekulargenetischen Profilen, in der Überlebensprognose und auch in ihren Ansprechraten auf die zytostatische Therapie, und werden dennoch identisch behandelt (38) (39). Somit sind histologische Subgruppen auch als

prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie in der Ausgangssituation anzusehen (40). Prädiktive Biomarker sind definiert als Parameter, bei denen sich der Effekt einer Behandlung zwischen Biomarker-positiven und -negativen Patientinnen unterscheidet. Dadurch ist es möglich, zwischen Patientinnen mit gutem gegenüber Patientinnen mit schlechtem Ansprechen auf eine bestimmte Therapie zu differenzieren (20) (19).

Mit mehr als 70% ist der häufigste aller Subtypen gemessen an Histologie und Grading der des HGSOC. Er zeichnet sich aus durch hohe Proliferationsraten, ein hohes Maß an chromosomaler Instabilität aufgrund in nahezu 50% der Fälle vorliegender defekter Mechanismen der homologen Rekombination zur DNA-Reparatur sowie durch eine Mutation des Tumorsuppressorgens TP53. Er ist auch derjenige Subtyp, welcher am häufigsten bei Frauen mit BRCA-Mutationen vorliegt. Durch eine Amplifikation von CCNE1 wird zudem erworbene Chemo-Resistenz im Therapieverlauf begünstigt. Bei Vorliegen eines HGSOC kommt es vor diesem Hintergrund trotz vergleichsweise hohen Ansprechraten auf die Chemotherapie im Vergleich zu den anderen Subtypen zu aggressiverem und schnellerem Tumorwachstum, was auch die schlechte Überlebensprognose mit einem medianen OS von 40,7 Monaten erklärt (41) (40) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (11).

Folgende Ergebnisse, welche für alle fünf Subtypen berichtet werden, beziehen sich auf eine umfängliche Auswertung der Statistik des Programms für Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) aus den Jahren 2004 bis 2014. Hierbei wiesen Patientinnen mit HGSOC in den Stadien FIGO IC bis IIC eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 67,7% im Vergleich zu Patientinnen in den Stadien FIGO IIIA bis IV mit 32,1% auf (29).

Deutlich seltener mit ca. 5% innerhalb der EOC und ebenfalls mit seröser Histologie werden als low-grade klassifizierte Karzinome (LGSOC) diagnostiziert, welche durchschnittlich bei etwas jüngerem Patientinnenkollektiv vorliegen. Sie werden von genannten HGSOC separat und als eigenständiger Subtyp betrachtet. Dieser Subtyp zeichnet sich in etwa 50% durch das Vorliegen von somatischen BRAF- oder KRAS-Mutationen aus und weist schlechtere Ansprechraten auf die zytostatische Therapie auf als das HGSOC. Gemäß SEER-Statistik liegen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten des LGSOC in genannten Stadien bei 82,7% und 54,2%, wobei das mediane OS gemäß Gockley et al. bei 90,8 Monaten liegt. Sie entstehen nicht wie der Großteil der HGSOC aus serös tubaren intraepithelialen Karzinomen (STIC), sondern gehen primär vom Ovar aus (29) (11) (48) (46) (38) (49) (47) (41).

Neben dem häufigsten Subtyp des serösen Karzinoms wird bei ca. 10% der EOC der endometrioiden Histologietyp festgestellt, wobei die Erkrankung häufig bereits im Frühstadium erkannt wird und somit die verhältnismäßig günstige Überlebensprognose begründet. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in den FIGO-Stadien IC bis IIC und IIIA bis IV liegen gemäß SEER bei 83,9% und 44,7%. Ebenso wie klarzellige weisen endometrioiden Karzinome am häufigsten Mutationen in PIK3CA, ARID1A und PTEN auf, wobei high-grade endometrioiden Karzinome auch Ähnlichkeiten mit HGSOE zugeschrieben werden (40) (44) (41) (29) (11) (48).

Auch klarzellige Karzinome kommen innerhalb der EOC in ca. 10% vor. Sie werden immer als high-grade klassifiziert, wobei bei diesem Subtyp ebenso wie bei endometrioiden Karzinomen häufig eine Diagnose bereits im Frühstadium der Erkrankung gelingt und die anfangs günstige Überlebensprognose begründet. Als Risikofaktor für diesen Subtyp wird Endometriose angenommen, wobei die Pathogenese noch nicht allumfassend verstanden ist. Bei etwa 50% liegen Mutationen in ARID1A vor, ebenso wie Veränderungen von PIK3CA und PTEN in 33 bis 37% der Fälle. Hingegen kommt es durch die geringe Ansprechrate auf die Platin-basierte Chemotherapie in der fortgeschrittenen Erkrankung zu deutlich schlechteren 5-Jahres-Überlebensraten. Diese liegen in zuvor genannten FIGO-Stadien bei 69,0% und 22,3% (29) (11) (41) (44) (40) (48).

Als muzinöse Ovarialkarzinome, welche mit ca. 3% den seltensten Subtyp innerhalb der EOC ausmachen, gelten nur jene mit Epithel ausschließlich vom gastralen oder intestinalen Typ. Innerhalb der muzinösen Karzinome müssen jene mit expansilem von jenen mit infiltrativem Tumorwachstum differenziert werden, wobei speziell bei zweiteren eine metastatische Infiltration beispielsweise durch ein Karzinom des Gastrointestinaltrakts ausgeschlossen werden muss. Sie treten häufiger bei jüngeren Patientinnen auf und werden gemäß Ricci et al. in 83% der Fälle bereits im Stadium FIGO I diagnostiziert. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in den Stadien FIGO IC bis IIC und IIIA bis IV liegen bei 69,5% und 13,9%. Bei über 50% der muzinösen Ovarialkarzinome wird eine KRAS-Mutation nachgewiesen, wobei speziell diese Tumore einen häufig mehr als 15 cm umfassenden Durchmesser aufweisen. Auch liegt bei ca. einem Fünftel eine HER2-Amplifikation vor. Ebenso wie LGSOE und klarzellige Ovarialkarzinome weisen sie geringe Ansprechraten auf die Platin-basierte Chemotherapie auf (11) (41) (29) (50) (51) (52).

Beim Malignen Müllerschen Mischtumor (MMM; Synonym: Karzinosarkom), welcher anhand von vier Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie ebenfalls im Verlauf dargelegt wird, handelt es sich um einen seltenen und aggressiven biphasischen Tumor, da neben epithelialen Anteilen auch mesenchymale Komponenten enthalten sind. Er gilt als hoch maligne und weist im Vergleich zu rein epithelialen Ovarialkarzinomen eine deutlich eingeschränkte Überlebensprognose mit einem medianen OS von weniger als 24 Monaten auf. Auch das Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie ist deutlich schlechter verglichen zu serösen Ovarialkarzinomen, was sich bei Rauh-Hain et al. auch in signifikant verkürztem PFS und OS abbildete. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in den Stadien FIGO IC bis IIC sowie IIIA bis IV betragen bei Patientinnen mit diesem Subtyp gemäß SEER 38,6% und 15,9% und liegen somit am niedrigsten von allen dargelegten Subtypen (11) (29) (53) (54) (55). Auf konkrete Ergebnisse der Spheroid-Studie zu den verschiedenen histologischen Subtypen wird in den Kapiteln 4.4.5.5 und 5.6.4.6 eingegangen.

Neben den verschiedenen Subtyp-spezifischen Unterschieden hinsichtlich des Therapieansprechens und der Überlebensprognose trägt auch die biologische Heterogenität der Ovarialkarzinome zu den schlechten prognostischen Aussichten dieser Tumorentität bei (56) (57) (58). Generell besteht diese nicht nur auf interindividueller Ebene, sondern auch zwischen tumorösen Lokalisation einer Patientin (59) (60) (61).

1.1.2.5 Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie

Zuletzt wird in den deutschen S3-Leitlinien als prognostische Variable für signifikant reduziertes Überleben auch die Abweichung von den Empfehlungen zur operativen und zytostatischen Therapie genannt. Behandlungsinkohärenzen finden aufgrund von Unverträglichkeiten, Komorbiditäten oder einem generell eingeschränkten Gesundheitszustand der individuellen Patientin mit primärem Ovarialkarzinom im klinischen Alltag regelmäßig Anwendung und reduzieren die Überlebensprognose der Betroffenen.

Es gibt nur wenige Studien, welche den Effekt von Therapiemodifikationen zum Beispiel im Sinne von Dosisreduktionen und zeitlichen Verzögerungen von Chemo-Zyklen untersuchen (62) (63). In einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie der Technischen Universität (TU) München lag die Rate an Patientinnen, bei denen die

Erstlinientherapie modifiziert werden musste, bei 44,8% (64). Diese Patientinnen waren signifikant älter und hatten signifikant häufiger postoperativ verbleibenden Residualtumor als jene, bei denen keine Modifikationen der Chemotherapie vorgenommen wurden. Gründe für Modifikationen waren neben psychischen Vorerkrankungen auch physische Komorbiditäten, wobei es zum Beispiel bei vaskulären Vorerkrankungen inklusive arterieller Hypertonie oder stattgehabten Thrombosen oder Embolien signifikant häufiger zu Modifikationen kam. Auch Therapie-bedingte gastrointestinale und hämatotoxische Nebenwirkungen hatten signifikant häufiger Therapieanpassungen zur Folge. Zudem unterschieden sich die Überlebensraten zwischen Patientinnen, welche Modifikationen ihrer Therapie erfahren haben und jenen, welche gemäß den Empfehlungen behandelt werden konnten. Das mediane OS betrug hierbei 39,8 Monate gegenüber 59,5 Monaten, wobei auch das mediane PFS mit 21,0 Monaten gegenüber 40,5 Monaten signifikant verringert war. Auch in einer multivariaten COX-Regressionsanalyse wurde das Vornehmen einer Modifikation der Erstlinie, unabhängig von der genauen Art der Therapieanpassung, als unabhängiger und signifikanter Prognosefaktor für das OS und PFS identifiziert (64).

Die in den S3-Leitlinien empfohlene zytostatische Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel, welche klinisch ca. 95% der Patientinnen initial tatsächlich erhalten, führt nicht bei allen Patientinnen zu einer klinischen Remission (65). 10% bis 15% der Patientinnen mit HGSOE gelten bereits in der Ausgangssituation als Therapie-refraktär, da sie eine intrinsische Resistenz gegen die Platin-basierte Erstlinientherapie aufweisen (66). Bei etwa 75% der HGSOE-Patientinnen, welche trotz anfänglichem Therapieansprechen im Verlauf einen Progress erleiden, entwickelt sich über verschiedene Mechanismen eine sogenannte erworbene Platin-Resistenz (66) (67) (68) (69) (40). Diese Therapieresistenzen, auf welche im Verlauf der Einleitung noch konkreter eingegangen wird, beeinträchtigen die Überlebensprognose der Patientinnen durch ein schnelleres Auftreten eines Tumorrezidivs und führen schließlich zum tumorbedingten Versterben derjenigen, bei welchen sich die einzig empfohlene Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel klinisch nicht als die beste Behandlungsoption erwiesen hat.

Aufgrund dieser komplexen Ausgangslage ist die optimale Behandlung der Patientinnen im Sinne von hoher Effektivität zur Verlängerung des Überlebens bei zugleich klinisch guter Verträglichkeit mit lediglich moderater Beeinträchtigung der Lebensqualität somit bisher auf individuellem Niveau nicht möglich. In diesem Kontext wird deutlich, wie wichtig Informationen über weitere medikamentöse Alternativen zu

Carboplatin/Paclitaxel sind, welche aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums beim individuellen Erkrankungsprofil als effektivere sowie verträglichere Therapie infrage kämen (40).

1.1.3 Aktuelle Erkenntnisse aus Phase III-Studien zu zielgerichteten Therapieoptionen und Immuntherapien beim primären Ovarialkarzinom

Beim primären Ovarialkarzinom leistet die personalisierte Auswahl der medikamentösen Therapiemöglichkeiten im klinischen Setting derzeit lediglich einen geringen Beitrag. Dies liegt daran, dass nahezu keine Biomarker verfügbar sind, welche routinemäßig präklinisch in der Lage sind, die Ansprechrate auf eine Chemotherapie verlässlich zu quantifizieren (70) (40) (71) (72).

Jedoch ist es wie zuvor bereits dargelegt seit 2020 in den S3-Leitlinien empfohlen, bei Vorliegen einer speziellen Patientinnenkonstellation eine zielgerichtete Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib durchzuführen, wobei als BRCA-unabhängige Therapieoption Niraparib genannt wird (13) (12) (73) (11). Die der Behandlungsempfehlung mit Olaparib zugrundeliegende multizentrische, zweifach verblindete und randomisierte Phase III-Studie SOLO-1 zeigte, dass durch eine Olaparib-Erhaltungstherapie das Risiko eines Progresses sowie des tumorbedingten Versterbens um 70% gesenkt und zugleich das PFS signifikant verlängert werden konnten (74). BRCA1 und -2 sind neben zahlreichen weiteren wie PALB2, RAD51C und -D, FANCI, FANCL, CHEK1 und -2 Gene für Mechanismen der DNA-Reparatur (homologous recombination repair = HRR), welche mutiert mit einer hohen Ansprechrate auf Platin-basierte Therapien sowie PARP-Inhibitoren und mit verlängertem Überleben assoziiert sind (75-78). Seit 2019 ist in den deutschen S3-Leitlinien die genetische Paneltestung auf die BRCA1/2-Mutation empfohlen (23) (11). Am Klinikum Harlaching, einem der fünf an der Spheroid-Studie teilnehmenden Prüfzentren, wird beispielsweise der sogenannte MyChoice® CDx von Myriad genetics verwendet, welcher auch in der PAOLA1-Studie Anwendung fand und auch in den deutschen S3-Leitlinien als einziger Test namentlich erwähnt wird (79) (11) (80). Dieser erfasst den HRD-Status von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, wobei dies neben der Testung auf somatische und Keimbahnmutationen von BRCA auch die Erfassung des genomischen Instabilitätsstatus umfasst.

Somit hat zumindest die molekulare Diagnostik auf diese Mutationen, welche mit höheren Ansprechraten auf Platin und PARP-Inhibitoren einhergehen und welche somit als prädiktive Biomarker einzuordnen sind, bereits Einzug in den klinischen Behandlungsalltag gehalten (81).

1.1.3.1 Angiogenese-Inhibitoren

Bevacizumab, ein gegen den vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichteter und somit antiangiogenetisch wirkender humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, gilt als mögliche Ergänzung zur Platin-basierten Kombinationstherapie des fortgeschrittenen primären Ovarialkarzinoms und kann auch im Rahmen einer Erhaltungstherapie in die Behandlung integriert werden. Dies hat wie in zwei Phase III-Studien gezeigt ein bei allen Patientinnen signifikant verlängertes PFS zur Folge, wobei sich das OS nur bei Subgruppen mit hoher Tumorlast, mit dem Stadium FIGO IV oder mit dem Subtyp des HGSOc verlängert zeigte (11) (21) (8) (9) (82) (83) (10). Neben seiner Schlüsselfunktion in der Angiogenese beeinflusst VEGF auch CSC (cancer stem cells) und führt auf verschiedenen Signalwegen auch zur Verminderung von Antitumorimmunität (84) (85). Trotz der belegten Überlebensvorteile beim Einsatz von Bevacizumab in der Primärtherapie mangelt es aktuell noch an verlässlichen prädiktiven, nicht-klinischen Biomarkern, mithilfe derer der individuelle Nutzen dieses Wirkstoffs im Rahmen personalisierter Therapie bereits präklinisch nachgewiesen werden könnte (27) (85) (86).

Neben Bevacizumab wurden in der primären Tumorsituation auch weitere antiangiogenetische Wirkstoffe wie Trebananib auf deren Assoziation mit dem Überleben von Patientinnen untersucht. Hierbei ließ sich 2019 jedoch durch Vergote et al. kein signifikant verlängertes PFS bei Patientinnen im Stadium FIGO III und IV und dem Einsatz von Trebananib additiv zur Chemotherapie sowie als Erhaltungstherapie nachweisen (87). In der Phase-III-Studie AGO-OVAR 16 konnte zwar eine signifikante Verlängerung des PFS für Patientinnen in den Stadien FIGO II bis IV nachgewiesen werden, wenn der Multikinase-Inhibitor Pazopanib als Erhaltungstherapie nach Carboplatin/Paclitaxel verabreicht wurde. Jedoch kam es unter dieser Behandlung nicht zu einer signifikanten Verlängerung des OS (88) (89). Auch für den Multikinase-Hemmer Nintedanib wurde im Rahmen der Studie AGO-OVAR 12 zwar eine

signifikante Verlängerung des PFS, hingegen nicht des OS festgestellt (90). Ergebnisse einer weiteren Phase-III-Studie, welche den Effekt einer auf die Platin-basierte Erstlinientherapie folgenden Erhaltungstherapie mit dem VEGFR-Inhibitor Apatinib und dem PARP-Inhibitor Fluzoparib untersucht, stehen noch aus (91). Somit bleibt es trotz unternommener Anstrengungen, therapeutische Alternativen zu Bevacizumab in der Primärsituation anzubieten, bei dieser solitären antiangiogenetischen Behandlungsoption, welche in den S3-Leitlinien sowie von der ESMO und vom NCCN empfohlen wird (21) (18) (11) (17).

1.1.3.2 Immuntherapeutische Ansätze

Seit 2019 wird in den Leitlinien basierend auf Metaanalysen auch die Möglichkeit zur Vorhersage der Überlebensprognose mittels Genexpressionsprofilen und Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) genannt. Für weitere Erkenntnisse werden hierbei prospektive klinische Studien benötigt, um daraus zukünftig auch therapeutische Konsequenz ableiten zu können (23) (11).

So könnten in Zukunft Oberflächenmoleküle auf TIL und Tumor-assoziierten Lymphozyten (TAL) als Ansatzpunkte im Rahmen zielgerichteter Therapien fungieren und so das Überleben der Patientinnen verbessern (59). Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) interagieren mit Oberflächenproteinen, welche auf Karzinom- und Immunzellen exprimiert werden, und bewirken so eine Tumorabwehrreaktion (92) (93). Speziell Patientinnen mit BRCA-mutierten HGSOE weisen im Vergleich zu HR-intakten Tumoren signifikant mehr TIL sowie höhere Expressionen von PD-1 und PD-L1 auf und gelten als sogenannte hot tumors (94). HGSOE im Allgemeinen können histologisch als sogenannte intermediate tumors bezeichnet werden, wohin gegen die anderen bereits dargelegten Subtypen innerhalb der EOC überwiegend als cold tumors aufgrund der geringeren Ausprägung an TIL-Infiltration gelten (94) (95) (96). Der Ausprägungsgrad an TIL konnte bisher jedoch nicht als verlässlicher Biomarker für das Ansprechen auf Immuntherapien identifiziert werden, was auch für den Mutationsstatus von HRR, Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) und die Mutationslast des individuellen Tumors gilt (95) (94). Somit gilt es weiterhin, prädiktive Biomarker zu identifizieren und zu validieren, um das Ausmaß des Vorteils durch die immuntherapeutische Behandlung für die individuelle Patientin vorhersagen zu können (92) (97).

Immuntherapien werden nicht nur monotherapeutisch auf ihren Effekt untersucht, sondern auch untereinander kombiniert oder in ihrem Zusammenspiel mit Zytostatika sowie Angiogenese- und PARP-Inhibitoren analysiert (96). Beim primären Ovarialkarzinom zählen zu den Immuntherapien die gegen den programmed death ligand-1 (PD-L1) gerichteten Wirkstoffe Atezolizumab und Avelumab (98) (92). Hier mangelt es jedoch, wie in den zwei groß angelegten Phase III-Studien JAVELIN Ovarian 100 und IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 gezeigt wurde, noch an manifesten Erfolgen bei Kombination der systemischen Chemotherapie aus Carboplatin/Paclitaxel mit diesen Immuncheckpoint-Inhibitoren (98) (96) (99) (59). Die Studie JAVELIN Ovarian PARP 100, in welcher der Effekt von parallel zur Erstlinientherapie verabreichtem Avelumab sowie der Erhaltungstherapie von Avelumab und dem PARP-Inhibitor Talazoparib bei Patientinnen in den Stadien FIGO III und IV untersucht werden sollte, wurde im März 2019 abgebrochen (100). Dies erfolgte nicht aus Sicherheitsgründen, sondern aufgrund zu geringen Nutzens für das untersuchte Patientinnenkollektiv, was aus den Studien-internen Zwischenergebnissen sowie Ergebnissen einer ihr vorausgehenden Studie basierte (101).

Derzeit werden im Rahmen verschiedener Phase III-Studien die Auswirkungen von bereits genannten und weiteren Immuntherapien beim primären Ovarialkarzinom untersucht, wobei Ergebnisse jeweils ab dem Jahr 2024 erwartet werden. So ist Gegenstand der ATHENA-COMBO-Studie, den Effekt einer kombinierten Erhaltungstherapie mit dem gegen PD-1 gerichteten Antikörper Nivolumab und dem PARP-Inhibitor Rucaparib nach Platin-basierter Erstlinientherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC zu untersuchen (102). Auch der Effekt der zusätzlich zur Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel erfolgenden Gabe des ebenfalls gegen das programmed cell death protein 1 (PD-1) gerichteten Pembrolizumab gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC ohne BRCA-Mutation wird derzeit in der Studie MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036 betrachtet (103). Im Rahmen der FIRST-Studie wird derzeit der Effekt des gegen PD-1 gerichteten Antikörpers Dostarlimab analysiert, wenn er parallel zur Platin-haltigen Erstlinientherapie sowie als Erhaltungstherapie mit Niraparib verabreicht wird (104). Gegenstand der DUO-O-Studie ist es, die Auswirkung einer parallel zur Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel erfolgenden Behandlung mit Bevacizumab und dem gegen PD-L1 gerichteten Durvalumab gefolgt von diesen Substanzen und um Olaparib ergänzten Erhaltungstherapie sowohl bei BRCA-mutierten als auch Patientinnen mit BRCA-Wildtyp zu betrachten (105).

Vor dem Hintergrund der bereits publizierten, jedoch bisher ernüchternden Ergebnisse und zahlreicher derzeit laufender Phase III-Studien konnten somit entgegen einiger anderer Tumorentitäten bis zu diesem Zeitpunkt beim fortgeschrittenen primären Ovarialkarzinom von der ESMO und den deutschen S3-Leitlinien auch in Form von ICI keine neuen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Trotz zahlreicher Ansätze finden sich in den deutschen S3-Leitlinien somit seit 2013 mit Ausnahme der PARP-Inhibitoren als zusätzliche Therapieoption und dem BRCA-Mutationsstatus als etablierter prädiktiver Biomarker im klinischen Alltag beim oben genannten Patientinnenkollektiv keine inhaltlichen Änderungen der Behandlungsempfehlungen zur systemischen Primärtherapie des primären Ovarialkarzinoms in Form von zielgerichteten oder Immuntherapien. Es bleibt also weiterhin unklar und abzuwarten, ob es mittels Immuntherapien möglich ist, das Überleben von Patientinnen mit primärem EOC zu verlängern (95) (106) (92) (96) (21) (11) (17).

1.2 Ansatzpunkte funktioneller 2D- und 3D-Modelle beim primären Ovarialkarzinom im Rahmen der Präzisionsdiagnostik

Vor dem Hintergrund der prognostisch ungünstigen Ausgangssituation dieser Patientinnen, in der derzeit keine individuell angepasste Behandlungsempfehlung für die Betroffenen ausgesprochen werden kann, entwickelten sich in den vergangenen Jahren zahlreiche Ansätze mit dem Ziel, bereits vor Behandlungsbeginn das Ansprechen auf die jeweilige Therapie vorherzusagen oder eine eventuelle Therapieresistenz zu erkennen. Dies ist unter dem Begriff der Präzisionsdiagnostik zusammenzufassen, wobei es für den Überbegriff der Präzisionsmedizin, welcher häufig synonym zum Begriff der personalisierten Medizin gebraucht wird, keine einheitliche Definition gibt (107) (108). Auch der Rat der EU stellte 2015 fest, dass keine allgemeingültige Definition des Begriffs der personalisierten Medizin gibt, beschreibt jedoch, dass „personalisierte Medizin ein medizinisches Konzept bezeichnet, das anhand der Charakterisierung der Phäno- und Genotypen von Einzelpersonen [...] die optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Person zum richtigen Zeitpunkt ermittelt und/oder die Prädisposition für eine Krankheit bestimmt und/oder rechtzeitig und gezielt die Prävention ermöglicht“ (109).

Im Rahmen dessen gibt es Ansätze, bei denen durch die Analyse tumoröser DNA, RNA oder von Proteinstrukturen Erkenntnisse auf dem Weg zur Identifikation neuer

prädiktiver Biomarker gewonnen werden (57) (110). Einige dieser Ansätze können gemäß Letai et al. auch als statische Diagnostikmodelle bezeichnet werden, da hier eine konkrete Eigenschaft des Tumors betrachtet wird (111) (112). Dem gegenüber stehen funktionelle Diagnostikansätze, die in-vitro in Form von sogenannten Chemosensitivity and Resistance Assays (CSRA) die Wirkung der getesteten Substanzen auf Tumorzellen messen können (57) (111).

1.2.1 Statische Diagnostikmodelle und deskriptive Biomarker

Neben den genannten klinisch-pathologischen Eigenschaften, welche zur Prognose des Überlebens der Patientinnen herangezogen werden können, existieren zahlreiche molekular (-genetisch) basierte, sogenannte statische Diagnostikverfahren. Ziel hierbei ist es, das individuelle Ansprechen auf die systemische Therapie oder das Auftreten von Chemo-Resistenz vorherzusagen, da hohes Therapieansprechen als einer der wichtigsten Prognosefaktoren für ein verbessertes Überleben gilt (113). Angesichts der weiterhin geringen Anzahl an verlässlichen Biomarkern, welche zur individuellen Prädiktion von Chemo-Sensitivität belastbar herangezogen werden können, expandierte das Feld um molekulare Diagnostikverfahren in den vergangenen Jahren deutlich (66) (113) (114). Im Rahmen der multi-omics-Technologien differenziert man hierbei zwischen den sogenannten (epi-) genomics, transcriptomics, metabolomics und proteomics (112).

Durch genomweite Analysen und im Speziellen durch next generation sequencing (NGS) gelang es im Rahmen der sogenannten genomics, neue Erkenntnisse über die Entstehung und Biologie von Tumoren zu gewinnen. Wie im Reviewartikel von Muñoz-Galván et al. zusammengefasst, besteht der Hauptansatz des NGS im whole exome sequencing (WES), bei dem lediglich die kodierenden Bereiche der DNA analysiert werden, um die Tumoren zugrundeliegenden Gene zu identifizieren (115). Nicht-kodierende Regionen, welche jedoch ebenfalls einen regulatorischen Einfluss in der Tumorigenese haben, werden beim WES hingegen nicht berücksichtigt. Dem gegenüber werden mittels whole genome sequencing (WGS) sowohl kodierende als auch nicht-kodierende Genregionen sequenziert und somit auch seltene genetische Auffälligkeiten identifiziert, wobei hierfür jedoch mehr Material sowie finanzielle und bioinformatische Ressourcen erforderlich sind. Mittlerweile spielt die

Detektion genomischer Alterationen mittels NGS in der Präzisionsmedizin eine prominente Rolle. Hierbei finden zunehmend v.a. die mehrere Gene umfassenden Analysen, sogenannte multigene panels, Anwendung (116). Diese sind im Vergleich zur Einzelgenanalyse weniger zeit- und kostenintensiv, in der Lage auch außerhalb hoch-penetranter Genareale pathogene Mutationen festzustellen und weisen zugleich eine hohe Treffsicherheit in der Identifikation diverser Mutationsklassen und genetischer Alterationen auf (117) (116). Auf diese Art ließ sich im Rahmen der TCGA-Studie (The Cancer Genome Atlas) beim HGSOE eine Vielzahl an molekularen Abnormalitäten feststellen wie bspw. TP53-Mutationen oder auf Keimbahn- oder somatischer Ebene verändertes BRCA1/2, auf welche zuvor bereits eingegangen wurde (112) (115).

Wie im o.g. Reviewartikel beschrieben sind neben genomischen Erkenntnissen mittels molekularer Diagnostik auch transkriptomische und epigenomische Informationen ableitbar (115). Das Transkriptom unterscheidet sich abhängig vom Gewebetyp und Erkrankungsstadium (112). Im Rahmen der sogenannten transcriptomics werden RNA-Moleküle von Tumorzellen sequenziert, was sowohl kodierende als auch nicht-kodierende (non-coding RNA = ncRNA) wie microRNAs (miRNA) impliziert. NcRNA werden mittels quantitativer Echtzeit-PCR (real-time quantitative PCR = RT-qPCR) prozessiert und gelten mittlerweile als wichtiger experimenteller Biomarker zur frühzeitigen Diagnostik und um Aussagen zu Therapieansprechen und Überlebensprognose treffen zu können (115) (118) (119) (120). In einem Projekt einer iranischen Arbeitsgruppe konnten mittels künstlicher Intelligenz fünf miRNAs (miR-1914, -203, 135a-2, -149 und -9-1) identifiziert werden, welche mit einem Einfluss auf die epithelial-mesenchymale Transition (EMT), auf CSC sowie auf Chemo-Resistenz einherzugehen scheinen (121). In einer weiteren Studie konnte mittels transkriptomischer Analysen eine CXCL11-Hochregulation in Patientinnen mit HRD identifiziert werden, was zudem als potenzieller neuer Angriffspunkt einer Anti-PD-L1-Therapie einzuordnen ist (122). In einer italienischen Kohortenstudie konnten im Rahmen des sogenannten MiROvarR miRNA-Profiles identifiziert und wiederholt validiert werden, mithilfe derer eine verlässliche Vorhersage von Tumorprogression und PFS von Patientinnen mit EOC getroffen werden konnte (72) (123) (124). Auf diesen Ergebnissen basierend werden weitere Fortschritte in der Etablierung und weiteren Validierung dieses und weiterer miRNA-basierter prognostischer Instrumente unternommen (72) (124). Denn trotz vieler Anstrengungen in der Identifizierung prognostischer molekulargenetischer Signaturen kam es aufgrund mangelnder

einheitlicher Methodik bisher nur bei wenigen zu deren externen Validierung, weswegen bisher auch keiner dieser Ansatzpunkte in den klinischen Alltag integriert werden konnte (72) (125).

Im Rahmen der Epigenetik wird der Stellenwert von DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und posttranslational veränderter Cytosinen untersucht. All diese epigenetischen Veränderungen führen selbst nicht zu einer Veränderung der DNA-Sequenzen, tragen jedoch jeweils individuell zu Wechselwirkungen zwischen Genom und Umwelt bei (126-128). In einigen Studien konnte mittels Genom-weiter Analysen ein Einfluss von Methylierungen diverser Genloci auf die Entstehung von Resistenzen gegenüber Platin-haltigen Zytostatika und Taxanen nachgewiesen werden (129-131). Auch könnten wie 2017 von Widschwendter et al. gezeigt spezielle Muster methylierter DNA zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms beitragen (132) (112).

Daneben ergeben sich auch aus Analysen auf proteomischer und metabolomischer Ebene neue Erkenntnisse über den Einfluss von Biomolekülen auf Biologie und intratumoröse Signaltransduktion (133). Proteine sind als primäre Akteure funktionell in nahezu alle biologischen Prozesse involviert und werden im Rahmen der sogenannten proteomics auf deren Einfluss auf Entstehung und Verlauf der Erkrankung untersucht (112). Hierbei wird überwiegend mittels Massenspektrometrie (MS) eine sensitive und umfassende Analyse des Proteoms gewährleistet, wobei auch Aminosäure- oder Antikörper-basierte Technologien erprobt werden (112). So führte das CPTAC (clinical proteomic tumor analysis consortium) eine MS-basierte Probencharakterisierung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom aus dem zuvor genannten TCGA hinsichtlich proteomischer Eigenschaften durch. Hierbei ließ sich der Einfluss genomischer Veränderungen auf das Proteom abbilden, womit auch hier der potentielle klinische Ausblick in der Vorhersage des klinischen Verlaufs anhand spezieller posttranslationaler Modifikationen besteht (112) (134).

Auch die Analyse kleiner Moleküle, welche als Substrate und Produkte metabolischer Prozesse fungieren, führt im Rahmen der sogenannten metabolomics zu neuen Erkenntnissen in der Regulation biologischer Prozesse und Erkrankungen (112) (135). So zeigten 2015 Ke et al. in einer 448 Plasmaproben umfassenden Studie, dass dysregulierte metabolische Prozesse und metabolische Profile sowohl zur Differenzierung zwischen EOC und benignem Gewebe als auch zur Einordnung in Früh- oder fortgeschrittene Erkrankungsstadien belastbar herangezogen werden können (136) (112). Daneben kamen Bachmayr-Heyda et al. 2017 zu dem Ergebnis, dass niedrige Serumspiegel an Phospholipiden und essentiellen Aminosäuren beim

HGSOC mit einer schlechteren Überlebensprognose korrelieren und mit einem speziellen Tumorphänotyp einhergehen (137) (112). So ist davon auszugehen, dass künftig auch mittels metabolomics ein Fortschritt in der Prognoseverbesserung beim Ovarialkarzinom erzielt werden kann (112).

Um ein komplementäres Verständnis des Einflusses des Genoms auf Proteine und weitere beteiligte Strukturen zu gewinnen, gilt es, verschiedene Ansätze im Sinne einer multi-omic basierten Analyse zu kombinieren (138) (139). Hierbei gilt auch künstliche Intelligenz als potenzielles Mittel in der Integration immenser Datenmengen aus multi-omic Technologien (112). Auch die Einbeziehung radiologischer Daten im Rahmen der molekularen Bildgebung könnte künftig das Feld der Präzisionsmedizin erweitern (120) (140). Daneben verhalten sich auch die oben dargelegten zielgerichteten ICI-Behandlungsansätze im Rahmen der Immuntherapie zunehmend komplementär zu molekulargenetischen Analysen, welche den individuellen immungenetischen Phänotyp bestimmen und anhand dessen eine Indikation zur Immuntherapie gestellt werden kann (141).

Trotz zahlreicher neuer Erkenntnisse und erfolgsversprechenden Ergebnissen der genannten Technologien in der Identifikation neuer aussagekräftiger Biomarker fehlt es bisher an deren klinischen Implementierung (112). Um die statistische Aussagekraft zukünftig zu optimieren, gelten eine genaue Fallzahlermittlung, standardisiertes Vorgehen in Probengewinnung und Aufarbeitung sowie präzises Studiendesign und ausreichende Validierung als Ansatzpunkte auf dem Weg zur weiteren Verbesserung der Präzisionsmedizin in diesem Sektor (112) (115).

Mechanismen von Therapieresistenz und deren Detektion

Während initial die Ansprechraten auf die Therapie bei ca. 75% bis 80% liegen, entwickelt der Großteil der Patientinnen im weiteren Erkrankungsverlauf eine Therapie- bzw. Platin-Resistenz (66). Bisher ist es jedoch nicht möglich, diese Patientinnen bereits vor Therapiebeginn verlässlich zu identifizieren (113).

Multi drug resistance (MDR), welche Resistenz gegenüber Chemotherapeutika und zielgerichteten Substanzen umfasst, wird als primärer Grund für Therapieversagen und dem damit assoziierten geringen Überlebensraten bei Krebserkrankungen betrachtet (142). Sie ist ein komplexes Phänomen, dessen Ursache in diversen Genen und dysregulierten Signaltransduktionswegen begründet liegt (143). In dem 2022

erschienenen Review-Artikel von Ortiz et al. wird zwischen Resistenz gegenüber Platin-haltigen Substanzen, Paclitaxel, PARP-Inhibitoren und Bevacizumab unterschieden (144).

Bei Vorliegen einer Resistenz gegenüber Platin-basierten Therapeutika, welche zur Gruppe der Alkylanzien zählen, muss zwischen einer primären Resistenz, welche sich aufgrund intrinsischer Charakteristika des Tumors im Rahmen der Erstlinientherapie manifestiert, und einer sekundären Resistenz unterschieden werden. Diese tritt im Verlauf auf und gilt somit als erworben, nachdem initial ein Ansprechen auf die Platin-haltige Erstlinientherapie erzielt werden konnte (27) (142). So führen Membran-Transporter zu verringertem Wirkstoffinflux oder vermehrtem -efflux wie Transporter der ABC-Gruppe (144) (145). Daneben bewirken auch defekte DNA-Reparaturmechanismen aufgrund genetischer und epigenetischer Veränderungen von HR-Signalweg-Genen eine Resistenz gegenüber Platin (143). Zudem gilt der Mutationsstatus dieser Gene klinisch wie zuvor bereits dargelegt derzeit als verlässlicher Prädiktor für das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren (143) (146). Außerdem führt wie im Review-Artikel von Guo et al. aufgeführt eine herunterregulierte miR-182 bei Patientinnen mit HGSOc zu Resistenz gegenüber Platin und konsekutiv zu signifikant kürzerem PFS und OS (143) (147). Neben langer, nicht-kodierender RNA (long non-coding RNA = lncRNA) werden auch non-kodierende zirkuläre RNA (circRNA), welche bisher als funktionslose Splicing-Nebenprodukte galten, mit Platin-Sensitivität in einen direkten Zusammenhang gebracht. Zusätzliche epigenetische Veränderungen wie Histon-Deacetylierungen und DNA-Methylierungen gelten ebenfalls als Einflussfaktoren auf Platin-Resistenz (143) (145). In zahlreichen explorativen Studien werden derzeit diese und weitere zu Platin-Resistenz führende Mechanismen erforscht (144).

Neben der Resistenz gegen Platin-basierte Therapeutika liegt häufig auch ein Nichtansprechen von Paclitaxel vor, wobei es hierzu keine genauen Angaben zur Häufigkeit gibt (148) (142) (144). Es wird der Gruppe der Mitosehemmer zugeordnet und führt hierbei über eine Beeinträchtigung der Formation der Mikrotubuli zu einem Mitosestopp und konsekutiv zum zellulären Untergang (142) (149). Es existieren verschiedene Mikrotubuli Subtypen, welche sich jeweils in ihrer Stabilität unterscheiden: je geringer diese bei der vorherrschenden Isoform ist, desto geringer ist der den Zelltod initiierende Effekt des Paclitaxel (144) (150) (151). Wie bei Platin-basierten Substanzen liegt auch Paclitaxel-Resistenz in vermehrtem Wirkstoffefflux aus

den Tumorzellen begründet, der überwiegend über die ATP-abhängige Effluxpumpe P-Glykoprotein vermittelt wird (144) (152).

Weitere Ursachen für allgemeine Chemo-Resistenz beim primären Ovarialkarzinom bestehen im Zusammenspiel von den Tumorstammzellen (ovarian cancer stem cells = OCSC) selbst, exprimierten Onkogenen, EMT, oxidativem Stress sowie immunzellulären Umgebungsreaktionen (68) (143) (145). Mittels genomischer Sequenzierung zeigte sich, dass bei HGSOC die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene NF1, PTEN, RAD51B und RB1 sowie die Amplifikation von CCNE1 einen Beitrag zur erworbenen Chemo-Resistenz leisten (129). Über eine Hochregulation von das Zellüberleben fördernder Signalwege wie TNF/NF κ B kommt es wie 2021 von Patel et al. gezeigt zu einer verminderten pro-apoptotischen Wirkung von Cisplatin und Paclitaxel im Sinne einer Kreuz-Resistenz (153) (144). Auch Fehlregulationen innerhalb diverser Signalwege wie dem JAK/STAT- oder dem PI3K/AKT/mTOR-Pathway in Form von Hyperstimulation oder Inhibition von molekularen Bestandteilen tragen zur Entwicklung von Therapieresistenz oder dem Versagen von zielgerichteten Immuntherapien bei (154). Wie im Reviewartikel von Norouzi-Barough et al. aufgeführt kommt es durch überexprimierte Enzyme wie jenen aus der CYP-Familie (Cytochrom P) zu veränderter Metabolisierung der Wirkstoffe mit Reduktion deren zytotoxischer Effekte (145). Zusätzlich führen Veränderungen der intrazellulären Metabolisierung von Glucose, Lipiden und Aminosäuren zur Entwicklung von Resistenzen. Durch chromosomale Veränderungen, genomische Amplifikationen und Punktmutationen ändert sich zudem die Struktur medikamentöser Angriffspunkte, was ebenfalls zur Resistenzentwicklung beiträgt, und es kommt zur Dysfunktion des programmierten Zelltods. Die durch diese und weitere Mechanismen entstehende genomische Instabilität führt dazu, dass Tumorzellen sich an die durch die Zytostatika entstandenen DNA-Schäden adaptieren und nicht wie beabsichtigt zugrunde gehen (110). Besonders bei Chemo-resistenten Patientinnen ist es wichtig, mittels Zusammenführung klinischer, pathologischer und molekularer Informationen neue Profile zu identifizieren, welche als Angriffspunkt für neue zielgerichtete Substanzen und Chemotherapeutika dienen könnten (142) (113) (155).

Neben Resistenzen gegenüber den beiden genannten Zytostatika-Klassen kommt es beim Ovarialkarzinom bei ca. 40% bis 70% auch zu Nichtansprechen der in der Primärsituation als Ergänzungs- oder Erhaltungstherapie einsetzbaren PARP-Inhibitoren (144) (156). Sie sind die ersten und derzeit einzigen basierend auf individuellen Eigenschaften des Tumors der Patientin zugelassenen Therapeutika (156)

(157). PARP und die BRCA1 und -2 spielen in der Reparatur einzel- und doppelsträngiger DNA-Brüche eine fundamentale Rolle (143) (156) (158). Bei Vorliegen defekter DNA-Reparaturmechanismen im Sinne homologer Rekombination kommt es häufig zu besseren Ansprechraten auf PARP-Inhibitoren und zur Akkumulation doppelsträngiger DNA-Brüche (144) (159). Bei der Kombination verschiedener mit der DNA-Reparatur assoziierten Defekte im Sinne von PARP-Inhibition bei vorliegender BRCA-Mutation kommt es zur sogenannten synthetischen Letalität und dem konsekutiven Tumorzelltod (156) (160) (161). Die Mechanismen der PARP-Inhibitor-Resistenz sind somit überwiegend mit der Wiederherstellung der tumorösen DNA-Reparaturkapazität verbunden (144). Liu et al. zeigten 2020, dass eine vermehrte Aktivität der ALDH1A1 (Aldehyddehydrogenase = ALDH) über eine Verstärkung des MMEJ-Signalwegs (microhomology-mediated end joining) in BRCA2-defizienten Zellen zur PARP-Inhibitor-Resistenz beiträgt (162) (144). Ein vom BRCA-Mutationsstatus unabhängiger und ebenfalls an Olaparib-Resistenz beteiligter Mechanismus ist die vermehrte Aktivität des Wnt-Signalwegs, welcher an der Transkription von Genen beteiligt ist (144). Dessen Hochregulation in zuerst PARP-Inhibitorsensitiven Zellen führte via WNT3A zu vermindertem Ansprechen auf Olaparib, wobei die gezielte Hemmung dieses Signaltransduktionsweges mittels Pyvinium-pamoat diesen herunterregulieren konnte (163).

Auch ein dysregulierter Zellzyklus, bei welchem es aufgrund der beim HGSOE sehr häufig vorliegenden p53-Mutation zum Ausfall des G1/S-Kontrollpunkts kommt und folglich der intakte G2/M-Kontrollpunkt als Voraussetzung zur DNA-Reparatur bei vorliegenden Schäden gilt, ist an der korrekten Fehlerbehebung von DNA-Schäden beteiligt (144) (164) (165). Der Zellzyklusarrest am zweiten genannten Kontrollpunkt wird durch die Checkpoint-Kinase 1 (Chk1) geregelt. Wird diese auch neben Chk2 durch den selektiven Inhibitor Prexasertib gehemmt, indem es die Autophosphorylierung und somit Aktivierung dieser Checkpointkinase verhindert, kommt es folglich zu DNA-Brüchen mit konsekutiver Apoptose von Tumorzellen (166). 2017 wurde hierzu von Brill et al. gezeigt, dass der kombinierte Einsatz von Prexasertib mit Olaparib in HGSOE-Zellen mit BRCA-Wildtyp durch einen synergistischen Effekt zu signifikant höheren Tumorapoptoseraten führt (165). Daneben führt zuvor bereits genanntes P-Glykoprotein neben dem Efflux von Paclitaxel auch zu vermehrter Ausschleusung von Olaparib im Sinne einer Kreuzresistenz im Rahmen der MDR (167) (144) (168). Auch Autophagozytose gilt als potentieller Resistenzmechanismus gegen Olaparib und Niraparib (144).

Ein der Resistenz gegenüber Bevacizumab zugrundeliegender, jedoch noch nicht vollumfänglich erfasster Mechanismus wird in einer Überexpression des Tyrosinkinase-Rezeptors EphB4 vermutet, welcher physiologisch an der Angiogenese beteiligt ist (144) (169) (170). Des Weiteren führt mutmaßlich eine vermehrte Gefäßummantelung mit Perizyten, welche über eine VEGF-A-Aktivierung das zelluläre Überleben fördern, zu verminderter Bevacizumab-Aufnahme in die Tumorzellen und konsekutiv zu einer Resistenz gegenüber VEGF-Inhibitoren (144) (171) (172). Vor allem die Erfassung und Charakterisierung der beim Ovarialkarzinom zu Bevacizumab-Resistenz führenden Mechanismen ist Gegenstand aktueller Forschung (144). Trotz multipler Ansätze und ermutigender Ergebnisse bedarf es weiteren Anstrengungen, valide Biomarker zur Detektion von Resistenzen zu identifizieren und auf dem Weg zu effektiven personalisierten Therapiemöglichkeiten aus dem experimentellen Setting in die klinische Routine zu integrieren (145) (167).

1.2.2 Funktionelle Diagnostikmodelle *in-vitro*

Gegenüber den genannten statischen Diagnostikmodellen, bei denen konkrete Eigenschaften des Gewebes auf verschiedenen Ebenen untersucht werden, ist es bei funktionellen Modellen im Rahmen der Präzisionsmedizin möglich, vitale Tumorzellen oder -gewebe einer individuellen Patientin direkt mit verschiedenen Substanzen zu behandeln (111) (173). Bei funktionellen Diagnostikmodellen, welche zu den sogenannten CSRA zählen, wird individuelles Tumorgewebe in zwei- oder dreidimensionalen ex-vivo Zellkulturen aufbereitet. Nach *in-vitro* Therapie mit verschiedenen Substanzen wird anschließend mittels verschiedener Assays die zelluläre Überlebens- oder Mortalitätsrate bestimmt und somit ein funktionelles Chemo-Sensitivitäts- oder Resistenzprofil erstellt, welche Rückschlüsse auf das *in-vivo* Malignom gibt (57).

1.2.2.1 Funktionelle 2D-Modelle *in-vitro*

Im Rahmen des Microculture-Kinetic Assays (MiCK-Assay) wird durch *in-vitro* Behandlung mit verschiedenen Zytostatika individueller Tumorzellen deren Apoptose induziert, wodurch sich die optische Zelldichte verändert. Je höher die Apoptoserate nach einer bestimmten Therapie ist, desto höher ist die Sensitivität der Tumorzellen

auf die jeweilige Substanz (174) (175). Eine prospektive verblindete Observationsstudie mit 98 Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom und dem primären Endpunkt OS maß die Korrelation zwischen den Testergebnissen und dem klinischen Ansprechen. Diejenigen Patientinnen, welche klinisch mit der gemäß Assayergebnis besten Behandlungsoption therapiert wurden, zeigten hierbei ein signifikant längeres OS als die verbleibenden Patientinnen mit einem medianen Unterschied des OS von 20 Monaten. Daneben zeigte sich auch das PFS signifikant verlängert. Neben anderen klinischen Faktoren erwiesen sich in einer multivariaten Analyse die Ergebnisse des MiCK-Assays als die am stärksten prädiktiven Variablen für das Überleben der Patientinnen (176).

Eine ebenfalls verblindete prospektive Observationsstudie mit 276 Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom im Stadium FIGO III und IV untersuchte die Ergebnisse des Zellkultur-basierten ChemoFx-Assays mit dem primären Endpunkt PFS. Neoplastische Zellen jeder Studienteilnehmerin wurden mit verschiedenen Therapeutika für 72 Stunden inkubiert. Schließlich wurde mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI markierte zelluläre DNA posttherapeutisch zur Quantifizierung des Überlebens der Tumorzellen automatisiert ausgezählt. In genannter Studie wurden alle Patientinnen nach vorangehender Tumoroperation mit Carboplatin/Paclitaxel adjuvant therapiert, wobei die jeweiligen Ansprechraten im ChemoFx-Assay in sensitiv, intermediär sensitiv und resistent eingeteilt wurden. Wurde eine Resistenz gegenüber Carboplatin detektiert, so wiesen diese Patientinnen ein signifikant kürzeres PFS auf als jene, deren in-vitro Resultate eine (intermediäre) Sensitivität auf Carboplatin ergeben hatten. Dies zeigte sich auch im signifikanten Ergebnis in einem auf klinische Faktoren adjustierten multivariaten COX-Regressionsmodell (177).

Neben dem MiCK- und dem ChemoFx-Assay existieren zudem zwei weitere zweidimensionale CSRA, welche primär die Detektion von Chemo-Resistenz zum Ziel haben. Folgendes beschreibt den Extreme Drug Resistance Assay (EDR-Assay), wobei der Chemotherapy Resistance Test (CTR-Test) nach ähnlichem Schema funktioniert. Nach Inkubation mit verschiedenen Zytostatika werden Tumorzellen weitere 48 Stunden lang bebrütet, damit zugegebenes radioaktiv markiertes Thymidin adäquat in die Tumorzellen aufgenommen werden kann. Anschließend wird der prozentuale Anteil der Thymidinaufnahme gemessen und die Resistenzraten der Proben werden in drei Gruppen unterteilt (178). Eine prospektive Kohortenstudie mit 43 Pa-

tientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom und Platin- und Taxan-basierter adjuvanter Systemtherapie zeigte, dass Patientinnen mit gemäß EDR-Assay detektierter Resistenz gegenüber Platin-basierten Substanzen ein signifikant kürzeres OS als nicht Platin-resistente Patientinnen aufwiesen. Bei einer EDR gegenüber Taxanen zeigte sich jedoch signifikant kürzeres PFS im Vergleich zu nicht Taxan-resistenten Patientinnen, was sich schließlich auch im signifikanten Ergebnis einer multivariaten COX-Regressionsanalyse neben verschiedenen klinischen Faktoren bestätigte (178).

Über den bereits genannten CTR-Test, welcher nach ähnlichem Prinzip wie der EDR-Assay aufgebaut ist, existiert eine retrospektive Studie. Hierbei wurden die Testergebnisse der klinischen Therapie von 52 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in extrem (ER), intermediär (MR) und gering resistent (SR) eingeteilt (179). Auch in dieser Studie war die Vorhersage von Resistenzen bei Patientinnen mittels funktionseller Testung möglich (180).

Allen zweidimensionalen Ansätzen zur Zellkultivierung ist wie in mehreren Review-Artikeln zusammengetragen jedoch gemein, dass sie sich in der Abbildung der interzellulären Wechselwirkungen sowie der Interaktion zwischen Zellen und der extrazellulären Umgebung von der in-vivo-Situation unterscheiden. Sie bilden die strukturelle Gewebearchitektur sowie das TME (tumor microenvironment) im Vergleich zum Primarius nur mangelhaft ab und sind im Vergleich zu 3D-Modellen nicht in der Lage, nekrotische oder hypoxische Areale darzustellen. Zudem werden auch weniger Wachstumsfaktoren von zweidimensional angeordneten Zellen sezerniert, wobei dies gegenüber 3D-Modellen ein langsames Wachstum in-vitro zur Folge hat. Des Weiteren ist der Anteil an Chemo-resistenten Stammzellen, welche die Analyse auf Chemo-Resistenz, die im zugrundeliegenden in-vivo Primarius beobachtet werden kann sowie deren molekularbiologischen Eigenschaften ermöglichen, deutlich geringer als in 3D-Modellen. Häufig liegen auch andere Gen- und Proteinexpressionslevel im Vergleich zum Ursprungsgewebe vor, welche eine Überschätzung des gemessenen Effekts der getesteten Zytostatika begünstigen können (181) (182) (183) (184) (78) (185) (186) (179). Viele dieser aufgeführten Limitationen von 2D-Modellen können in dreidimensionalen Modellen überwunden werden.

1.2.2.2 Funktionelle 3D-Modelle *in-vitro*

Dem gegenüber stehen Modelle zur dreidimensionalen Zellanordnung, welche die komplexe Tumorbiologie besser abbilden und auch zur Identifikation neuer Behandlungsoptionen eingesetzt werden können (181) (182). Der Histoculture Drug Response Assay (HDRA) basiert auf einem Modell, in dem Gewebeproben sieben Tage lang inkubiert werden bis schließlich die jeweiligen Inhibitionsraten der Tumorzellen durch die getesteten Therapeutika mittels Methylthiazol-Tetrazolium Assay (MTT-Assay) bestimmt werden (187). Eine prospektive Studie mit 104 koreanischen Patientinnen im Stadium FIGO III und IV mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom, welche adjuvant mit Platin und Taxanen behandelt wurden, teilte das Kollektiv gemäß ihrem *in-vitro* Ansprechen auf die Therapie in zwei Gruppen: als sensitiv auf Carboplatin und Paclitaxel (SS) sowie als resistent gegen eines oder beide der Therapeutika (R). Patientinnen, welche mittels HDRA als sensitiv auf beide Substanzen eingestuft worden waren, wiesen hierbei mit 29,2% gegenüber 69,8% eine signifikant geringere Rezidivrate auf. Zudem war das PFS bei auf Carboplatin sensitiven Patientinnen signifikant länger als bei resistenten Patientinnen, wobei eine *in-vitro* festgestellte Sensitivität auf Paclitaxel keine signifikante Assoziation mit dem Überleben zeigte (187). Diese Studie wird im Kapitel 5.5 bei der Gegenüberstellung verschiedener 3D-Modelle beim primären Ovarialkarzinom erneut thematisiert. Hingegen kamen Lee et al. 2021 in einer retrospektiven Analyse zu dem Ergebnis, dass eine statistisch signifikante Vorhersage von Platin-Sensitivität und OS mittels HDRA nicht möglich sei (188). Der Stellenwert dieses funktionellen Modells im Rahmen personalisierter Diagnostik beim Ovarialkarzinom bleibt somit umstritten.

Ein weiterer dreidimensionaler Ansatz *in-vitro* in der personalisierten Medizin beim EOC besteht in Organoiden (patient-derived organoids = PDO). Sie werden direkt aus patienteneigenen tumorösen Stammzellen kultiviert und spiegeln somit die genetische Komplexität des ursprünglichen Tumors wider, was anhand identischer morphologischer und molekularbiologischer Charakteristika gezeigt werden konnte (189) (190). Auch, wenn durch PDOs neue Erkenntnisse über Mechanismen der Resistenzentwicklung gewonnen und sie im experimentellen Setting auch zur individuellen Therapieauswahl herangezogen werden können, ist es in diesem Modell nicht möglich, das immunologische und zelluläre Mikromilieu sowie die neoplastische Angiogenese adäquat zu rekonstruieren. Die spezifische Testung von zielge-

richteten immunologischen und antiangiogenetischen Therapeutika ist somit an Organoiden nicht möglich (191) (182). Organoide können durchschnittlich in weniger als einem Monat aus Patientinnengewebe generiert werden. Jedoch sind der zeitliche Aufwand von durchschnittlich zwei bis drei Monaten bei langzeitkultivierten Organoiden sowie die variable Erfolgsrate, welche sich je nach Studie und histologischem Subtyp des EOC im Bereich zwischen 43% und 90% bewegt und von der Biopsiegröße sowie der Vitalität der malignen Zellen abhängt, ebenso wie die mangelhafte Standardisierung noch zu optimierende Faktoren in der Organoidgenerierung (182) (192) (190) (193) (194) (195).

Vor der bestehenden Problematik, dass in Organoiden das TME mit dem Zusammenspiel aus Immunzellen und Stroma sowie die Angiogenese des Ursprungsgewebes in-vivo nicht abgebildet werden kann, entwickelte sich in Form des organ- bzw. tumor-on-a-chip-Modells, welche den sogenannten bioreactors zugerechnet werden, eine neue Mikrofluiditätstechnologie (196) (182). Sie ermöglichen es, den in-vivo-Status im Tumor inklusive Immunzellen und biochemischer Gradienten besser zu repräsentieren (191) (197) (198) (199). Beim HGSOc-spezifischen OvCa-chip von Saha et al. ist es mittels zwei übereinander liegenden Mikrofluiditätskammern möglich, die thrombozytäre Extravasation und deren Einfluss auf die Tumorigenese abzubilden (200). Mittels Ergänzung dieser Technologie um die RNA-Sequenzierung konnte dieselbe Arbeitsgruppe außerdem den OMTE-Chip entwickeln, welcher durch die zusätzliche genetische Analyse Angriffspunkte, um die Interaktion zwischen Tumor und Blutplättchen zielgerichtet zu hemmen, identifiziert (201). Für weitere Erkenntnisse über die Interaktion zwischen Blut- und Tumorzellen und präklinische Daten antimetastatischer Substanzen gilt der OMTE-Chip somit als chancenreiche Plattform, findet jedoch aktuell aufgrund seiner komplexen Anwendung und mangelnder Standardisierung noch keine klinische Anwendung (201) (182).

Zu den in-vitro Modellen zählt auch das patient-derived explant-Modell (PDE). Hierbei wird ein Tumorsektat entweder im Ganzen oder in 300 µm dicken Scheiben - optional auf einer zellulären Matrix - kultiviert (193). Dadurch bleibt die ursprüngliche heterogene Struktur des Tumors inklusive Mikromilieu erhalten, um Rückschlüsse über die biologische und molekulare Beschaffenheit des Gewebes zu gewähren (202) (182) (203). PDE spielen somit auch im Rahmen der personalisierten Behandlung eine immer prominentere Rolle, da an ihnen das Therapieansprechen auf verschiedene Zytostatika in-vitro untersucht werden kann (182). Auch können mittels WES molekulargenetische Analysen für neue medikamentöse Angriffspunkte an

PDE vorgenommen werden. Die primäre Limitation, welche jedoch den Nutzen von PDE speziell in diesem Bereich einschränkt, ist die begrenzte Lebensdauer dieser individuellen ex-vivo Modelle, die in zwei beispielhaften Studien fünf bzw. 30 Tage betrug (204) (205) (181). Diese Zeit ist für Sequenzierungen, welche meist zwischen drei und acht Wochen in Anspruch nehmen, nicht ausreichend (206) (207). Jedoch zeigten Ricciardelli et al., dass auch kryokonserviertes Tumorgewebe nach Re-Kultivierung vital blieb und somit das zeitliche Intervall bis zum Erhalt der Ergebnisse genomischer Analysen erfolgreich überbrückt werden konnte (205).

Eine weitere Technologie, welche sich derzeit noch in einem frühen Entwicklungsstadium befindet, umfasst die sogenannten 3D-bioprinted models. Hierbei werden biologische Materialien, vitale Zellen und biochemische Substanzen schichtweise positioniert, woraus sich auch mittels autonomer Anordnung vitales Gewebe in der gewünschten Struktur bildet (208) (209). Gemäß dem Prinzip des Biomimikry lässt sich somit die Struktur eines Organs oder Gewebes inklusive seiner (extra-) zellulären Charakteristika imitieren, wobei Tumorzellen neben Stromazellen kultiviert werden können (209). Anhand dieser gut reproduzierbarer Gebilde ist es möglich, neue Therapieansätze beim primären Ovarialkarzinom zu identifizieren und deren Ansprechen in-vitro mit einem hohen Durchsatz zu testen (78) (210). Aufgrund spezieller Anforderungen an die Materialbeschaffenheit oder das Medium, in dem die bioprinted models vital konserviert werden können, bedarf es jedoch weiterer Bemühungen, um Funktionalität und Lebensdauer des induzierten Gewebes während des Druckprozesses zu erhalten und weiter zu optimieren (211) (212) (208) (213).

Ein weiteres funktionelles dreidimensionales in-vitro Modell beim primären Ovarialkarzinom stellt das Sphäroidmodell dar. In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Spheroid-Studie wurde diese Technologie auf ihre prädiktive Wertigkeit für das klinische Ansprechen auf die Erstlinientherapie und somit auf ihren Stellenwert in der personalisierten Diagnostik beim primären Ovarialkarzinom untersucht. Daher wird dieses 3D-Zellkulturmodell im Kapitel 1.2.5 separat eingeführt.

1.2.3 Rechtliche Rahmenbedingungen für In-Vitro-Diagnostika

Es gilt auch, die verschiedenen vorgestellten Modelle in den juristischen Kontext einzuordnen. Seit 26. Mai 2022 gilt die neue In-Vitro-Diagnostic Device Regulation

(IVDR) 2017/746 als verpflichtende Verordnung zur Regelung allgemeiner Sicherheits- und Leistungsanforderungen von Medizinprodukten innerhalb des Europäischen Parlaments und des Rates der EU, welche die bis dahin geltende IVDD- (In-Vitro-Diagnostic Medical Device Directive) Richtlinie 98/79/EG sowie den Beschluss 2010/227/EU der Kommission ablöste (214) (215). Als In-Vitro-Diagnostikum (IVD) gilt gemäß der EU-Definition „ein Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibrator, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät, Software oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, bestimmt ist und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen [...]“ über physiologische oder pathologische Prozesse, die Prädisposition für bestimmte Krankheiten und die Verträglichkeit sowie die voraussichtliche Wirkung einer Behandlung bei den potentiellen Empfängern zu erhalten (215). In zusammenfassenden, kritischen Analysen der IVDR wurden vor der primären Intention der neuen Regelung, die Patientensicherheit zu verbessern, weitere inhaltliche Erweiterungen und Neuerungen zur Vorgängerrichtlinie genannt (216). So wurde der Anwendungsbereich neben industriell gefertigten und CE-gekennzeichneten IVD, welche nach Prüfung durch den Hersteller den jeweiligen EU-Produktanforderungen genügen, auch auf Anforderungen an intern hergestellte und verwendete IVD erweitert (217). Auch ein Klassifizierungssystem mit den Stufen A bis D basierend auf der Risikoeinstufung des jeweiligen IVD wurde entwickelt, wobei zusätzlich auch konkrete Anforderungen an Qualitätsmanagement und -sicherung gestellt werden. Für Software geltende Richtlinien wurden deutlich ausgedehnt und umfassen konkrete Anforderungen an die IT-Sicherheit, Verifizierung und Validierung. Wie von Kahles et al. aufgeführt bedarf es trotz intensiver Neuerungen und Ergänzungen bei teils weiter bestehenden uneindeutigen Definitionen der fachlichen Expertise akademischer Gesellschaften und Verbände, um diese Lücken inhaltlich auszugestalten (216).

Vor diesem Hintergrund wurden somit einige Charakteristika genannt, welche erfüllt sein müssen, damit die präklinische Wirkstofftestung anhand des PDOC Sphäroidmodells als in-vitro Diagnostikum in die Therapieplanung beim primären Ovarialkarzinom integriert werden kann.

1.2.4 Präklinische *in-vivo*-Diagnostikmodelle

Neben den dargelegten *ex-vivo* und *in-vitro* Ansätzen sind auch *in-vivo* Modelle Gegenstand aktueller Forschung. Bei patient-derived xenografts (PDX) werden Tumorzellen aus Resektaten oder Aszites von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in immundefiziente Mäuse implantiert (182). Die zelluläre Vitalität, die Anwachsrate in der Maus, zelluläre Interaktionen sowie der strukturelle Aufbau des gewachsenen Tumors unterscheiden sich, je nachdem ob singuläre Zellen oder Gewebefragmente zur Tumorinduktion verwendet wurden (182). Die Anwachs- und somit Erfolgsrate dieses Modells liegt in der Studie von Weroha et al. bei 74%, wobei v.a. Zellen und Gewebe von Patientinnen mit serösen Karzinomen, G3-Differenzierung, fortgeschrittenen Stadien und Aszites signifikant öfter zur erfolgreichen Tumorerzeugung in den Mäusen geführt haben (218). Die schwerwiegendste Problematik von PDX besteht neben dem hohen finanziellen im zeitlichen Aufwand, welcher ca. zwei bis vier Monate bis zur Tumorexplantation und -analyse oder einer eventuellen seriellen Transplantation in eine Folge-Maus beträgt (219). Eine PDX-basierte Behandlungsempfehlung würde somit den Therapiebeginn der Patientin um Monate verzögern. Zudem weisen die Tumore im PDX zum Teil andere genomische Signaturen als der zugrundeliegende Primarius *in-vivo* und lassen aufgrund der erforderlichen Immundefizienz der Mäuse keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Immuntherapien zu (220) (221).

Dies jedoch ist mit dem Einsatz humanisierter Mausmodelle (humPDX) möglich, bei denen mittels Implantation menschlicher Krebszellen in immundefiziente Mäuse, welche in ihnen schließlich neben humanen Immunzellen kultiviert werden, neue Immuntherapien getestet werden können (221) (222). Weitere Maus-basierte Modelle finden in Form von genetisch veränderten Mausmodellen (genetically engineered mouse models = GEMM) und syngenetischen Modellen Anwendung (78). Mittels GEMM können über die gezielte Modifikation einzelner oder mehrerer Gene Rückschlüsse über die Entstehung und Ausbreitung maligner Ovarialtumore sowie über neue therapeutische Angriffspunkte gewonnen werden, wobei aufgrund der aufwendigen Züchtung und ihres komplexen genetischen Profils noch weitere Forschungsfortschritte erzielt werden müssen (221) (182) (78). Bei syngenetischen Mausmodellen werden Tumorzellen oder -gewebe von Mäusen in Mäuse transplantiert, wodurch die Interaktion zwischen Tumor und dem Immunsystem analysiert sowie die Effekte von Immuntherapien erfasst werden können (182) (78).

Jedoch kommen wie im Reviewartikel von Ciucci et al. vorgebracht wird neben Mäusen auch Legehennen als Option zur präklinischen Diagnostikmodellen beim epithelialen Ovarialkarzinom für weitere Forschungsansätze zum Einsatz (182). Sie sind die einzigen bekannten Tiere, deren Inzidenz in der Entstehung spontaner Ovarialkarzinome im Vergleich zu Frauen zehnfach erhöht ist, und können somit zur Identifikation molekularer Biomarker herangezogen werden und lassen zudem auch Rückschlüsse auf Tumorentstehung und -progression sowie Therapieansprechen zu (182) (223) (224). Daneben werden wie in diesem Artikel genannt auch anhand von Zebrafischen neue vielversprechende Erkenntnisse über Metastasierungsprozesse, Wechselwirkungen im TME und Angriffspunkte neuer Therapeutika gewonnen (182). Herausforderungen bestehen hierbei v.a. in den Temperaturunterschieden zwischen dem menschlichen und dem Zebrafisch-Organismus (225).

Neben diesen genannten und weitere Erfolge versprechenden 3D-in-vivo-Modellen existieren weitere Ansätze wie Zelllinien, in deren Lebenszyklus jedoch zahlreiche geno- und phänotypische Veränderungen auftreten. Dadurch werden sie weniger vergleichbar mit dem ursprünglichen Tumor und spielen aufgrund dessen in der Präzisionsonkologie beim Ovarialkarzinom derzeit eine vernachlässigbare Rolle (182) (203).

1.2.5 Das Sphäroidmodell

Das Sphäroidmodell als funktionelles dreidimensionales in-vitro-Diagnostikmodell ist für diverse solide Karzinome anwendbar. Es kann sowohl aus solitären Zellen als auch zellulären Aggregaten generiert werden, wobei neben Tumorgewebe individueller PatientInnen auch Tumorzelllinien als Ursprung dienen können (203). Laut Gupta et al. zählen Sphäroide zu den am häufigsten beim Ovarialkarzinom eingesetzten in-vitro-Modellen, wobei man innerhalb der Sphäroide multizelluläre Tumorsphäroide (MCTS) von sogenannten tumorspheres, tissue-derived tumor spheres (TDTS) und organotypic multicellular spheroids (OMS) unterscheidet (69) (226) (181). Aufgrund unsauberer begrifflicher Abgrenzung voneinander werden diese Termini häufig innerhalb der Gruppe der Sphäroide synonym verwendet (226). Zwar sind sich diese Modelle aufgrund ihrer 3D-Struktur sehr ähnlich, jedoch weisen sie auch individuelle Besonderheiten auf.

Wie im Reviewartikel von Weiswald et al. aus zahlreichen Quellen zusammengetragen wurde, werden MCTS überwiegend aus Einzelzellsuspensionen permanenter Tumorzelllinien und ohne den Zusatz extrazellulärer Matrix (ECM) hergestellt und zeichnen sich durch ihr hohes Maß an reproduzierbaren Ergebnissen aus (226). Hingegen wird in diesem Kontext der Stellenwert dieser Erkenntnisse aus kulturadaptierten Zelllinien kontrovers betrachtet. Tumorsphäroide hingegen können neben Zelllinien auch aus Gewebe- oder Blutproben generiert werden und benötigen andere Kultivierungsmodalitäten als MCTS. Durch sie können im Modell CSC in hohem Maß angereichert werden, wobei die Abbildung ihrer inter- und intrazellulären Interaktionen jedoch nicht möglich ist. TDTS, welche innerhalb der Sphäroide mit einem Zeitaufwand von lediglich einem bis drei Tagen am schnellsten zur Sphäroidformation führen, werden ausschließlich aus enzymatisch oder mechanisch zerteiltem Tumorgewebe hergestellt. Zuletzt werden OMS ebenfalls aus mechanisch zerkleinerten Tumorgewebeproben generiert, welches unter non-adhärenenten Kultivierungsbedingungen jedoch bis zu 2,5 Wochen in Anspruch nehmen kann. Sowohl TDTS als auch OMS bilden im Vergleich zu den anderen beiden Sphäroidmodellen tumorbiologische Charakteristika im Vergleich zum Primarius am besten ab.

Wie außerdem in diesem Reviewartikel zusammengefasst wurde, lassen sich auch verschiedene Kultivierungsmethoden voneinander abgrenzen. Zu den am häufigsten angewandten klassischen Methoden zählen die ultra-low attachment-Technik oder die auch im Rahmen der Spheroid-Studie verwendete liquid-overlay-Technik (193) (227). Dies geschieht auf 96-Loch-Platten und gilt als einfache Methode, bei der die Sphäroidformation zudem in Echtzeit erfasst werden kann (193). Hingegen werden im Rahmen von Co-Culture-Ansätzen durch die zusätzliche Kultivierung anderer Zelltypen wie TAM und Fibroblasten auch die dann vorliegenden interzellulären Wechselwirkungen und deren Einfluss auf die Erkrankungsprogredienz untersucht (182) (227) (228).

Es gibt bisher nur wenige Studien, in denen das in-vitro Ansprechen auf Sphäroide untersucht wurde, welche aus individuellem Gewebe von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom generiert wurden. Eine Studie, im Rahmen derer die präklinische Vorhersagbarkeit des Therapieansprechens erfolgreich gezeigt werden konnte, stammt von Shuford et al. (229). In dieser prospektiven, verblindeten, klinischen Studie wurde das in-vitro-Ansprechen mit den Überlebensdaten und klinischen Ansprechraten korreliert. Bei allen Patientinnen, welche gemäß in-vitro Ergebnis im Sphäroidmodell als sensibel auf die Erstlinientherapie eingeteilt worden waren,

zeigte sich auch klinisch ein gutes Therapieansprechen. Das PFS bei Respondern lag mit ca. 20 Monaten signifikant höher als das PFS bei Non-Respondern mit neun Monaten. Zudem konnte das Vorliegen von Platin-Sensitivität bei 89% erfolgreich vorhergesagt werden, ohne dass sich hierbei Unterschiede zwischen der adjuvanten und neoadjuvanten Subgruppe zeigten. Auf diese Studie wird im Rahmen einer gegenüberstellenden Analyse weiterer prospektiver Studien mit 3D-Modellen beim primären Ovarialkarzinom im Kapitel 5.5 genauer eingegangen.

In einem weiteren Projekt mit Mitgliedern derselben Arbeitsgruppe wurden für zwei Patientinnen mit primärem HGSOE im Stadium FIGO IIC aus individuellen Gewebeproben Sphäroide generiert. An diesen wurde zuerst die individuelle Ausprägung der das sogenannte tumor immune microenvironment (TIME) charakterisierenden immunzellulären Umgebung inklusive dem Expressionsstatus von PD-1 und PD-L1 untersucht. Schließlich analysierte man ebenfalls - wie in den im Kapitel 1.1.3.2 bereits dargelegten veröffentlichten und laufenden Studien zu Immuntherapien beim primären Ovarialkarzinom dargelegt wurde - den therapeutischen Effekt der Kombination von Olaparib mit den Immuntherapeutika Durvalumab oder Pembrolizumab. Hierbei unterschieden sich die in-vitro Ansprechraten auf diese Therapien je nach immunologischem Ausprägungsmuster, wobei es gilt, diese Ergebnisse in größerem Ausmaß zu validieren (230).

Raghavan et al. erzeugten 2017 aus CSC aus malignem Aszites von drei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom individuelle Sphäroide. Diese wurden unabhängig vom Expressionsprofil von ALDH und dem CD133+ Anteil auf den CSC mit Cisplatin, dem JAK2-Inhibitor Ruxotinib sowie dem gegen ALDH gerichteten Wirkstoff 673A behandelt. Hierbei ergaben sich gemäß dem Ausprägungsgrad von ALDH und CD133 Unterschiede im Ansprechen auf die drei Wirkstoffe (231).

Von Ward Rashidi et al. aus derselben Arbeitsgruppe wurden 2019 neben aus Zelllinien generierten Sphäroiden auch individuelle Sphäroide für ebenfalls lediglich zwei Patientinnen hergestellt. An diesen konnte nach subkutaner Injektion in Mäuse und ebenfalls erfolgter RNA-Sequenzierung der Einfluss von CSC auf die Erkrankungsprogredienz sowie die Entstehung von Chemo-Resistenz nachgewiesen werden (232).

Auch in mehreren prospektiven Kohortenstudien der Arbeitsgruppe der Spheroid-Studie wurde der prädiktive Stellenwert des Sphäroidmodells gezeigt. Dies gilt für das primäre Mammakarzinom in der neoadjuvanten Situation, für das HER2-negative Mammakarzinom sowie für das rezidierte Ovarialkarzinom (233) (234) (235).

In der zuletzt genannten prospektiven Kohortenstudie mit 22 Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom konnte durch die Testung verschiedener zytostatischen Mono- und Kombinationstherapien sowie zielgerichteter Substanzen anhand des Sphäroidmodells Patientinnen-spezifisch das jeweilige Ansprechen vorhergesagt werden. So war es auch möglich, für 30% der Kohorte effektivere Behandlungsoptionen als die von den Leitlinien empfohlene Therapie in Form von aktuell und ehemals empfohlenen Erst- und Zweitlinientherapeutika zu identifizieren (235).

Im Rahmen der in dieser Dissertation thematisierten Spheroid-Studie wurden PDOC Sphäroidmodelle individuell für 101 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom generiert und für die Testung des Therapieansprechens verwendet. Dies wurde zum Einen als Kurzzeitkultivierung durchgeführt, um der Entstehung biologischer und genetischer Veränderungen der Tumorzellen entgegenzuwirken. Zum Anderen wurden in die Studie alle Patientinnen mit verschiedenen histologischen Subtypen innerhalb der epithelialen Ovarialkarzinome eingeschlossen, um die Heterogenität innerhalb dieser Tumorentität abzubilden. Wie bereits genannt werden in diesem Sphäroidmodell neben malignen Zellen auch Tumor-assoziierte Immunzellen und Fibroblasten erhalten, wodurch sich ein dem ursprünglichen Tumor sehr ähnliches TME ergibt. Zudem werden die Heterogenität des Tumors sowie die den zugrundeliegenden Primarius auszeichnende Tumorarchitektur abgebildet (234-237). Anhand der erzeugten individuell konfigurierten Mikrotumore wurde in der Spheroid-Studie das Ansprechen auf mehrere Zytostatika aktueller und ehemaliger Empfehlungen für die Erst- und Zweitlinie in Mono- oder Kombinationstherapie untersucht. Bereits sieben Tage nach Probeneingang im Zentrallabor wurden die individuellen Testergebnisse erstellt.

Generell besteht bei funktionellen dreidimensionalen gegenüber zweidimensionalen Modellen der Vorteil in der Erzeugung eines dem ursprünglichen Tumor sehr ähnlichen physiologischen Mikromilieus mit zellulären Interaktionen zwischen Fibroblasten, Immun- und Tumorzellen, sowie dem Erhalt der zellulären Heterogenität und der molekularen Diversität (181) (196) (238) (239) (193) (240) (241) (183). Sphäroide gelten daher in der personalisierten Medizin als wichtige Plattform für die Erprobung zytostatischer und zielgerichteter Behandlungsmöglichkeiten sowie in der weiteren Erforschung von Chemo-Resistenz zugrundeliegenden Mechanismen (183) (193) (242). Es gilt, dieses funktionelle dreidimensionale Modell in größer angelegten unabhängigen Kohortenstudien weiter auf ihren Stellenwert im Rahmen der personalisierten Medizin zu untersuchen (229) (231).

2. Zielsetzung

Besonders bei Tumorentitäten mit schlechten Prognoseaussichten trotz eines multimodalen Behandlungskonzepts erlangen Verfahren der Patienten-spezifischen Diagnostik und Therapie im Kontext der personalisierten Medizin einen zunehmend hohen Stellenwert. Bei Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom sind derzeit keine Möglichkeiten verfügbar, das individuelle Ansprechen auf die geplante Systemtherapie im klinischen Alltag verlässlich vorherzusagen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Prädiktivität des Patientinnen-spezifischen Sphäroidmodells zu untersuchen, um für jede Patientin bereits vor Therapiebeginn die effektivste medikamentöse Behandlung zu identifizieren. Diese Technologie soll somit langfristig neue Erkenntnisse auf dem Weg zur Verbesserung der seit Jahrzehnten nahezu unverändert schlechten Prognose des Ovarialkarzinoms ermöglichen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden anhand von 101 Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Stellt das PDOC Sphäroidmodell einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei multimodal therapierten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom dar?
- 2) Stellt das PDOC Sphäroidmodell einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das Progress-freie Überleben nach fünf Jahren bei multimodal therapierten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom dar?
- 3) Ermöglicht die präklinische *in-vitro* Testung der Erstlinientherapie anhand des PDOC Sphäroidmodells eine Aussage über die Platin-Sensitivität im Sinne des Platin-freien Intervalls (PFI) von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom?
- 4) Ist es möglich, mittels der Testung aktuell und ehemals empfohlener Zweitlinientherapien im PDOC Sphäroidmodell für die individuelle Patientin eine vergleichbar effektive oder wirksamere Zytostatikabehandlung neben der empfohlenen Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel zu identifizieren?
- 5) Kann mittels präklinischer Wirkstofftestung eine Subpopulation von Patientinnen identifiziert werden, welche als mutmaßlich Chemo-resistent zu klassifizieren ist?

6) Profitieren bestimmte Patientinnengruppen mit einem primären Ovarialkarzinom besonders vom PDOC Sphäroidmodell?

7) Können auch für Patientinnen, deren Karzinom nicht dem in nahezu 80% vorliegenden Subtyp des high-grade serösen Ovarialkarzinoms entspricht, mittels Testung am PDOC Sphäroidmodell effektive zytostatische Alternativen identifiziert werden?

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der Spheroid-Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, diagnostische, multizentrische Kohortenstudie bei Patientinnen mit primärem Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom. Im Folgenden werden diese jeweils unter dem Terminus des primären Ovarialkarzinoms zusammengefasst. Diese wurde von der Ethikkommission (Ethikreferenz Nr. 278/04 Ethikkommission bei der LMU München) genehmigt und gemäß den geltenden Richtlinien nationaler Gesetzgebung und Guter Klinischer Praxis (GCP) durchgeführt.

Im Zeitraum von Januar 2012 bis November 2016 wurden daraufhin von fünf teilnehmenden gynäkologischen Zentren insgesamt 323 Patientinnen mit einem Verdacht auf ein primäres Ovarialkarzinom für die Teilnahme an der Spheroid-Studie mindestens 24 Stunden präoperativ aufgeklärt und somit rekrutiert. Davon erfüllten 101 Patientinnen die im Ethikantrag definierten Einschlusskriterien und qualifizierten sich somit zur Studienteilnahme. Jedes der teilnehmenden Studienzentren ist von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als gynäkologisches Krebszentrum zertifiziert und weist somit hohe Qualitätsstandards auf.

Einschlusskriterien

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

Ausschlusskriterien

- schwere psychische Erkrankungen
- bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie des primären Ovarialkarzinoms

- 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 oder kein Primariusgewebe zur Verfügung gestellt
- $\geq 50\%$ Kontamination der Sphäroide bei Therapieende
- > 48 Stunden Standzeit des Gewebes in Transportmedium
- Tumorzellanteil in der Gewebeprobe ist für die *in-vitro*-Wirkstofftestung nicht ausreichend

Die Gewebeproben wurden während der Operation entnommen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, erfolgte die klinische Behandlung der Patientin unabhängig von der *in-vitro* Diagnostik, da die Ergebnisse der *in-vitro* Testung nicht an die behandelnden Onkologen übermittelt wurden. Nach dem Abschluss der 60 Monate umfassenden Nachsorge der Patientinnen wurden die klinischen mit den experimentellen Daten zusammengeführt.

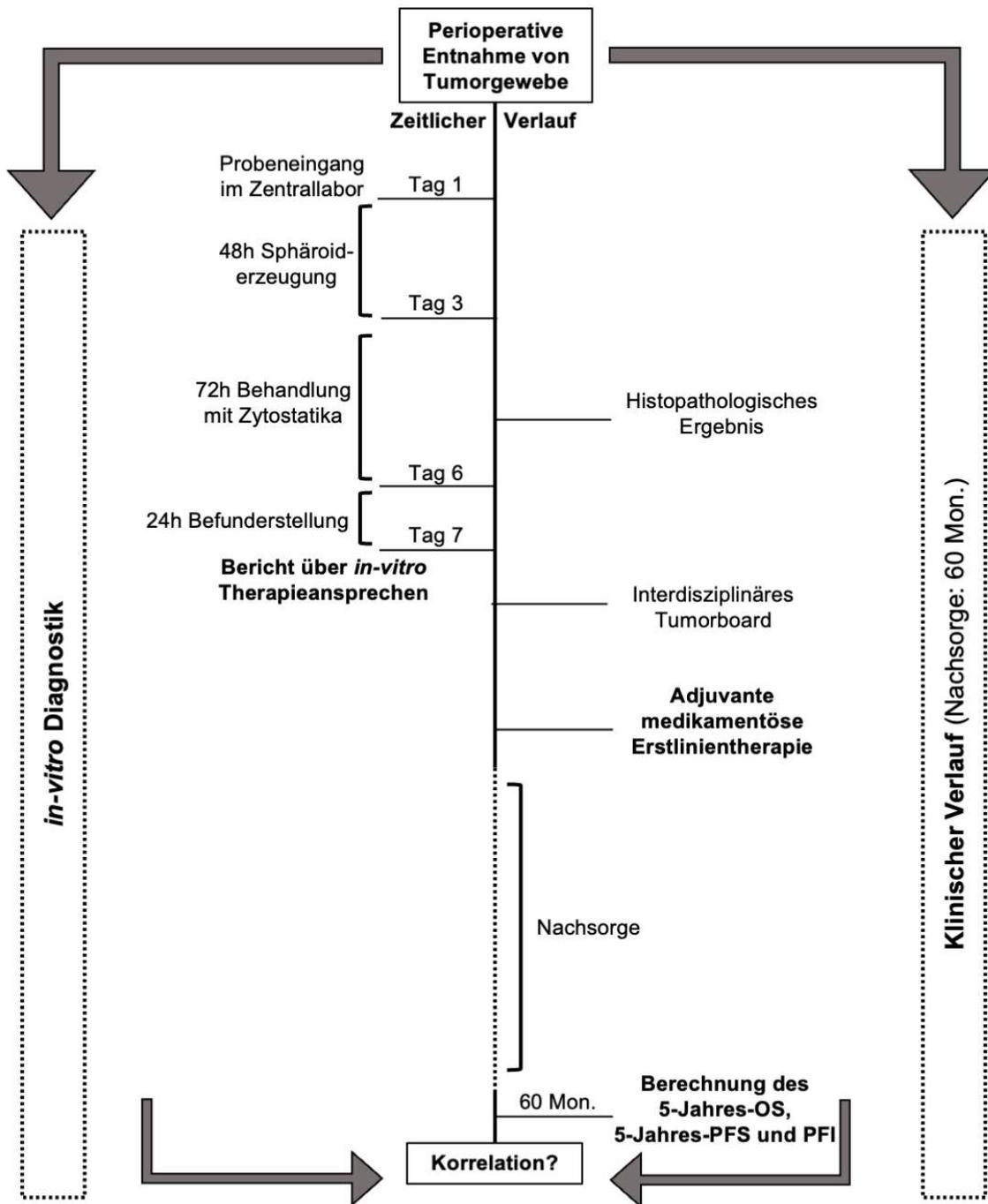


Abbildung 1: Nicht-interventionelles Studiendesign der Spheroid-Studie (der klinische Verlauf war über den kompletten Zeitraum unabhängig von den Ergebnissen der experimentellen Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell)

Legende zu Abbildung 1: OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; Mon. = Monat

3.2 Endpunkte der Spheroid-Studie

Als primärer Endpunkt der Spheroid-Studie ist das Eintreten des tumorbedingten Todes innerhalb von 60 Monaten definiert und untersucht somit das 5-Jahres-OS.

Das OS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Studieneinschlusses oder – bei Fehlen dieser Information – des Tages der primären Tumoroperation und dem Tag des tumorbedingten Todes bzw. dem letzten Nachsorgedatum.

Als gleichwertige sekundäre Endpunkte wurden das 5-Jahres-PFS (=Progressintervall 1) sowie das PFI festgelegt. Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des Einschlusses in die Spheroid-Studie bzw. dem OP-Datum und dem Tag des ersten Progresses. Als ein Progress gelten hier analog zur Begriffsdefinition des Tumorregisters München ein erstes Lokal- oder Lymphknotenrezidiv, eine Metastase oder eine unspezifische Progression (243). Das PFI beschreibt den Zeitraum zwischen dem Ende der Platin-haltigen Erstlinientherapie und dem Auftreten des ersten Progresses (244) (245). Sofern kein Progress aufgetreten ist, wurde für die Berechnung von PFS und PFI als Endpunkt jeweils der Tag des tumorbedingten Todes oder das letzte Nachsorgedatum innerhalb von 60 Monaten verwendet.

3.3 Standardisiertes Procedere im Rahmen der Spheroid-Studie

3.3.1 Kooperation zwischen Prüfzentren und zentralem Diagnostiklabor

Stellte sich im Prüfzentrum eine Patientin mit Ovarialkarzinom vor, welche als geeignete Studienteilnehmerin schien, so wurde diese Information an das zentrale Diagnostiklabor übermittelt. Daraufhin wurde dem Zentrum Material zum Versand der Gewebeproben zur Verfügung gestellt. Nach fundierter Aufklärung und rechtzeitiger schriftlicher Einwilligung in die Spheroid-Studie wurde diese im zentrumsinternen Studienordner abgelegt. Zudem wurde das Zentrallabor über das geplante Datum des operativen Eingriffs informiert. Unter sterilen operativen Bedingungen wurde das Tumorsektat entnommen, wobei der Zeitpunkt des Absetzens der Gefäße sowie des Absetzens des Präparates notiert wurden, um die Ischämiezeit des Resektats zu erfassen. Die Analyse der Tumorprobe und Bestimmung des malignen Gewebeteils, welcher zur Sphäroidgenerierung verwendet wurde, erfolgte durch die Pathologie. Ein mit dem leitenden Studienzentrum kooperierender Kurierdienst transportierte die Probe in geeigneter und gekühlter Nährlösung zur weiteren Aufarbeitung in das zentrale Diagnostiklabor im IZB (Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie) in Martinsried.

3.3.2 Procedere im zentralen Diagnostiklabor

Nach Eingang der Gewebeprobe erfolgte die Erfassung der individuellen Studienpatientin im laborinternen Datenbuch. Anschließend wurde aus dem unfixierten vitalen Gewebe durch mechanisch-enzymatische Aufarbeitung eine Einzelzellsuspension erzeugt. Um die Gesamtzellzahl sowie die Vitalität der Tumorproben ermitteln zu können, fand der Trypanblau-Exklusionstest Anwendung. Bei einer Zellvitalität von $\geq 70\%$ wurden mittels der modifizierten „liquid-overlay“-Technik die dreidimensionalen Mikrotumore generiert. Um die Adhäsion der Zellen an den Kulturträger zu verhindern, wurden sie auf mit Agarose beschichtete Zellkulturplatten gegeben, welche zudem die Zell-Zell-Interaktion unterstützten. Jede Kavität der beschichteten Platten wurde mit 50.000 Zellen bestückt.

Nach 48 Stunden ($\pm 2h$) Kulturdauer wurden die Sphäroide für 72 Stunden ($\pm 2h$) medikamentös therapiert. Dies wurde jeweils an sechs technischen Replikaten durchgeführt. Durch das Prüfzentrum wurde zu jeder Patientin jeweils die Information der als Erstlinientherapie vorgesehenen Substanzen übermittelt, welche somit vorrangig im Sphäroidmodell getestet wurden. Diese Therapeutika wurden jeweils in der adäquaten klinischen Konzentration eingesetzt. Falls mehr Tumorgewebe zur Verfügung gestellt wurde als für die *in-vitro* Testung der Erstlinientherapie benötigt wurde, untersuchte man außerdem den therapeutischen Effekt verschiedener aktueller und ehemaliger Zweitlinienzytostatika. Die Ergebnisse wurden bezogen auf die jeweilige Lösungsmittelkontrolle dargestellt. Im Zeitraum von 2011 bis 2013 war pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) in Deutschland nicht lieferbar, weswegen in der Wirkstofftestung stattdessen freies, nicht-pegyliertes Doxorubicin in der maximalen Plasmakonzentration von (PPC) von PLD verwendet wurde.

Um das Therapieansprechen der dreidimensionalen Mikrotumore zu quantifizieren, wurde der kommerzielle ATP-basierte CellTiter-Glo Assay (Promega, Mannheim) angewendet. Hierbei wird mittels eines enzymatischen Prozesses das ATP posttherapeutischer Tumorzellen zu einem Produkt umgesetzt, wobei in diesem Fall lumineszierendes Licht mittels eines Luminometers quantifiziert wird. Je größer das lumineszierende Signal, desto mehr ATP wurde in den untersuchten Zellen umgesetzt (246) (247). Als Maß für die Ansprechrate *in-vitro* gilt hierbei die residuale Stoffwechselaktivität (= mRA bzw. metabolische Restaktivität) nach der Behandlung der Sphäroide. Es gilt: je weniger Zählimpulse pro Sekunde (cps) detektiert werden, desto geringer ist die metabolische Restaktivität der Sphäroide nach der Therapie,

was ein besseres Ansprechen auf die getestete Substanz bzw. -kombination ergibt. Nach der Testung wurde abschließend jeweils ein statistischer Ausreißertest durchgeführt, woraufhin der Befund der Wirkstofftestung für die individuelle Krebspatientin innerhalb von sieben Tagen nach Gewebeeingang vorlag.

Dieser wurde jedoch nicht an die behandelnden Ärzte weitergeleitet, da die Entscheidung, welche Erstlinientherapie die jeweilige Patientin erhalten sollte, im Rahmen des Tumorboards des jeweiligen Zentrums ohne Kenntnis der Ergebnisse der Sphäroidtestung getroffen werden sollte (siehe Abbildung 1). Die Korrektheit der Labordaten wurde entsprechend dem sechs-Augen-Prinzip von drei Mitarbeitern der Arbeitsgruppe unabhängig voneinander überprüft. Nach etwa ein bis zwei Wochen nach der Primäroperation wurde die Einschließbarkeit der Patientin in die Spheroid-Studie festgelegt. Dies geschah auf Grundlage von finalen Angaben zu Tumorstadium und -grading, geplanter Erstlinientherapie und dem erfolgreichen Erhalt von Ergebnissen der *in-vitro* Therapie von aus Primarius-Gewebe generierten Sphäroiden.

3.4 Datenerhebung und Nachsorge

3.4.1 Erhebung der Basisdaten

Bei allen Studienpatientinnen wurden die klinisch-pathologischen Basisdaten vom jeweiligen Prüfzentrum zur Verfügung gestellt. Diese beinhalten Patientinnen-, Tumor- und Therapie-bezogene Daten. Hinsichtlich der Begrifflichkeiten der Erstlinientherapie ist jeweils die operative Therapie von der bei jeder Studienteilnehmerin vorgenommenen medikamentösen und somit klinisch erhaltenen Erstlinientherapie zu differenzieren. Um das Studienkollektiv hinsichtlich seiner Repräsentativität zu prüfen, wurde es anhand relevanter klinischer und pathologischer Faktoren mit sechs überwiegend westlichen Therapiestudien beim primären Ovarialkarzinom verglichen. Der überwiegende Anteil ($n=86/92$) der ausgeschiedenen Patientinnen, welche aufgrund der klinischen Basisdaten zur Studienteilnahme qualifiziert gewesen wären, jedoch aufgrund von verlaufsbedingten Ereignissen (bspw. wenn kein Gewebe an das Labor gesendet wurde oder die Patientin keine klinische Erstlinientherapie erhalten hat) ausgeschlossen werden mussten, konnte im Rahmen des Studien-internen Kontrollkollektivs verwendet werden. Somit war auch eine Projekt-interne Prüfung auf eine vergleichbare Variablenverteilung möglich.

3.4.2 Erhebung der Nachsorge-bezogenen Daten

Das prospektive Design der SpherID-Studie beinhaltet die Nachbeobachtung der Patientinnen im Sinne einer Längsschnittstudie. Dieser Nachsorgezeitraum betrug 60 Monate seit Studieneinschluss, nach deren Erreichen die Datenerfassung der SpherID-Studie zum Abschluss gebracht werden konnte. Alle 101 Studienpatientinnen wurden mindestens 60 Monate nachsorgt. Das Ereignis des tumorbedingten Todes innerhalb von 60 Monaten wurde in beiden Kollektiven analysiert, wohingegen Informationen zur Progredienz des Ovarialkarzinoms mit Dokumentation von Progressen, Therapien und Progress-bezogenen Zeitintervallen ausschließlich im Studienkollektiv erfasst wurden. Ein Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Datenerfassung bei den 86 Studien-internen Kontrollpatientinnen.

Die an die Wirkstofftestung anschließende Nachsorge der SpherID-Patientinnen wurde von Mitarbeitern des Zentrallabors in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Prüfärzten und Study Nurses durchgeführt. Für die Nachsorge relevante Informationen und Befunde wurden entweder vom Prüfzentrum bzw. dessen Archiv datenschutzkonform übermittelt oder wurden von niedergelassenen Onkologen und Gynäkologen ebenfalls gemäß der geltenden Datenschutzgrundverordnung zur Verfügung gestellt.

Das erste Follow Up der Studienpatientinnen fand ca. sechs Monate postoperativ statt, wobei vor allem Details der erfolgten Erstlinientherapie sowie ein eventueller Progress der Erkrankung dokumentiert wurden. Im ersten Jahr fanden die weiteren Nachsorgen daraufhin vierteljährlich und ab dem zweiten Jahr halbjährlich statt. Hierbei lag der Fokus vor allem auf tumorassoziierten Symptomen der Patientin, der körperlichen Untersuchung, Befunden von Sonographie und weiterer Bildgebung sowie bei einigen Patientinnen auch der Bestimmung des Tumormarkers CA-125, um einen eventuellen Progress zu diagnostizieren oder auszuschließen. Da in den fünf teilnehmenden Prüfzentren bzw. deren kooperierenden Laboren jeweils verschiedene Assays zur Messung des Serumspiegels des Tumormarkers CA-125 verwendet wurden, unterscheiden sich auch die Referenzwerte. Daher erfolgte eine allgemeinere Einteilung des CA-125 in „unauffällig“ und „pathologisch“ anhand der jeweiligen Grenzwerte der Prüfzentren. Außerdem wurden auch alle operativen und medikamentösen Therapien sowie deren Ansprechen beispielsweise in der Computertomographie dokumentiert. Insgesamt wurde sich hierbei an den Empfehlungen zur

Nachsorge des Ovarialkarzinoms der S3-Leitlinien orientiert (21). Diese Nachsorge-daten waren entscheidend für die Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit des 3D-Mikrotumormodells.

Alle Angaben wurden gemäß den Anforderungen im Ethikantrag pseudonymisiert schriftlich in einem Case Report Form (CRF) dokumentiert. Alle Basis- und Nachsorgedaten wurden vom jeweiligen Prüfarzt des rekrutierenden Zentrums überprüft.

3.5 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurde primär das Programm SPSS Version 27 (IBM, Armonk, USA) verwendet. Die multivariaten COX-Regressionsanalysen wurden zudem mittels des Programms R (Version 1.4.1717) validiert.

3.5.1 Kollektivvergleich hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisdaten und labortechnische Parameter

Zu Beginn wurden die klinisch-pathologischen Basisvariablen beider Kollektive mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Schließlich erfolgte die statistische Untersuchung auf Unterschiede in der Verteilung dieser Parameter zwischen Studien- und Kontrollkollektiv mittels exaktem Fisher-Test für nominale und Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen.

Um bei der Untersuchung jeder Variable die mindestens erforderliche erwartete Häufigkeit zu gewährleisten, wurden hierbei klinisch sinnvolle Gruppen innerhalb einer Variable gebildet. Sofern trotzdem aufgrund geringer Fallzahlen eine der wesentlichen statistischen Testanforderungen nicht erfüllt werden konnte, wurden diese p-Werte jeweils gekennzeichnet und sind folglich nur eingeschränkt beurteilbar. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Kontrollkollektiv wurden zusätzlich ein geeignetes Effektmaß inklusive 95%-Konfidenzintervall erfasst. Aufgrund von Redundanz oder zu geringer Patientinnenanzahl wurden nicht alle Subgruppen auf statistische Unterschiede untersucht, sondern nur die klinisch relevanten größeren Gruppen.

Beim Vergleich der labortechnischen Parameter zwischen beiden Kollektiven wurde aufgrund von lediglich 16 Patientinnenproben im Studien-internen Kontrollkollektiv

auf eine statistische Vergleichsanalyse verzichtet, und die Daten wurden einander ausschließlich deskriptiv gegenübergestellt. Von allen 101 Studienpatientinnen liegen Ergebnisse der Wirkstofftestung derjenigen Substanzen vor, welche die individuelle Patientin im klinischen Verlauf als Erstlinientherapie erhalten hat. Im Studienkollektiv wurde dem Labor bei neun Patientinnen Tumorgewebe sowohl von der rechten als auch der linken Adnexe zur Verfügung gestellt. Hierbei wurde, sofern klinisch ein beidseitiges Ovarialkarzinom vorlag, folglich jeweils diejenige Probe mit der höheren metabolischen Restaktivität und somit dem schlechteren Therapieansprechen *in-vitro* für weitere Analysen verwendet.

3.5.2 Uni- und multivariate Überlebenszeitanalyse

Der univariate Effekt der Ausprägungen der klinisch-pathologischen Variablen wurde mittels Überlebenskurven des Kaplan-Meier-Schätzers untersucht. Mittels Breslow- und Log-Rank-Test wurden Unterschiede im Zusammenhang mit dem 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI als signifikant eingeordnet, sofern der p-Wert der Variable $<0,05$ betrug. Als grenzwertig signifikant wurden im Rahmen dieser Arbeit jene Ergebnisse bezeichnet, deren p-Wert $0,05 - 0,1$ betrug.

Der Breslow-Test gewichtet frühe Ereignisse im Nachsorgezeitraum stärker als späte Ereignisse und erfasst somit den Effekt der untersuchten Variable speziell für die frühe Phase der Nachbeobachtung. Der Log-Rank-Test hingegen gewichtet die Differenz zwischen den Gruppen der Variablenausprägung über den gesamten Nachsorgezeitraum gleich, wobei dadurch auch ein größerer Schwerpunkt auf Unterschiede gegen Ende der Nachbeobachtung gelegt wird (248) (249). Sofern drei Variablenausprägungen miteinander verglichen werden sollten, wurde zuerst mit der Einstellung „Zusammengefasst über Schichten“ analysiert. Ergab sich hierbei eine Signifikanz zwischen mindestens zwei der drei Kurven, so wurde im nächsten Schritt mittels des Modus „Paarweise über Schichten“ genauer untersucht, welche der Kurven sich im Einzelnen voneinander unterscheiden.

Die multivariate COX-Regressionsanalyse wurde auf diejenigen klinisch-pathologischen Variablen, welche in den deutschen S3-Leitlinien seit 2013 bis zur aktuell gültigen Version von 2022 als prognostisch relevant gehandelt werden, adjustiert. Folgende Variablen gelten seit 2013 als etablierte prognostische Faktoren des primären

Ovarialkarzinoms: FIGO-Stadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading sowie die Durchführung einer Erstlinientherapie gemäß Leitlinienempfehlung (21) (11). Vor diesem Hintergrund, jedoch auch in Anbetracht der Ergebnisse des univariaten Log-Rank-Tests, wurde die multivariate COX-Regressionsanalyse somit auf folgende klinischen und pathologischen Variablen adjustiert: Alter, FIGO-Stadium, makroskopischer Residualtumor, HGSOE und eine Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde für das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS und das PFI jeweils dasselbe Modell verwendet. Unter Nutzung des alle Variablen gleichzeitig einschließenden Selektionsmodus konnten jeweils Angaben zur Gesamtsignifikanz des Modells sowie der Hazard Rate (HR), der Signifikanz und dem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) jeder Variable gefällt werden.

3.5.3 Statistisches Vorgehen bei der Identifikation des Grenzwerts des Testergebnisses zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem *in-vitro* Ansprechen

Um einen prädiktiven Grenzwert für das Überleben hinsichtlich 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI im Studienkollektiv zu identifizieren, fand hierbei das Verfahren der ROC-Analyse Anwendung. Dabei wurde die metrische Variable der jeweiligen mRA auf die klinische Erstlinientherapie mit der dichotomen Variable des tumorbedingten Versterbens innerhalb von 60 Monaten zusammengeführt, da die SpherID-Studie auf diesen primären Endpunkt gepowert ist. Mittels Youden-Index wurde schließlich der finale Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen der individuellen Patientin auf die klinische Therapie identifiziert.

Um diesen Grenzwert hinsichtlich seines prädiktiven Stellenwerts bezogen auf das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS und das PFI zu prüfen, wurden erneut uni- und multivariate Analysen angefertigt. Hierbei wurde der Grenzwert im bereits genannten und auf etablierte klinisch-pathologische Prognosefaktoren adjustierten multivariaten COX-Regressionsmodell auf seinen Stellenwert in der Überlebensvorhersage untersucht.

Um potenzielle Zusammenhänge zwischen den klinisch-pathologischen Variablen und dem *in-vitro* Ansprechen zu untersuchen, wurde für dichotome Variablen auf

den exakten Fisher-Test zurückgegriffen, wohingegen für die Betrachtung der metrischen Variablen der Mann-Whitney-U-Test Anwendung fand.

3.5.4 Identifikation vergleichbar wirksamer Behandlungen zu Carboplatin/Paclitaxel im PDOC Sphäroidmodell

Im Rahmen der Spheroid-Studie wurden neben der jeweiligen klinischen Erstlinientherapie zusätzlich der Effekt der aktuell und ehemals in den deutschen Leitlinien empfohlenen Mono- und Kombinationstherapien für das Platin-resistente und -sensitive Ovarialkarzinomsrezidiv neben international empfohlenen Wirkstoffen für die Primärtherapie des Ovarialkarzinoms im PDOC Sphäroidmodell getestet (250) (11) (18) (251). Somit war es bei jeder individuellen Studienteilnehmerin möglich, das Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel mit dem Ansprechen in-vitro auf insgesamt elf verschiedene Wirkstoffe in Relation zu setzen. Hierbei sind begrifflich effektivere von äquieffektiven Therapieoptionen sowie zusätzlichen Therapiealternativen zu unterscheiden. Zusammengefasst werden diese drei Termini als therapeutische Ausweichmöglichkeiten bezeichnet.

Wies eine Therapieoption eine um maximal 10% geringere metabolische Restaktivität als die klinische Therapie auf, so wurde sie als äquieffektiv bzw. gleichwertig angesehen. Betrug die Differenz der metabolischen Restaktivität zwischen klinischer und anderer Therapie mehr als 10%, so wurde diese Option als wirksamer bzw. effektiver im Vergleich zur Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel klassifiziert. Zum Einen basiert dieser Grenzwert auf der Standardabweichung (SD): es wurden nur jene getesteten Substanzen erfasst, deren Standardabweichung maximal 10% betrug, um trotz dieser Abweichung den besseren oder gleichwertigen Effekt detektieren zu können. Zum Anderen können auch die Lösungsmittelkontrollen selbst bereits einen modulierenden Effekt in Form von Hemmung oder Stimulation der Stoffwechselaktivität aufweisen, der ebenfalls innerhalb des Rahmens einer Abweichung von 10% liegt. Da der Prozess der Probenaufarbeitung und Sphäroidgenerierung von verschiedenen Mitarbeitern des Zentrallabors manuell ausgeführt wurde, ist hierbei zudem eine technische und Untersucher-abhängige Fehlerquote anzunehmen. Vor diesem Hintergrund wurde ein Fehler auf 10%-Niveau zur Differenzierung zwischen äquieffektiven und besseren Therapieoptionen festgelegt.

Lag die mRA für Carboplatin/Paclitaxel unter dem statistisch ermittelten Grenzwert und es wurden weitere Wirkstoffe identifiziert, welche ebenfalls unter dem Grenzwert lagen, wenngleich sie rein numerisch betrachtet eine etwas höhere mRA *in-vitro* erzielten, so wurden diese als zusätzliche Therapiealternativen deklariert.

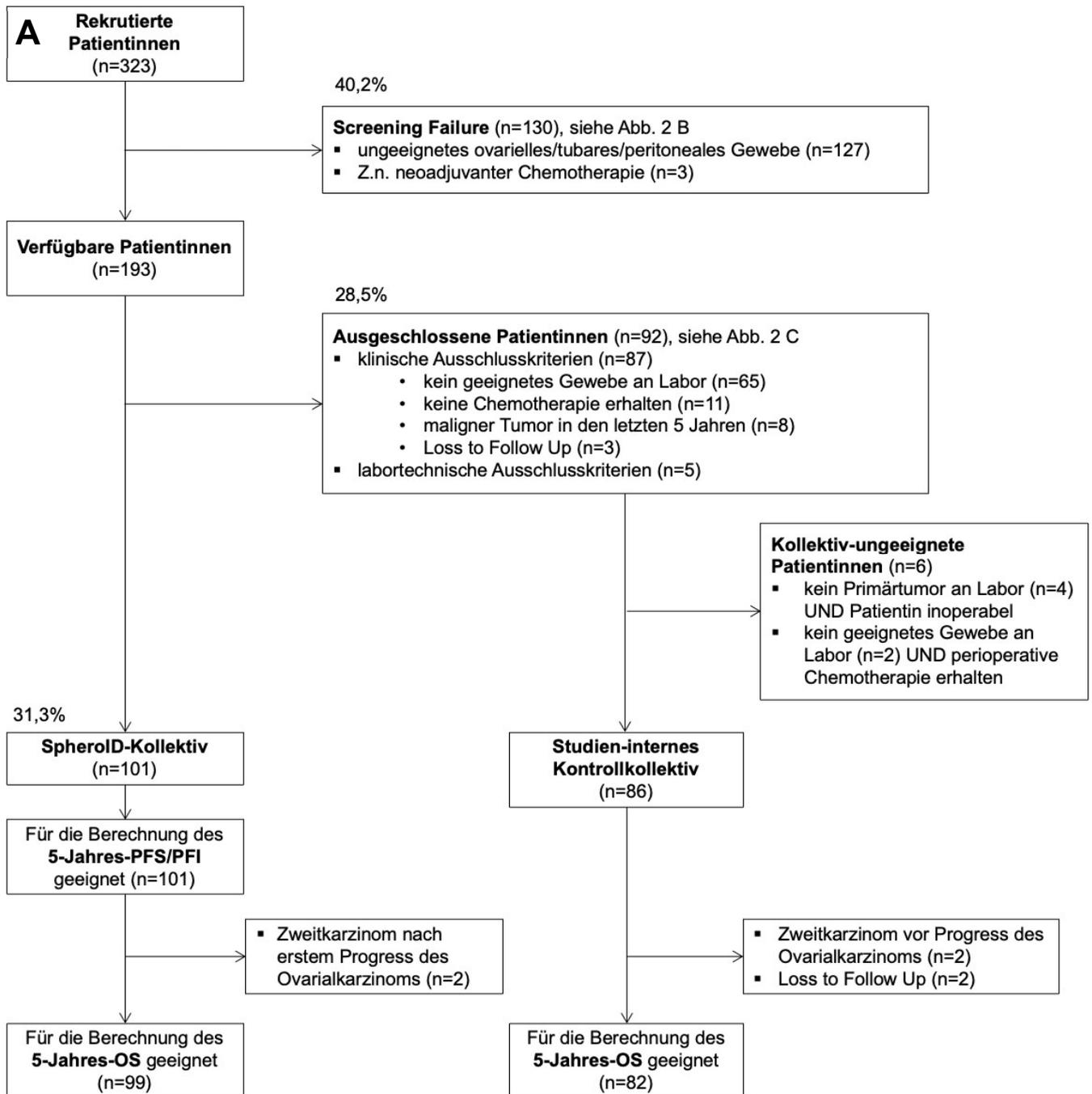
Beim Vergleich des *in-vitro* Ansprechens verschiedener Wirkstoffe mit Carboplatin/Paclitaxel wurde nach erfolgtem Test auf Normalverteilung der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben angewendet.

3.5.5 Testgüte des PDOC Sphäroidmodells

Um die Testgüte des Ergebnisses der Wirkstofftestung im Sphäroidmodell in der Vorhersage der Ereignisse von Interesse zu untersuchen, wurden Vierfeldertafeln mit dem statistisch identifizierten Grenzwert angefertigt. Auch für diejenigen Variablen, welche bereits in den klinisch-pathologischen COX-Regressionsmodellen untersucht wurden, wurden diese erstellt, um somit die Testgüte in klinischen Subkollektiven zu untersuchen. Es wurden jeweils Angaben zu den Testgüteparametern Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert sowie zur Treffsicherheit gemacht. Um zusätzlich jeweils 95%-Konfidenzintervalle zu generieren, wurde hierfür der statistische online-Rechner „med.calc’s.org“ verwendet (252).

4. Ergebnisse

4.1 Ein- und Ausschluss der rekrutierten Patientinnen



B

Screening Failure (n=130):

- nicht primär, nicht epithelial, nicht ovariell/tubar/peritoneal (n=102)
 - Rezidiv eines Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms (n=35)
 - benignes ovarielles, tubares oder peritoneales Gewebe (n=29)
 - andere Tumorentitäten (n=22)
 - unklare Diagnose (n=9)
 - nicht epitheliales Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom (n=7)
- keine Chemotherapie erforderlich (n=15)
 - FIGO IA/IB, G1/2 (n=4)
 - Borderline-Tumor (n=11)
- FIGO IA/IB (n=10)
 - G3 (n=3)
 - F.A. zum Grading (n=7)
- neoadjuvante Chemotherapie erfolgt (n=3)

C

Ausgeschlossene Patientinnen (n=92):

- klinische Ausschlusskriterien (n=87)
 - kein vitales Primärgewebe an Zentrallabor gesendet (n=65)
 - keine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten (n=11)
 - Patientenwunsch (n=8)
 - vor Beginn der Chemotherapie tumorbedingt verstorben (n=2)
 - bei schlechtem physischen Zustand nicht verabreicht (n=1)
 - synchroner maligner Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre (n=6)
 - Loss to Follow Up (n=3)
 - Zweitmalignom vor Progress des Ovarialkarzinoms (n=2)
- labortechnische Ausschlusskriterien (n=5)
 - Transportzeit >48h (n=2)
 - zu hoher Nekroseanteil in Gewebeprobe (n=2)
 - labortechnischer Fehler bei statistischer Auswertung (n=1)

Abbildung 2: A) Flussdiagramm über den Ein- und Ausschluss aller 323 rekrutierten Patientinnen; B) Zusätzliche Informationen zu 130 Patientinnen mit Screening Failure; C) Zusätzliche Informationen zu 92 ausgeschlossenen Patientinnen

Legende zu Abbildung 2: n = Anzahl von Patientinnen; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; F.A. = fehlende Angabe; G = Grading

In Abbildung 2 A ist der Vorgang des Ein- und Ausschlusses der für die Studie rekrutierten Patientinnen schematisch dargestellt mit ergänzenden Informationen zu Screening Failure und ausgeschlossenen Patientinnen in Abbildung 2 B und C. In Tabelle A 1 im Anhang befindet sich eine detaillierte Auflistung aller rekrutierten Patientinnen sowie deren Einordnung in Studien- oder –internes Kontrollkollektiv, Screening Failure oder Kollektiv-ungeeignete Patientinnen. Patientinnen, welche für die Studie aufgeklärt wurden, jedoch grundlegende Studienanforderungen (siehe Ein- und Ausschlusskriterien im Kapitel 3.1) nicht erfüllten, werden als Screening Failure bezeichnet.

Unter den 130 als Screening Failure deklarierten Patientinnen wurde bei 102 Patientinnen ungeeignetes Gewebe geschickt. Hierbei handelte es sich in 35 Fällen um Rezidivpatientinnen, wobei in 29 bzw. 22 Fällen benignes oder Gewebe nicht ovari-

ellen, tubaren oder peritonealen Ursprungs vorlag. Daneben konnte bei neun Patientinnen trotz weiterführender histopathologischer und immunhistochemischer Untersuchungen keine eindeutige Diagnose gestellt werden und sieben Patientinnen wiesen primäre Ovarialkarzinome nicht epithelialen Ursprungs auf. Bei 15 Patientinnen mit Screening Failure war aufgrund zu niedrigem Tumorstadiums oder bei Vorliegen eines Borderline Tumors keine Chemotherapie notwendig. Bei weiteren zehn Patientinnen lagen ebenfalls Karzinome im Stadium FIGO IA/B vor, weswegen sie auch als Screening Failure klassifiziert wurden, da erst ab dem Stadium FIGO IC in die Spheroid-Studie eingeschlossen wurde. Zudem war bei drei Patientinnen bereits eine neoadjuvante Chemotherapie des primären Ovarialkarzinoms begonnen worden. Die Gesamtrate der Screening Failures beträgt 40,2%, was jedoch bei einem Großteil der Patientinnen durch die präoperativ schwere Vorhersagbarkeit einiger Parameter erklärbar ist.

Bei jeder der verbleibenden 193 Patientinnen handelte es sich um ein primäres Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom. All diejenigen, die alle Einschluss- und kein Ausschlusskriterium erfüllten, sind Teilnehmerinnen der Spheroid-Studie (n=101). Zwei der Studienpatientinnen entwickelten im Verlauf einen Progress des Ovarialkarzinoms bevor sie an einem anderen Zweitkarzinom erkrankten, wodurch sie im Studienkollektiv verbleiben und hinsichtlich der Bewertung des 5-Jahres-PFS und PFI, hingegen nicht für die Analyse des 5-Jahres-OS geeignet sind. Insgesamt liegt die Rate der Studienteilnehmerinnen bei 31,3%.

Bei den verbleibenden 92 Patientinnen lagen unterschiedliche Gründe vor, die eine Studienteilnahme verhinderten, jedoch bei 86 Patientinnen (93,5%) eine Verwendung der Basisdaten im Rahmen des Studien-internen Kontrollkollektivs zuließen. Analysen dieses Kollektivs wurden jeweils klar gekennzeichnet und separat von Ergebnissen des Spheroid-Kollektivs betrachtet. Bei 65 der 92 ausgeschlossenen Patientinnen wurde kein geeignetes Gewebe an das Labor geschickt, da häufig lediglich Proben aus Omentum oder Peritoneum (n=33) und somit kein Primariusgewebe oder allgemein kein bzw. zu wenig Gewebe (n=20) zur Verfügung gestellt wurde. Biologische Unterschiede zwischen dem Primärtumor und dessen metastatischen Absonderungen in genannten Lokalisationen bedingen ein unterschiedliches Therapieansprechen und führen zu mangelhafter Vergleichbarkeit der Ergebnisse (253) (254) (255). Bei weiteren zwölf dieser 65 Patientinnen waren die Zellen aufgrund einer Formalinfixierung nicht mehr vital und für die weitere Analyse unbrauchbar. Elf der ausgeschlossenen Patientinnen erhielten aus verschiedenen Gründen keine

medikamentöse Erstlinientherapie (siehe Abbildung 2 C). Patientinnen, welche zuvor an einem anderen Malignom erkrankt waren und teilweise auch im Rahmen dessen therapiert wurden (n=6), wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen, da eine Bestrahlung oder Systemtherapie einen potenziellen Einfluss auf das PFS und das OS haben könnte. Bei drei Patientinnen war es aus verschiedenen Gründen nicht möglich gewesen, Informationen zu klinisch-pathologischen Basisdaten und dem jeweiligen Verlauf zu erhalten. Auch wurden zwei Patientinnen exkludiert, da sie bereits vor Progress des Ovarialkarzinoms an einem Zweitmalignom erkrankten. Lediglich bei fünf Patientinnen lagen labortechnische Gründe vor, welche ein Studienteilnahme verhinderten, da entweder die Transportzeit der Tumorprobe länger als 48 Stunden andauerte und dies die zelluläre Vitalität negativ beeinflusste (n=2), der zu hohe Nekroseanteil in der Gewebeprobe eine weitere Aufarbeitung unmöglich machte (n=2) oder es bei der statistischen Auswertung zu nicht behebbaren Fehlern kam (n=1).

Nur sechs der 92 Patientinnen waren trotz gesichertem Ovarialkarzinom (FIGO IC bis IV) nicht zur Aufnahme in das Studien-interne Kontrollkollektiv geeignet, da der Tumor in der vorliegenden Palliativsituation operativ nicht entfernt wurde (n=4) oder zwischen zwei operativen Eingriffen einige Zyklen einer zytoreduktiven Chemotherapie stattfanden (n=2). Somit liegt die definitive Ausschlussrate über alle Zentren bei lediglich 1,9% (n=6/323).

Tabelle 1 A und B zeigt eine Zusammenfassung aller eingesandten und verwendeten Proben je Prüfzentrum. Zentrumsspezifische Grafiken dazu befinden sich in Abbildung A 1 im Anhang. In den Tabellen 2 und 10 werden das Studienkollektiv sowie das Studien-interne Kontrollkollektiv jeweils separat charakterisiert, wobei vergleichende Gegenüberstellungen den Tabellen A 18 und A 19 zu entnehmen sind.

Tabelle 1: Übersicht über die fünf teilnehmenden Prüfzentren sowie die Einordnung aller Patientinnen in Screening Failure und Studienkollektiv (A) sowie in Studien-interne Kontrollkollektiv, Studienausscheider und Kollektiv-ungeeignete Patientinnen (B)

Legende zu Tabelle 1: Pat. = Patientin; int. = intern; ungeeign. = ungeeignet; ausgeschl. = ausgeschlossen

A Klinikum	rekrutierte Pat.	Screening Failure	Rate der Screening Failures	verfügbare Pat.	davon: Studienpat.	Rate der Studienpat.
Großhadern	136	71	52,2%	65	27	19,9%
Dritter Orden	76	23	30,3%	53	34	44,7%
Harlaching	51	23	45,1%	28	15	29,4%
Starnberg	31	7	22,6%	24	16	51,6%
Rechts der Isar	29	6	20,7%	23	9	31,0%
Gesamt	323	130	40,2%	193	101	31,3%

B Klinikum	ausgeschl. Pat.	Rate der ausgeschl. Pat.	davon: Pat. des Studien-int. Kontroll-kollektivs	Rate der Kontrollpat.	Kollektiv-ungeeign. Pat.	Rate der Kollektiv-ungeeign. Pat.
Großhadern	38	27,9%	34	25,0%	4	2,9%
Dritter Orden	19	25,0%	19	25,0%	0	0,0%
Harlaching	13	25,5%	12	23,5%	1	2,0%
Starnberg	8	25,8%	7	22,6%	1	3,2%
Rechts der Isar	14	48,3%	14	48,3%	0	0,0%
Gesamt	92	28,5%	86	26,6%	6	1,9%

4.2 Kollektivcharakterisierungen

4.2.1 Studienkollektiv

4.2.1.1 Klinisch-pathologische Basisdaten bei Erstdiagnose

Im Folgenden werden Besonderheiten der 101 Studienteilnehmerinnen hinsichtlich der Verteilung der für die weiteren Analysen am relevantesten klinisch-pathologisch Basisdaten beschrieben. Für alle metrischen Variablen wurde gemäß dem Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung festgestellt ($p < 0,05^*$). Alle detaillierten Informationen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Im Anhang befindet sich in Tabelle A 7 zudem eine Korrelationsmatrix aller klinisch-pathologischer Basisdaten der primären Tumorsituation.

Tabelle 2: Klinisch-pathologische Beschreibung der 101 Studienpatientinnen bei Erstdiagnose

Legende zu Tabelle 2: SD = Standardabweichung; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

	Parameter oder Gruppen	Anzahl oder Wert	Prozentsatz
Patientinnen-bezogene Charakteristika			
Alter zum Diagnosezeitpunkt (Jahre)	Median	66	
	Mittelwert	63	
	Spannweite	24 - 83	
	SD	12	
		≥66	53
	<66	48	47,5%
Body-Mass-Index	Median (kg/m ²)	24,2	
	Mittelwert (kg/m ²)	25,5	
	Spannweite (kg/m ²)	15,2 - 42,2	
	SD	6,6	
	fehlende Angabe	33	
	untergewichtig (<18,5 kg/m ²)	7	10,3%

Ergebnisse

	normalgewichtig (18,5-24,9 kg/m ²)	32	47,1%	
	übergewichtig (>24,9 kg/m ²)	29	42,6%	
Vorerkrankungen	nein	31	30,7%	
	ja	70	69,3%	
	eine	34	48,6%	
	mehrere	36	51,4%	
Tumor-bezogene Charakteristika				
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	75	76,5%	
	Tube	15	15,3%	
	Peritoneum	8	8,2%	
	fehlende Angabe	3		
Seitenzuordnung des Primärtumors	Patientinnen mit gesichertem Ovarial-/Tubenkarzinom	90		
	rechtsseitiges Karzinom	15	16,7%	
	linksseitiges Karzinom	15	16,7%	
	beidseitiges Karzinom	53	58,9%	
	fehlende Angabe	7	7,7%	
Grading	G1	3	3,0%	
	G2	3	3,0%	
	G3	93	94,0%	
	fehlende Angabe	2		
Histologischer Subtyp/ (Grading)	serös	55	55,0%	
	serös-papillär	34	34,0%	
	endometrioid	4	4,0%	
	Maligner Müllerscher Misch tumor	4	4,0%	
	gemischt	2	2,0%	
	klarzellig	1	1,0%	
	fehlende Angabe	1		
		HGSOC	81	82,7%
	non-HGSOC	17	17,3%	
FIGO-Stadium	IIA	1	1,0%	
	IIB	2	2,0%	
	IIC	2	2,0%	
	IIIA	2	2,0%	
	IIIB	3	3,0%	
	IIIC	60	59,3%	
	IV	31	30,7%	
		II/III	70	69,3%
		IV	31	30,7%
pT-Stadium	2a	1	1,0%	
	2b	4	4,0%	
	2c	6	6,0%	
	3b	7	7,0%	
	3c	82	82,0%	
	fehlende Angabe	1		
		pT1, 2	11	11,0%
	pT3	89	89,0%	
pN-Stadium	0	21	28,4%	
	1	53	71,6%	
	fehlende Angabe	27		
c/pM-Stadium	M0	69	69,0%	
	M1	31	31,0%	
	fehlende Angabe	1		
Blutgefäßinvasion	nein	74	88,1%	
	ja	10	11,9%	
	fehlende Angabe	17		
Lymphgefäßinvasion	nein	47	54,7%	
	ja	39	45,3%	
	fehlende Angabe	15		
Aszites	nein	13	12,9%	
	ja	88	87,1%	
Peritonealkarzinose	nein	11	12,0%	
	ja	81	88,0%	

Ergebnisse

	fehlende Angabe	9	
Therapie-bezogene Charakteristika			
Operationsverfahren	Radikal-Operation	51	50,5%
	Debulking-Operation	46	45,5%
	palliative Operation	4	4,0%
Makroskopischer Residualtumor	nein	59	58,4%
	ja	42	41,6%
TSIC (Tage)	Median	36	
	Mittelwert	42	
	Spannweite	10 - 138	
	SD	24	
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	53	52,5%
	Carboplatin/Paclitaxel	38	37,6%
	Carboplatin	9	8,9%
	Carboplatin/Gemcitabin	1	1,0%
Anzahl der Chemo-Zyklen	1	5	5,0%
	2	2	2,0%
	3	1	1,0%
	4	2	2,0%
	5	1	1,0%
	6	87	86,0%
	8	2	2,0%
	9	1	1,0%
	Gabe von Bevacizumab	nein	48
ja, ab erstem Zyklus		11	10,9%
ja, ab zweitem Zyklus		29	28,7%
ja, ab späterem Zyklus		13	12,9%
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	60	59,4%
	nein	41	40,6%
	weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, eine Modifikation	23	56,1%
	weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, zwei Modifikationen	13	31,7%
	weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, drei Modifikationen	2	4,9%
	mehr als Leitlinien-gerechte Therapie	3	7,3%
	weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, keine/eine Modifikation	83	84,7%
weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, mehrere Modifikationen	15	15,3%	
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (Mehrfachnennung)	nein	63	62,4%
	ja	38	37,6%
	Reduktion der Dosis	25	
	von Carboplatin/Paclitaxel	11	44,0%
	von Paclitaxel	7	28,0%
	von Carboplatin	6	24,0%
	von Gemcitabin	1	4,0%
	Paclitaxel	18	
	50% der Dosis	3	16,7%
	75% der Dosis	14	77,8%
	90% der Dosis	1	5,5%
	Carboplatin	17	
	50% der Dosis	7	41,2%
	75% der Dosis	9	52,9%
	90% der Dosis	1	5,9%
Gemcitabin	1		
75% der Dosis	1	100,0%	
Reduktion der Zyklusanzahl	11		
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	9		
Wechsel einer Substanz im Verlauf	5		
Wechsel von Paclitaxel auf Docetaxel	4	80,0%	
Wechsel von Paclitaxel auf Epirubicin	1	20,0%	
Absetzung einer Substanz im Verlauf	3		

Ergebnisse

	Absetzung von Paclitaxel	3	100,0%
	Erhöhung der Zyklusanzahl bei Dosisreduktion	1	
	Intervallspreizung	1	
Gründe für Therapiemodifikationen (Mehrfachnennungen)	Patientinnen mit weniger als Leitliniengerechter med. Erstlinientherapie und Modifikation (en)	38	37,6%
	Therapie-bedingter reduzierter Allgemeinzustand	15	
	Polyneuropathie	10	
	hämatotoxische Nebenwirkungen	7	
	andere Nebenwirkungen	5	
	allergische Reaktion	4	
	Aetas	4	
	Progress unter Therapie	2	
	Patientenwunsch	1	
fehlende Angabe	1		
Mehr als Leitliniengerechte med. Erstlinientherapie	ja	3	3,0%
	Erhöhung der Zyklusanzahl	2	
	Erhöhung der Dosis	1	
	nein	98	97,0%
CA-125, präoperativ	Median (U/ml)	557,0	
	Mittelwert (U/ml)	1323,9	
	Spannweite (U/ml)	19,0 - 9472,0	
	SD	1952,0	
	unauffällig	1	1,1%
	pathologisch	94	98,9%
	fehlende Angabe	6	
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	Median (U/ml)	16,9	
	Mittelwert (U/ml)	72,1	
	Spannweite	4,6 - 2664,0	
	SD	327,2	
	unauffällig	49	74,2%
	pathologisch	17	25,8%
	fehlende Angabe	35	

Der Median des Alters der Studienpatientinnen beträgt 66 Jahre. Bei 76,5% (n=75/98) der Patientinnen ging der Tumor vom Ovar aus, gefolgt von Tube (15,3%; n=15/98) und Peritoneum (8,2%; n=8/98). Mit 58,9% (n=53/90) traten am häufigsten beidseitige Karzinome auf. Jeweils am größten ist der Anteil von Patientinnen mit einem als high-grade klassifiziertem Malignom mit 94,0% (n=93/99) sowie von serös bzw. serös-papillären Karzinomen (89,0%; n=89/100). Betrachtet man histologischen Subtyp und Grading kombiniert, so führt dies zu einem Anteil von 82,7% (n=81/98), dessen Ovarialkarzinom als HGSOC zu bezeichnen ist. Nahezu ein Drittel der Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium FIGO IV (30,7%; n=31/101).

Hinsichtlich des operativen Eingriffs wurde bei 45,5% (n=46/101) eine Debulking-Operation vorgenommen, mit welcher man makroskopische Tumorfreiheit erreichen will. Hierbei werden die beidseitige Adnexektomie, Hysterektomie, Omentektomie,

sowie die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Bei einem etwas höheren Patientinnenanteil (50,5%; n=51/101) wurde der Tumor im Rahmen einer Radikal-Operation entfernt, wobei dieser grundsätzlich dem Debulking-Eingriff entspricht, häufig jedoch ausgedehntere operative Maßnahmen wie Darmchirurgie vorgenommen wurden. Lediglich bei 4,0% (n=4/101) der Patientinnen wurde der palliative operative Eingriff gewählt, welcher die höchstmögliche Lebensqualität zum Beispiel durch Lösung eines mechanischen Ileus oder durch die Entfernung großer Tumormassen ermöglichen soll. Insgesamt konnten lediglich 58,4% (n=59/101) ohne Verbleiben eines makroskopischen Tumorrests operiert werden.

90,1% (n=91/101) der Studienpatientinnen wurden mit Carboplatin/Paclitaxel bzw. in Kombination mit Bevacizumab therapiert, was unter Einbezug weiterer Faktoren zu 59,4% (n=60/101) des Studienkollektivs führt, welche über den gesamten Zeitraum der Erstlinientherapie gemäß Empfehlung der deutschen S3-Leitlinien behandelt wurden. Die Art der Therapiemodifikationen, welche eine Abweichung von der Leitlinienempfehlung zur Folge hatten, sind ebenfalls Tabelle 2 zu entnehmen und werden im Verlauf noch genauer betrachtet.

Trotz mehrfacher geringfügiger Anpassungen der Leitlinien in den Jahren 2016, 2017, 2019 und 2020 beinhaltet auch die zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuelle Version von Mai 2022 keine neuen Empfehlungen zur zytostatischen Erstlinientherapie. Lediglich die Hinzugabe der PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib wurde in die Leitlinien 2020 und 2021 zur Ergänzung der zytostatischen Erstlinientherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie bei speziellen Patientinnenkonstellationen aufgenommen. Diese bleiben jedoch in dieser Arbeit unberücksichtigt, da sie im Rekrutierungszeitraum der Spheroid-Studie (Januar 2012 bis November 2016) noch nicht zugelassen waren (21).

4.2.1.2 Überlebensdaten im Spheroid-Kollektiv

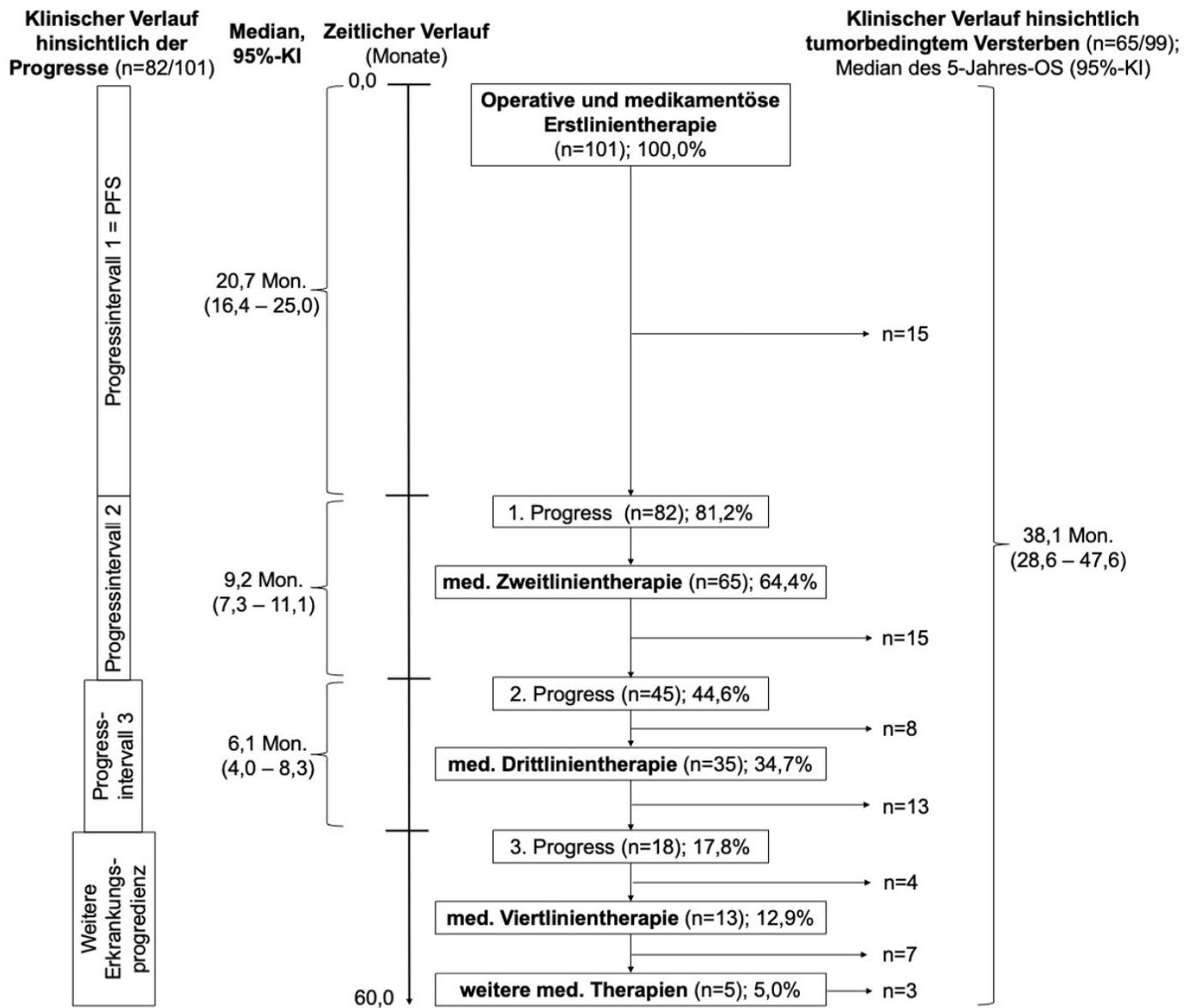


Abbildung 3: Flussdiagramm über Progressereignisse und Rezidivtherapien von 101 Patientinnen sowie über tumorbedingtes Versterben von 99 Patientinnen

Legende zu Abbildung 3: n= Anzahl von Patientinnen; KI = Konfidenzintervall; Mon. = Monat; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; Progressintervall 2 = Intervall zwischen erstem und zweitem Progress; Progressintervall 3 = Intervall zwischen zweitem und drittem Progress

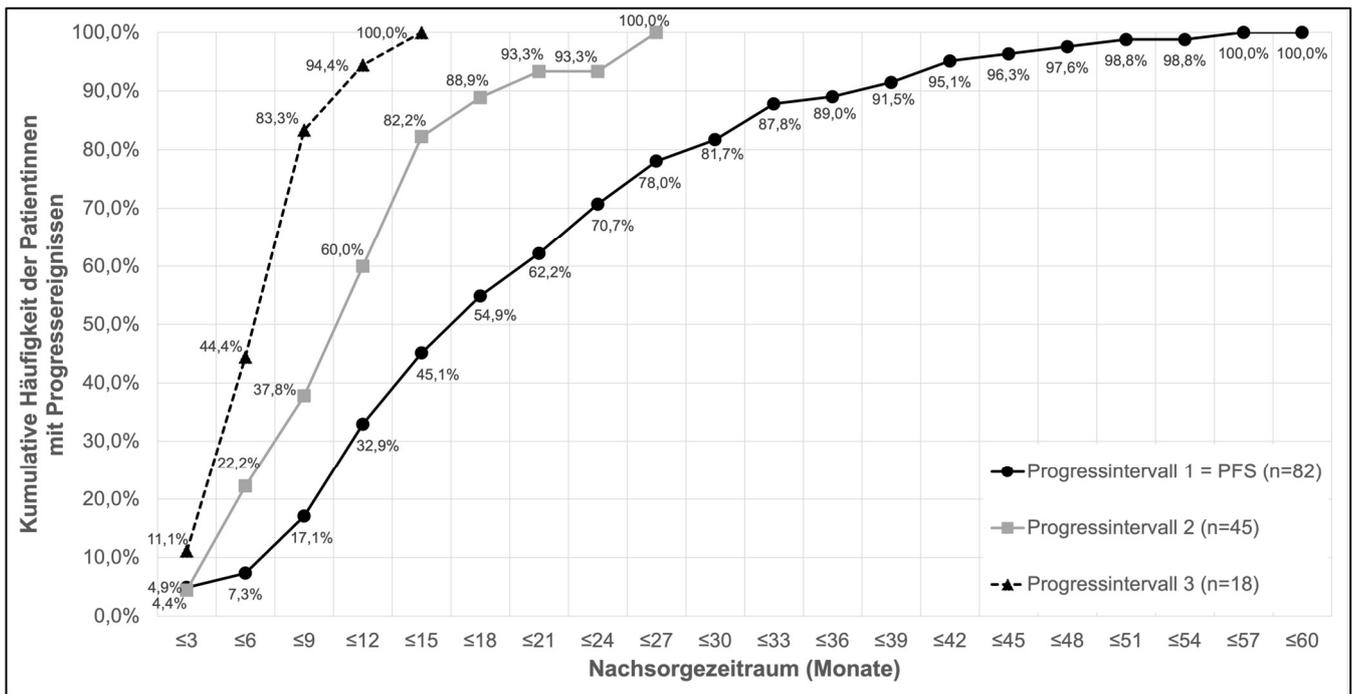


Abbildung 4: Inzidenzkurve mit kumulativer Anzahl der Patientinnen mit Progressen im Nachsorgezeitraum (Progressintervalle 1-3)

Legende zu Abbildung 4: PFS = Progress-freies Überleben; Progressintervall 2 = Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Progress; Progressintervall 3 = Intervall zwischen dem zweiten und dem dritten Progress

In Abbildung 3 ist der klinische Verlauf aller Studienteilnehmerinnen in den 60 Nachsorgemonaten dargestellt. Sie beinhaltet alle bei 101 Patientinnen auf den Primärtumor folgenden Progresse, damit verbundene Therapien sowie alle 65 der 99 in den jeweiligen Zeitintervallen verstorbenen Patientinnen und dient den folgenden Analysen als Basis. Eine detailliertere Version dieser Abbildung befindet sich im Anhang in Abbildung A 2. Abbildung 4 wiederum illustriert, wie sich die zeitlichen Abstände zwischen den drei dokumentierten Rezidiven stets verkürzen. Die Mediane der Progressintervalle 1, 2 und 3 betragen hierbei 20,7 Monate (95%-KI: 16,4 – 25,0 Monate; = PFS), 9,2 Monate (95%-KI: 7,3 – 11,1 Monate) und 6,1 Monate (95%-KI: 4,0 – 8,3 Monate).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im SpherID-Kollektiv bei 34,3% (n=34/99), wobei die Rate an 5-Jahres-Progressfreiheit 18,8% (n=19/101) beträgt.

a) Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben im Studienkollektiv

Der Median des Nachsorgezeitraums beträgt 63,4 Monate (95%-KI: 62,7 – 64,1 Monate), wobei der Median des 5-Jahres-OS bei 38,1 Monaten (95%-KI: 28,6 – 47,6

Monate) liegt. Von allen 65 der 99 hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens betrachteten Studienpatientinnen waren nach 6, 12, 18 und 24 Monaten kumulativ bereits 4,6%, 20,0%, 33,8% und 49,2% verstorben (siehe Tabelle A 8 im Anhang). Insgesamt lag die 5-Jahres-Mortalitätsrate bei 65,7% (n=65/99). Das 5-Jahres-OS des Studienkollektivs wird in Abbildung 6 A und B mit jenem des Studien-internen Kontrollkollektivs gegenübergestellt.

b) Sekundäre Endpunkte und weitere Progresse mit erfolgten Rezidivtherapien im Studienkollektiv

Tabelle A 9 (A-D) im Anhang fasst das zeitliche Auftreten aller erfassten tumorbedingten Progresse der Patientinnen innerhalb von 60 Monaten zusammen. Hinsichtlich der medikamentösen Zweit-, Dritt-, Viertlinien- und weiterer Therapien sind in Abbildung 5 A-D sowie in Tabelle 3 weiterführende Informationen enthalten. Jene Patientinnen, bei denen im Rahmen der medikamentösen Zweitlinientherapie von der Leitlinienempfehlung abgewichen wurde, sind in Abbildung 5 A-D gekennzeichnet. Die nun folgenden Analysen über den klinischen Verlauf beziehen sich auf Daten, welche in den Abbildungen 3 und 4 sowie in den ausführlicheren Versionen in Abbildung A 2 und Tabelle A 16 im Anhang enthalten sind.

Tabelle 3: Substanzen der jeweils erhaltenen Zweit-, Dritt-, Viertlinien- und weiterer Therapien von 65, 35, 13 und fünf Patientinnen des Studienkollektivs

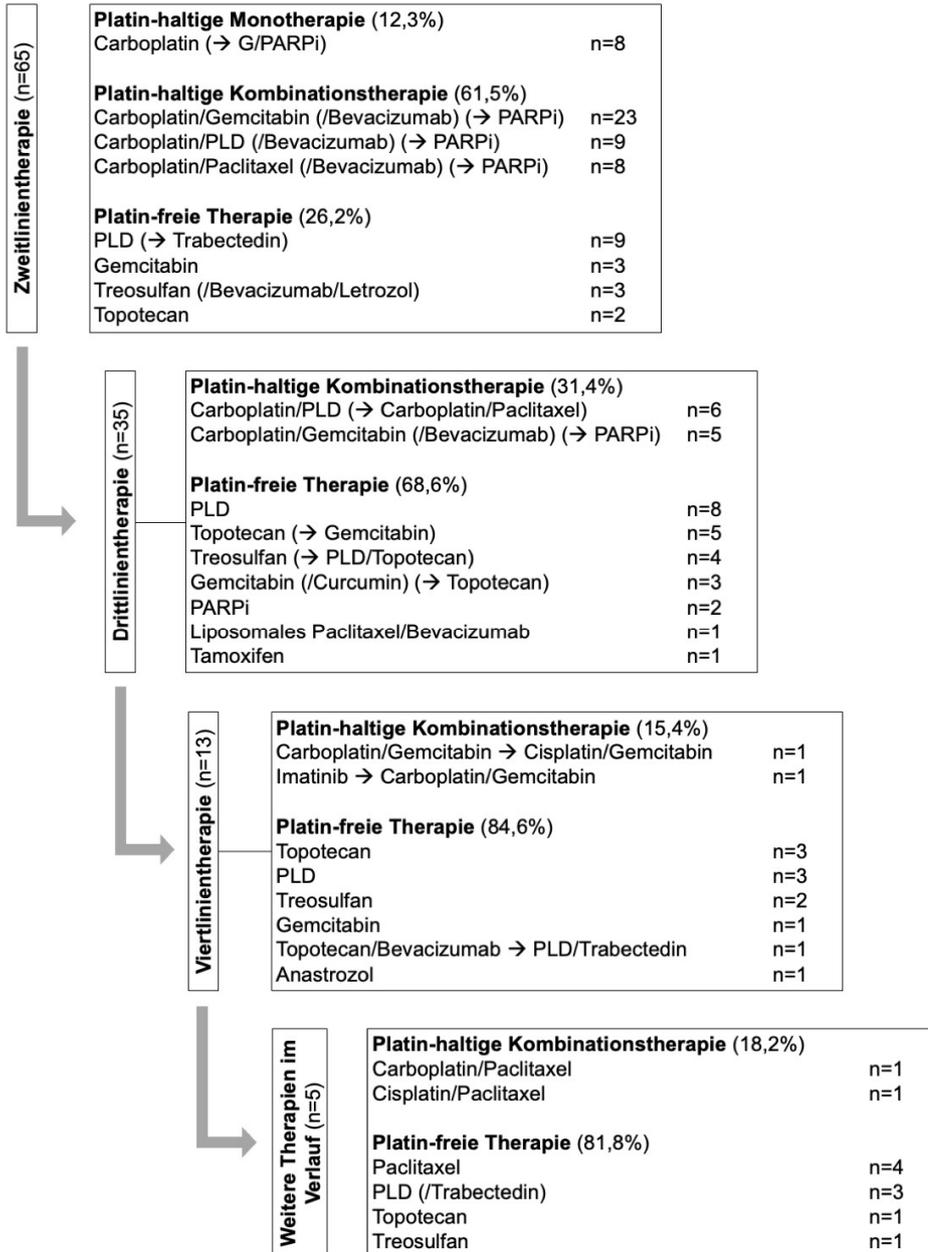
Legende zu Tabelle 3: C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; B = Bevacizumab; Treo = Treosulfan; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Cis = Cisplatin; Topo = Topotecan

Batch-Nr.	Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie	Viertlinientherapie	Weitere Therapien
4705	C/G/B	C/PLD		
4747	C/G/B	Tamoxifen		
4754	C/P	PLD		
4757	Treo/B	PLD		
4833	Carboplatin	liposomales P/B	Topo/B → PLD/Trabectedin	
4855	C/PLD			
4861	C/PLD/B	Topotecan		
4912	C → G	Treosulfan	PLD	
4940	PLD	Topo → G		
4953	C/G			
4959	C/P			
4976	C/P → B	C/PLD → C/P		
5003	Carboplatin			
5048	C/G/B	PLD		
5054	C/P			
5056	Treosulfan	C/G		
5062	PLD			

Ergebnisse

5064	PLD	Topotecan	Gemcitabin	
5070	C/G/B	PLD	Treosulfan	
5091	Gemcitabin	C/PLD	Topotecan	
5097	C/G	Olaparib		
5111	C/G	PLD		
5121	C/PLD	C/G		
5199	C/G/B			
5200	C/G	Cis/G/B		
5224	C/G	PLD		
5242	Carboplatin	Treo → PLD		
5243	C/PLD → Niraparib			
5253	C/PLD/B	Gemcitabin	Anastrozol	
5257	PLD			
5264	C/G			
5266	C/G	PLD		
5270	C/PLD	G → Topotecan	Treosulfan	
5277	C/G → Niraparib	C/PLD		
5278	C/P → Niraparib	C/PLD		
5289	Topotecan			
5290	Treo/Letrozol			
5295	C → G	PLD		
5306	C/G → Olaparib			
5310	C → Niraparib			
5311	C/PLD → Olaparib			
5329	PLD	Topotecan		
5332	C/PLD → Olaparib	C/G	Topotecan	P → PLD
5348	C/G	Topotecan	PLD	P → C/P
5352	Gemcitabin			
5354	C/G	Niraparib		
5364	C/G/B → Olaparib			
5373	PLD → Trabectedin			
5377	C/PLD → Olaparib	Treosulfan	Imatinib → C/G	
5378	C/G			
5382	C/G → Niraparib			
5390	C/P → Niraparib	Treo → Topo	C/G → Cis/G	PLD → Cis/P → P
5392	PLD			
5403	Carboplatin			
5405	C/G/B → Olaparib			
5411	Gemcitabin			
5425	C/P → Niraparib			
5437	Carboplatin			
5449	C/G	C/G → Niraparib	PLD	Topotecan
5450	PLD → Trabectedin			
5506	PLD			
5519	C/G			
5520	Topotecan			
5532	C/G	C/PLD	Topotecan	P → Treo → PLD/Trabectedin
5576	C/P → Niraparib			

A



B

Platin-haltige Monotherapie (11,1%)	
# Carboplatin	n=1
Platin-freie Therapie (88,9%)	
PLD (→ Trabectedin)	n=4
Gemcitabin	n=2
Topotecan	n=2

C

Platin-haltige Monotherapie (15,0%)	
Carboplatin (→ Gemcitabin)	n=3
Platin-haltige Kombinationstherapie (60,0%)	
Carboplatin/Gemcitabin (/Bevacizumab) (→ PARPi)	n=9
Carboplatin/Paclitaxel (→ PARPi)	n=2
Carboplatin/PLD	n=1
Platin-freie Therapie (25,0%)	
# PLD	n=4
PLD → Trabectedin	n=1

D

Platin-haltige Monotherapie (11,1%)	
# Carboplatin (→ PARPi)	n=4
Platin-haltige Kombinationstherapie (77,8%)	
Carboplatin/Gemcitabin (/Bevacizumab) (→ PARPi)	n=14
Carboplatin/PLD (/Bevacizumab) (→ PARPi)	n=8
Carboplatin/Paclitaxel (/Bevacizumab) (→ PARPi)	n=6
Platin-freie Therapie (11,1%)	
# Treosulfan (/Bevacizumab/Letrozol)	n=3
# Gemcitabin	n=1

Abbildung 5: A) Medikamentöse Platin-haltige und Platin-freie Rezidivtherapien bei 65, 35, 13 und fünf Patientinnen mit erstem, zweitem, drittem und weiterem Progress im fünf Jahre umfassenden Nachsorgezeitraum im Studienkollektiv (Mehrfachnennung bei „weitere Therapien im Verlauf“: elf Therapien bei fünf Patientinnen); B) Verabreichte medikamentöse Zweitlinientherapien bei neun Patientinnen mit PFI <6 Monate; C) Verabreichte medikamentöse Zweitlinientherapien bei 20 Patientinnen mit PFI 6-12 Monate, D) Verabreichte Medikamentöse Zweitlinientherapien bei 36 Patientinnen mit PFI >12 Monate

Legende zu Abbildung 5: n = Anzahl von Patientinnen; Wirkstoff in Klammern = zur Rezidivtherapie additiv verabreicht; Wirkstoff nach Pfeil = als Erhaltungstherapie nach Rezidivtherapie verabreicht; # = Abweichung von der Leitlinienempfehlung in der Substanzauswahl; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; PARPi = Hemmer der Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; G = Gemcitabin

I) Erster Progress und medikamentöse Zweitlinientherapie

Innerhalb von 60 Nachsorge Monaten erkrankten 81,2% (n=82/101) der Studienpatientinnen an einem Progress, wobei der Median des 5-Jahres-PFS 20,7 Monaten (95%-KI: 16,4 – 25,0 Monate) betrug. Der Median des PFI lag bei 15,8 Monaten (95%-KI: 11,3 – 20,3 Monate). Von den 82 der 101 Patientinnen, welche im Verlauf mindestens einmal rezidierten, betrug der kumulative Anteil nach 6, 12, 18 und 24 Monaten 7,3%, 32,9%, 54,9% und 70,7% (siehe Tabelle A 9 A).

Von den 82 rezidierten Patientinnen verstarben 65 Patientinnen innerhalb von fünf Jahren mit einem medianen Intervall zwischen erstem Progress und tumorbedingtem Versterben von 8,9 Monaten (95%-KI: 7,0 – 10,8 Monate). Dabei wiesen jene 49 Studienteilnehmerinnen, welche zuvor eine medikamentöse Zweitlinientherapie erhalten hatten, mit 10,7 Monaten (95%-KI: 6,6 – 14,8 Monate) gegenüber 1,1 Monaten (95%-KI: 0,5 – 1,8 Monate) ein hoch signifikant längeres Überlebensintervall auf als jene 16 Patientinnen, welche sich aus verschiedenen Gründen keiner Rezidivtherapie unterzogen hatten (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$). Auch für das 5-Jahres-OS ergibt sich mit 34,8 Monaten (95%-KI: 26,1 – 43,5 Monate) ein hoch signifikanter Überlebensvorteil der 49 Patientinnen mit medikamentöser Zweitlinientherapie gegenüber 10,8 Monaten (95%-KI: 9,2 – 12,4 Monate) jener 16 Patientinnen, welche keine Rezidivtherapie erhalten haben (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$).

Zehn der 65 Patientinnen, welche medikamentös zweitlinientherapiert wurden, unterzogen sich zuvor einer Rezidiv-OP (siehe Abbildung A 2 im Anhang). Hierbei wurden beispielsweise (Lymphknoten-) Metastasen reseziert oder Adhäsiolyse bzw. Tumordebulking durchgeführt. Für das 5-Jahres-OS ergab sich in der univariaten Über-

lebenszeitanalyse dieser Patientinnen ein grenzwertig signifikanter Überlebensvorteil gegenüber jenen, welche die Zweitlinientherapie ohne vorausgehende Rezidivoperation erhalten haben (Breslow: $p=0,075$; Log-Rank: $p=0,074$).

Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung des ersten Progresses wird die Therapie neben weiteren Faktoren wie dem Alter sowie der körperlichen Verfassung, dem Wunsch der jeweiligen Patientin sowie genetischen und tumorbiologischen Parametern anhand des PFI ausgewählt (11). Dieses dient derzeit, obwohl es offiziell seit 2017 in den S3-Leitlinien nicht mehr allgemeingültig als Parameter zur Differenzierung zwischen Platin-sensitivem und -resistentem Rezidiv herangezogen werden soll, nachwievor als Möglichkeit zur Auswahl der jeweiligen Rezidivtherapie, da dieses Vorgehen auch international noch nicht vollständig verlassen worden ist (11) (256). Wurde bei einer Patientin von diesen Empfehlungen in den S3-Leitlinien abgewichen, ist dies in Abbildung 5 gekennzeichnet.

Bei neun der mit einer Zweitlinientherapie behandelten Progresspatientinnen trat der Progress bereits in den ersten sechs Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie auf (siehe Abbildung 5 B). Diese sollen gemäß der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinien sowie der ESMO ausschließlich Platin-frei mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel behandelt werden (21) (17) (11). Mit Verwendung der drei erstgenannten Substanzen traf dies auf 88,9% der Patientinnen zu.

Bei Auftreten eines Progresses frühestens zwölf Monate nach Abschluss der Platin-haltigen Erstlinienbehandlung werden Platin-basierte zytostatische Kombinationstherapien wie Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin und Carboplatin/PLD empfohlen. Insgesamt wurden 77,8% dieser 36 Patientinnen Leitlinien-gerecht hinsichtlich der verwendeten Substanzen in Form von Platin-haltigen Kombinationstherapien behandelt (siehe Abbildung 5 D).

In der 20 Patientinnen umfassenden Gruppe, bei welchen der Progress innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie auftrat, gelten ähnliche Therapieempfehlungen wie bei der zuvor genannten Gruppe, jedoch wird zusätzlich die Option der Kombinationstherapie aus PLD/Trabectedin genannt. Dies ist laut ESMO empfohlen, wenn das Rezidiv nach frühestens sechs Monaten auftrat, aber keine weitere Platin-haltige Therapie eine Option ist (17). Insgesamt wurden 80,0% dieser 20 Patientinnen Leitlinien-gerecht rezidivtherapiert (siehe Abbildung 5 C).

Im SpherID-Kollektiv wurde gemäß diesen verschiedenen Behandlungen in insgesamt 80,0% (n=52/65) der Fälle die jeweils empfohlene Zweitlinientherapie verabreicht, unabhängig von eventuellen im Verlauf vorgenommenen Modifikationen (siehe Abbildung 5 A-D). Dabei ist wie in den S3-Leitlinien empfohlen der Anteil an Platin-basierten Kombinationstherapien bei Patientinnen mit einem PFI von mindestens zwölf Monaten mit 77,8% am höchsten. Ebenso wie bei Hanker et al. zeigt sich im SpherID-Kollektiv ein zunehmender Anteil Platin-freier Monotherapien von der Zweit- bis zur über die Viertlinie hinausgehenden Rezidivbehandlung (15).

Eine der beiden Patientinnen, welche nicht zur Berechnung des 5-Jahres-OS geeignet war, musste nach ihrer Zweitlinientherapie aufgrund eines Mamma-Karzinoms von weiteren Analysen ausgeschlossen werden (Batch-Nr.: 5576).

II) Zweiter Progress und medikamentöse Drittlinientherapie

45 der 82 Patientinnen erlitten im weiteren Verlauf einen zweiten Progress, wobei der Median dieses Zeitraums (=Progressintervall 2) bei 9,2 Monaten lag (95%-KI: 7,3 – 11,1 Monate). Hierbei waren von diesen 45 Patientinnen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten kumulativ 22,2%, 60,0%, 88,9% und 93,3% zum zweiten Mal rezidiert (siehe Tabelle A 9 C).

Insgesamt unterzogen sich 35 der 45 Patientinnen einer medikamentösen Drittlinientherapie. 27 dieser 35 Patientinnen verstarben innerhalb von fünf Jahren mit einem medianen Intervall zwischen zweitem Progress und tumorbedingtem Tod von 6,7 Monaten (95%-KI: 3,5 – 9,9 Monate). Dies ist hoch signifikant länger im Vergleich zum Median von 0,6 Monaten (95%-KI: 0,4 – 0,8 Monate) jener acht der zehn Patientinnen, welche keine medikamentöse Drittlinientherapie erhielten und innerhalb von fünf Jahren auch tumorbedingt verstarben (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$). Entgegen des zuvor nachgewiesenen hoch signifikanten Überlebensvorteils jener Patientinnen, welche eine medikamentöse Zweitlinientherapie erhalten haben, ergibt sich für den Erhalt der medikamentösen Drittlinientherapie keine signifikante Überlebensverlängerung (Breslow: $p = 0,306$; Log-Rank: $p = 0,639$).

In der im Rekrutierungszeitraum gültigen S3-Leitlinie von 2013 wurden ausschließlich Empfehlungen zur Zweitlinientherapie ausgesprochen, nicht jedoch zur medikamentösen Therapie weiterer Progressse (21). Dies gilt auch für die zum Zeitpunkt dieser Arbeit gültige Version von Mai 2022 (11). Dies begründet die Heterogenität

der gewählten Therapieschemen der Drittlinie, welche in Abbildung 5 A dargestellt sind. Mehr als zwei Drittel (68,6%; n=24/35) wurden mit einer Platin-freien Therapie behandelt gegenüber dem 31,4% (n=11/35) betragenden Anteil Platin-basierter Kombinationstherapien. Hingegen wird sowohl in den Handlungsempfehlungen der ESMO als auch des NCCN für weitere Rezidivtherapien jenseits des ersten Progresses empfohlen, Platin-freie und Platin-basierte Therapien analog zur Zweitlinie anhand des Platin-freien Intervalls zur vorausgegangenen Rezidivbehandlung auszuwählen (17) (18).

Die zweite nicht zur Berechnung des 5-Jahres-OS geeignete Studienpatientin musste nach ihrer medikamentösen Drittlinientherapie aufgrund eines Pankreas-Karzinoms vor Auftreten des dritten Progresses von weiteren Analysen ausgeschlossen werden (Batch-Nr.: 4757).

III) Dritter Progress, medikamentöse Viertlinien- und weitere Therapien

Trotz erfolgter Drittlinientherapie erlitten 51,4% (n=18/35) erneut einen Progress, wobei nach 6 und 12 Monaten kumulativ 44,4% und 94,4% zum dritten Mal rezidiert waren (siehe Tabelle A 9 D). Im Rahmen dieses Progresses erhielten 72,2% (n=13/18) eine medikamentöse Viertlinientherapie (siehe Abbildung A 2 im Anhang). Das Intervall zwischen der Diagnose des dritten Progresses und tumorbedingtem Versterben innerhalb von 60 Monaten betrug bei zehn dieser 13 Patientinnen, welche eine medikamentöse Viertlinientherapie erhalten haben und innerhalb von 60 Monaten tumorbedingt verstarben, im Median 1,5 Monate (95%-KI: 0,1 – 3,1 Monate). Bei vier der fünf Patientinnen, welche keine medikamentöse Viertlinientherapie erhielten und tumorbedingt innerhalb von fünf Jahren verstarben, betrug dieses Intervall im Median 1,2 Monate (95%-KI: 0,4 – 2,0 Monate). Dieser Unterschied war in der univariaten Überlebenszeitanalyse nicht signifikant (Breslow: p=0,944; Log-Rank: p=0,885). Wie auch für die Drittlinie konnte somit durch die medikamentöse Viertlinientherapie keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Breslow: p=0,847, Log-Rank: p=0,909).

Die im Rahmen der Viertlinie erhaltenen Substanz (-kombinationen), ebenfalls wie bei der Drittlinie ohne Therapieempfehlung der S3-Leitlinien, sind in Abbildung 5 A aufgeführt und bestehen ebenfalls zum Großteil (84,6%; n=11/13) aus Platin-freien Monotherapien.

Im weiteren Verlauf erhielten fünf der 13 Patientinnen (38,5%) bei kontinuierlicher Progredienz erneute Therapien, die in Abbildung 5 A enthalten sind. Hierbei wurde in 81,8% der Fälle ohne Platin therapiert, wobei vor allem Paclitaxel (n=4) und PLD (n=3) verwendet wurden.

c) Überlebenszeitanalyse – statistische Auswertung

In den Tabellen 4 bis 9 sind alle Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen der klinisch-pathologischen Variablen in Bezug auf das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS sowie das PFI dargestellt, welche mittels Kaplan-Meier-Schätzer und COX-Regressionsmodell durchgeführt wurden. Im Folgenden werden relevante und statistisch signifikante Besonderheiten herausgearbeitet, wobei die Abbildungen A 3 bis 5 im Anhang die Kaplan-Meier-Kurven beinhalten.

l) Uni- und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem primären Endpunkt des 5-Jahres-OS im Studienkollektiv

Es folgt die Erläuterung relevanter Ergebnisse der univariaten Überlebenszeitanalyse klinisch-pathologischer Faktoren für das 5-Jahres-OS, wobei detaillierte Angaben Tabelle 4 sowie die Kaplan-Meier-Kurven Abbildung A 3 im Anhang zu entnehmen sind. Erfolgte eine Zusammenfassung von zwei Ausprägungen wie beispielsweise bei der Art des operativen Eingriffs, so sind diese Ergebnisse gesondert im Anhang in Tabelle A 4 A-D sowie in Abbildung A 7 dargestellt.

Tabelle 4: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-OS von 99 Patientinnen im Studienkollektiv

Legende zu Tabelle 4: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; BMI = Body-Mass-Index; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Parameter	Anzahl	Gruppen und Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer	
		prognostisch ungünstig, prognostisch günstig	Breslow (p)	Log-Rank (p)
Alter (Median)	99	≥66 Jahre (n=51), <66 Jahre (n=48)	0,028*	0,053

Ergebnisse

BMI (Median)	67	≤24,2 kg/m ² (n=34), >24,2 kg/m ² (n=33)	0,635	0,788
Vorerkrankungen	99	ja (n=68), nein (n=31)	0,363	0,307
Anzahl der Vorerkrankungen	68	eine (n=34), mehrere (n=34)	0,124	0,321
Lokalisation des Primärtumors	96	Tube/Peritoneum (n=23), Ovar (n=73)	0,807	0,958
Seitenzuordnung des Primärtumors	82	beidseits (n=52), links/rechts (n=30)	0,160	0,146
Histologischer Subtyp/Grading	96	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=79)	0,202	0,392
FIGO-Stadium	99	IV (n=30), II/III (n=69)	<0,001*	<0,001*
pT-Stadium	98	pT3 (n=88), pT1, 2 (n=10)	0,118	0,056
pN-Stadium	72	pN1 (n=52), pN0 (n=20)	0,937	0,890
c-/pM-Stadium	98	c/pM1 (n=30), c/pM0 (n=68)	<0,001*	<0,001*
Grading	97	G3 (n=91), G1, 2 (n=6)	0,133	0,133
Lymphgefäßinvasion	85	ja (n=38), nein (n=47)	0,804	0,562
Blutgefäßinvasion	83	ja (n=9), nein (n=74)	0,112	0,052
Aszites	99	ja (n=86), nein (n=13)	0,041*	0,071
Peritonealkarzinose	90	ja (n=80), nein (n=10)	0,230	0,260
Operationsverfahren	99	Debulking-/palliative OP (n=48), Radikal-OP (n=51)	<0,001*	<0,001*
Makroskopischer Residualtumor	99	ja (n=42), nein (n=57)	<0,001*	<0,001*
TSIC (Median)	99	≤36 Tage (n=54), >36 Tage (n=45)	0,781	0,541
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	99	andere (n=10), C/P/B (n=89)	0,354	0,519
Gabe von Bevacizumab	99	nein (n=46), ja (n=53)	0,041*	0,294
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	53	1./2. Zyklus (n=40), später (n=13)	0,858	0,754
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	99	nein (n=40), ja (n=59)	0,021*	0,068
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	99	ja (n=3), nein (n=96)	0,925	0,913
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	99	ja (n=37), nein (n=62)	0,020*	0,067
Dosisreduktion	99	ja (n=24), nein (n=75)	0,048*	0,092
Zyklusreduktion	99	ja (n=11), nein (n=88)	<0,001*	<0,001*
Zyklusanzahl	99	<4 (n=8), ≥4 (n=91)	<0,001*	<0,001*
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	99	ja (n=9), nein (n=90)	0,147	0,219
Wechsel einer Substanz	99	ja (n=5), nein (n=94)	0,675	0,334
Absetzung einer Substanz	99	ja (n=3), nein (n=96)	0,634	0,738
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	96	mehrere (n=15), keine/eine (n=81)	<0,001*	<0,001*
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	65	pathologisch (n=17), unauffällig (n=48)	<0,001*	<0,001*

Diejenigen Studienpatientinnen, welche 66 Jahre oder älter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren, weisen ein (grenzwertig) signifikant verkürztes 5-Jahres-OS im Vergleich zu den Jüngeren auf (Breslow: $p=0,028^*$; Log-Rank: $p=0,053$). Keinen statistisch signifikanten, jedoch einen grafisch erkennbaren Überlebensnachteil weisen die Patientinnen mit non-HGSOC gegenüber Frauen mit high-grade serös (-papillären) Karzinomen auf (Breslow: $p=0,202$; Log-Rank: $p=0,392$). Studienteilnehmerinnen, welche zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen aufwiesen und sich somit bereits im Stadium FIGO IV befanden, verstarben im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigeren Stadien hoch signifikant schneller (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$), was ebenfalls auf das Verbleiben makroskopischen Tumorrests nach erfolgter Operation gegenüber tumorfrei operierten Patientinnen zutrifft (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$). Konnte aus verschiedenen Gründen nur weniger als die komplette in den Leitlinien empfohlene medikamentöse Erstlinientherapie durchgeführt werden, so verkürzte auch dies das 5-Jahres-OS (grenzwertig) signifikant (Breslow: $p=0,020^*$; Log-Rank: $p=0,067$). Hierbei stellt die Reduktion der Zyklusanzahl einen hoch signifikanten Faktor für ein schlechteres Ergebnis dar (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$), wobei diejenigen Patientinnen, welche mindestens vier Zyklen der Erstlinientherapie erhalten haben, ein signifikant längeres Überleben aufwiesen (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$). Daneben ist auch die Verminderung der Dosis mit einem (grenzwertig) signifikant kürzeren 5-Jahres-OS der Patientinnen assoziiert (Breslow: $p=0,048^*$; Log-Rank: $p=0,092$). Wurden mehrere Modifikationen gleichzeitig vorgenommen, so wiesen diese Patientinnen ein hoch signifikant kürzeres Überleben auf als jene, bei welchen keine oder lediglich eine Modifikation nötig war (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$). Ein pathologisch erhöhter Wert des Tumormarkers CA-125 nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie stellte sich ebenfalls als mit einem hoch signifikant verkürzten 5-Jahres-OS assoziierter Faktor heraus (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$).

Von diesen klinisch-pathologischen Variablen ergab sich bei Patientinnen mit ≥ 66 Jahren, bei jenen mit Aszites, bei jenen, welche kein Bevacizumab zur Erstlinie oder als Erhaltungstherapie erhalten haben, bei jenen, bei welchen weniger als die Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie verabreicht wurde und bei jenen, bei denen eine Dosisreduktion vorgenommen wurde, im Breslow-Test ein signifikantes Ergebnis, wohingegen der Log-Rank-Test nur ein grenzwertig oder kein signifikantes Ergebnis erbrachte. Wie bereits in den Methoden dargelegt, gewichtet erstgenannter Test frühe Ereignisse stärker gegenüber später auftretenden, weswegen

für genannte Variablen speziell in den ersten Monaten der Nachsorge der signifikante Überlebensnachteil besteht (siehe Kaplan-Meier-Kurven im Anhang in Abbildung A 3).

Tabelle 5: Multivariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^$; Fallzahl: $n=96$)*

*Legende zu Tabelle 5: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös*

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,371	0,256	[0,795 ; 2,365]
FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	1,992	0,015*	[1,143 ; 3,469]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (55)	3,809	<0,001*	[2,205 ; 6,580]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOc (n=17), HGSOc (n=79)	1,383	0,342	[0,708 ; 2,703]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=35), nein (n=61)	1,679	0,075	[0,948 ; 2,974]

Analysiert man einige der o.g. Faktoren, welche auch in den S3-Leitlinien als prognostische Parameter für das Überleben bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom genannt werden, im multivariaten COX-Regressionsmodell (siehe Tabelle 5), so stellen sich das Verbleiben makroskopischen Tumorrests sowie das Stadium FIGO IV als die beiden stärksten unabhängigen Prognosefaktoren dar, welche mit einem signifikant verkürzten 5-Jahres-OS der betroffenen Studienpatientinnen assoziiert waren (21) (11). Daneben zeigt auch eine unvollständige medikamentöse Erstlinientherapie mit Abweichungen von der Leitlinienempfehlung eine Verringerung des 5-Jahres-OS mit grenzwertig signifikantem Ergebnis ($p=0,075$).

Drei der 99 Patientinnen wurden in dieser Analyse aufgrund nicht möglicher Einordnung in (non-) HGSOc nicht berücksichtigt (Batch-Nr.: 5354, 5362, 5397).

II) Uni- und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem sekundären Endpunkt des 5-Jahres-PFS

Analog zur Analyse des Stellenwerts verschiedener Variablen auf das 5-Jahres-OS wurde bei dem 5-Jahres-PFS und dem PFI vorgegangen (siehe Tabelle 6 und 8).

Ergebnisse

Die Kaplan-Meier-Kurven zum 5-Jahres-PFS befinden sich im Anhang in Abbildung A 4. Ergebnisse zur Grundlage der Zusammenfassung von zwei Variablenausprägungen sind in Tabelle A 5 und Abbildung A 8 aufgeführt.

Tabelle 6: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-PFS von 101 Patientinnen im Studienkollektiv

Legende zu Tabelle 6: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; BMI = Body-Mass-Index; G = Grading; HGSOE = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Parameter	Anzahl	Gruppen und Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer	
		prognostisch ungünstig, prognostisch günstig	Breslow (p)	Log-Rank (p)
Alter (Median)	101	≥66 Jahre (n=53), <66 Jahre (n=48)	0,303	0,468
BMI (Median)	68	>24,2 kg/m ² (n=33), ≤24,2 kg/m ² (n=35)	0,931	0,868
Vorerkrankungen	101	ja (n=70), nein (n=31)	0,762	0,674
Anzahl der Vorerkrankungen	70	eine (n=34), mehrere (n=36)	0,125	0,190
Lokalisation des Primärtumors	98	Ovar (n=75), Tube/Peritoneum (n=23)	0,606	0,598
Seitenzuordnung des Primärtumors	83	beidseits (n=53), links/rechts (n=30)	0,053	0,024*
Histologischer Subtyp/Grading	98	non-HGSOE (n=17), HGSOE (n=81)	0,118	0,416
FIGO-Stadium	101	IV (n=31), II/III (n=70)	<0,001*	<0,001*
pT-Stadium	100	pT3 (n=89), pT1, 2 (n=11)	0,198	0,072
pN-Stadium	74	pN1 (n=53), pN0 (n=21)	0,666	0,820
c-/pM-Stadium	100	c/pM1 (n=31), c/pM0 (n=69)	<0,001*	<0,001*
Grading	99	G3 (n=93), G1, 2 (n=6)	0,127	0,115
Lymphgefäßinvasion	86	ja (n=39), nein (n=47)	0,647	0,271
Blutgefäßinvasion	84	ja (n=10), nein (n=74)	0,013*	<0,001*
Aszites	101	ja (n=88), nein (n=13)	0,043*	0,026*
Peritonealkarzinose	92	ja (n=81), nein (n=11)	0,306	0,327
Operationsverfahren	101	Debulking-/pall. OP (n=50), Radikal-OP (n=51)	<0,001*	<0,001*
Makroskopischer Residualtumor	101	ja (n=42), nein (n=59)	<0,001*	<0,001*
TSIC (Median)	101	≤36 Tage (n=54), >36 Tage (n=47)	0,872	0,575
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	101	C/P(/B) (n=91), andere (n=10)	0,977	0,592
Gabe von Bevacizumab	101	nein (n=48), ja (n=53)	0,028*	0,698
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	53	1./2. Zyklus (n=40), später (n=13)	0,860	0,911

Ergebnisse

Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	101	nein (n=41), ja (n=60)	0,278	0,812
Mehr als Leitlinien-gerechte Med. Erstlinientherapie	101	ja (n=3), nein (n=98)	0,798	0,456
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	101	ja (n=38), nein (n=63)	0,311	0,998
Dosisreduktion	101	ja (n=25), nein (n=76)	0,302	0,660
Zyklusreduktion	101	ja (n=11), nein (n=90)	<0,001*	0,068
Zyklusanzahl	101	<4 (n=8), ≥4 (n=93)	<0,001*	<0,001*
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	101	ja (n=9), nein (n=92)	0,627	0,943
Wechsel einer Substanz	101	ja (n=5), nein (n=96)	0,934	0,601
Absetzung einer Substanz	101	ja (n=3), nein (n=98)	0,992	0,805
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	98	mehrere (n=15), keine/eine (n=83)	0,013*	0,024*
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	66	pathologisch (n=17), unauffällig (n=49)	<0,001*	<0,001*

Während das Alter keine signifikante Auswirkung auf das 5-Jahres-PFS im Vergleich zum 5-Jahres-OS aufweist (Breslow: $p=0,303$; Log-Rank: $p=0,468$), so sind stattdessen beidseitige Karzinome gegenüber einseitig lokalisierten Karzinomen mit einem signifikant kürzeren Intervall bis zum Auftreten des ersten Progresses (=PFS = Progressintervall 1) assoziiert (Breslow: $p=0,053$; Log-Rank: $p=0,024^*$). Das Stadium FIGO IV und der makroskopische Tumorrest verhalten sich wie beim 5-Jahres-OS hoch signifikant, wobei zusätzlich das Vorliegen von Aszites (Breslow: $p=0,043^*$; Log-Rank: $p=0,026^*$) sowie einer Blutgefäßinvasion (Breslow: $p=0,013^*$; Log-Rank: $p<0,001^*$) ebenfalls mit einer statistisch signifikanten Verkürzung des 5-Jahres-PFS bei den Betroffenen assoziiert waren. Hinsichtlich der Modifikationen der medikamentösen Erstlinientherapie wiesen lediglich Patientinnen mit einer reduzierten Anzahl an Zyklen ein (grenzwertig) signifikant verkürztes 5-Jahres-PFS auf (Breslow: $p<0,001^*$; Log-Rank: $p=0,068$), wobei andere Modifikationen wie die Dosisreduktion mit dem 5-Jahres-PFS keine signifikante Assoziation zeigten. Wurden zeitgleich mehrere Modifikationen (Breslow: $p=0,013^*$; Log-Rank: $p=0,024^*$) vorgenommen und war der Tumormarker CA-125 auch nach abgeschlossener medikamentöser Erstlinientherapie weiterhin pathologisch erhöht (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$), so waren diese beiden Faktoren analog zum 5-Jahres-OS ebenfalls mit einem signifikant verkürzten 5-Jahres-PFS assoziiert. Dieselben drei Patientinnen, welche zuvor nicht in die Analyse des 5-Jahres-OS einfließen, da man bei ihnen aufgrund fehlen-

Ergebnisse

der Angaben keine Einordnung in (non-) HGSOE treffen konnte, sind bei den Analysen zum 5-Jahres-PFS und PFI ebenfalls nicht enthalten (Batch-Nr.: 5354, 5362, 5397).

Entgegen zuvor erfolgter Analyse mit dem 5-Jahres-OS wurde beim 5-Jahres-PFS lediglich für Patientinnen mit erfolgter Zyklusreduktion und für jene, welche kein Bevacizumab erhalten haben ein Überlebensnachteil festgestellt, der zwar im Breslow-Test signifikant war, allerdings im Log-Rank-Test nur ein grenzwertig oder kein signifikantes Ergebnis erbrachte, wodurch der Überlebensunterschied vordergründig in den ersten Monaten der Nachsorge besteht.

Tabelle 7: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^$; Fallzahl: $n=98$)*

Legende zu Tabelle 7: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOE = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=50), <66 Jahre (n=48)	1,180	0,504	[0,726 ; 1,917]
FIGO-Stadium	IV (n=30), II/III (n=68)	1,941	0,012*	[1,160 ; 3,247]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (57)	3,044	<0,001*	[1,857 ; 4,990]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOE (n=17), HGSOE (n=81)	1,749	0,084	[0,927 ; 3,301]
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=36), nein (n=62)	1,066	0,807	[0,637 ; 1,786]

Bei der multivariaten COX-Regressionsanalyse derselben Parameter wie beim 5-Jahres-OS (siehe Tabelle 5) verbleiben erneut die Faktoren makroskopischer Residualtumor sowie das Stadium FIGO IV diejenigen mit prognostisch unabhängiger Assoziation mit signifikant verkürztem 5-Jahres-PFS (siehe Tabelle 7). Anstelle des Faktors der Erstlinientherapie wie beim 5-Jahres-OS weist jedoch der Kombinationsfaktor aus histologischem Subtyp und Grading einen grenzwertig signifikanten Stellenwert auf, wobei das 5-Jahres-PFS derjenigen Patientinnen mit non-HGSOE kürzer ist im Vergleich zu Patientinnen mit high-grade serös (-papillären) Karzinomen.

III) Uni- und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem PFI

Tabelle 8: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem PFI von 101 Patientinnen im Studienkollektiv

Legende zu Tabelle 8: * signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; BMI = Body-Mass-Index; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Parameter	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer	
		Breslow (p)	Log-Rank (p)
Alter (Median)	101	0,337	0,498
BMI (Median)	68	0,820	0,814
Vorerkrankungen	101	0,712	0,698
Anzahl der Vorerkrankungen	70	0,184	0,233
Lokalisation des Primärtumors	98	0,501	0,551
Seitenzuordnung des Primärtumors	83	0,037*	0,019*
Histologischer Subtyp/Grading	98	0,136	0,447
FIGO-Stadium	101	<0,001*	<0,001*
pT-Stadium	100	0,192	0,072
pN-Stadium	74	0,658	0,825
c-/pM-Stadium	100	<0,001*	<0,001*
Grading	99	0,121	0,111
Lymphgefäßinvasion	86	0,538	0,238
Blutgefäßinvasion	84	0,011*	<0,001*
Aszites	101	0,037*	0,024*
Peritonealkarzinose	92	0,335	0,343
Operationsverfahren	101	<0,001*	<0,001*
Makroskopischer Residualtumor	101	<0,001*	<0,001*
TSIC (Median)	101	0,567	0,710
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	101	0,898	0,555
Gabe von Bevacizumab	101	0,024*	0,684
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	53	0,835	0,897
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	101	0,257	0,810

Ergebnisse

Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	101	ja (n=3), nein (n=98)	0,797	0,456
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	101	ja (n=38), nein (n=63)	0,288	0,996
Dosisreduktion	101	ja (n=25), nein (n=76)	0,188	0,586
Zyklusreduktion	101	ja (n=11), nein (n=90)	0,002*	0,094
Zyklusanzahl	101	<4 (n=8), ≥4 (n=93)	<0,001*	<0,001*
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	101	ja (n=9), nein (n=92)	0,707	0,996
Wechsel einer Substanz	101	ja (n=5), nein (n=96)	0,934	0,609
Absetzung einer Substanz	101	ja (n=3), nein (n=98)	0,698	0,929
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	98	mehrere (n=15), keine/eine (n=83)	0,008*	0,020*
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	66	pathologisch (n=17), unauffällig (n=49)	<0,001*	<0,001*

Hinsichtlich der Faktoren, welche in der univariaten Analyse signifikante Assoziation mit verkürztem PFI zeigten, gibt es zwischen dem 5-Jahres-PFS und dem PFI im Wesentlichen keine Unterschiede (siehe Tabelle 8). Und auch in der multivariaten Analyse des PFI (siehe Tabelle 9) bestehen keine relevanten Abweichungen im Vergleich zum COX-Regressionsmodell des 5-Jahres-PFS. Ein makroskopischer Residualtumor sowie das Stadium FIGO IV stellen auch für das PFI die prognostisch unabhängigen Faktoren dar, wobei der Einfluss der non-HGSOC auf das PFI als geringer im Vergleich zum 5-Jahres-PFS einzuordnen ist.

Tabelle 9: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem PFI im Studienkollektiv (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^$; Fallzahl: $n = 98$)*

Legende zu Tabelle 9: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%-Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=50), <66 Jahre (n=48)	1,176	0,511	[0,725 ; 1,907]
FIGO-Stadium	IV (n=30), II/III (n=68)	2,070	0,005*	[1,239 ; 3,458]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (57)	2,929	<0,001*	[1,792 ; 4,786]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=81)	1,696	0,102	[0,900 ; 3,196]
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=36), nein (n=62)	1,100	0,717	[0,657 ; 1,841]

4.2.2 Studien-internes Kontrollkollektiv

4.2.2.1 Klinisch-pathologische Basisdaten in der primären Tumorsituation

Analog zur Beschreibung der Verteilung der klinisch-pathologischen Basisdaten im Studienkollektiv folgt nun die vergleichende Gegenüberstellung des Studien-internen Kontrollkollektivs (siehe Tabelle 10). Dieses weitere Kollektiv dient primär zur internen Gegenüberstellung hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisdaten mit dem Spheroid-Kollektiv, wobei es auch zu einer vergleichenden Betrachtung hinsichtlich des 5-Jahres-OS herangezogen wird.

Bis auf den BMI ($p=0,082$) waren alle metrischen Variablen wie im Spheroid-Kollektiv gemäß Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt ($p<0,05^*$). Statistisch signifikante Unterschiede im Verteilungsvergleich zwischen beiden Kollektiven sind der Tabelle A 17 im Anhang zu entnehmen, wobei sich die nicht signifikanten Ergebnisse in Tabelle A 18 befinden.

Tabelle 10: Klinisch-pathologische Beschreibung des 86 Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs bei Erstdiagnose

Legende zu Tabelle 10: SD = Standardabweichung; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

	Parameter oder Gruppen	Anzahl oder Wert	Prozentsatz	
Patientinnen-bezogene Charakteristika				
Alter zum Diagnosezeitpunkt (Jahre)	Median	67		
	Mittelwert	65		
	Spannweite	33 - 84		
	SD	11		
		≥67	45	52,3%
		<67	41	47,7%
Body-Mass-Index	Median (kg/m ²)	24,8		
	Mittelwert (kg/m ²)	25,3		
	Spannweite (kg/m ²)	17,5 - 39,6		
	SD	4,5		
	fehlende Angabe	3		
		untergewichtig (<18,5 kg/m ²)	3	3,6%
		normalgewichtig (18,5-24,9 kg/m ²)	39	47,0%
	übergewichtig (>24,9 kg/m ²)	41	49,4%	
Vorerkrankungen	nein	20	23,8%	
	ja	64	76,2%	
	fehlende Angabe	2		
		eine	24	37,5%
		mehrere	40	62,5%
Tumor-bezogene Charakteristika				
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	64	84,2%	
	Peritoneum	7	9,2%	
	Tube	5	6,6%	

Ergebnisse

	fehlende Angabe	10	
Seitenzuordnung des Primärtumors	Patientinnen mit gesichertem Ovarial-/Tubenkarzinom	69	
	rechtsseitiges Karzinom	17	24,6%
	linksseitiges Karzinom	19	27,5%
	beidseitiges Karzinom	30	43,5%
	fehlende Angabe	3	4,4%
Grading	G1	4	4,8%
	G2	13	15,7%
	G3	66	79,5%
	fehlende Angabe	3	
Histologischer Subtyp/ (Grading)	serös-papillär	40	47,0%
	serös	34	40,0%
	endometrioid	5	5,9%
	muzinös	2	2,3%
	intestinal	1	1,2%
	gemischt	1	1,2%
	serös-endometrioid	1	1,2%
	serös-muzinös	1	1,2%
	fehlende Angabe	1	
		HGSOC	60
	non-HGSOC	22	26,8%
FIGO-Stadium	IC	5	5,8%
	IIA	2	2,3%
	IIB	3	3,5%
	IIC	3	3,5%
	IIIA	1	1,2%
	IIIB	6	7,0%
	IIIC	51	59,3%
	IV	15	17,4%
		I/II/III	71
	IV	15	17,4%
pT-Stadium	1c	5	6,0%
	2a	3	3,6%
	2b	3	3,6%
	2c	3	3,6%
	3a	1	1,2%
	3b	10	12,1%
	3c	58	69,9%
	fehlende Angabe	3	
		pT1, 2	14
	pT3	69	83,1%
pN-Stadium	0	28	47,5%
	1	31	52,5%
	fehlende Angabe	27	
c/pM-Stadium	0	70	82,4%
	1	15	17,6%
	fehlende Angabe	1	
Blutgefäßinvasion	nein	57	95,0%
	ja	3	5,0%
	fehlende Angabe	26	
Lymphgefäßinvasion	nein	38	62,3%
	ja	23	37,7%
	fehlende Angabe	25	
Aszites	nein	18	22,2%
	ja	63	77,8%
	fehlende Angabe	5	
Peritonealkarzinose	nein	11	12,9%
	ja	74	87,1%
	fehlende Angabe	1	
Therapie-bezogene Charakteristika			
Operationsverfahren	Debulking-Operation	41	47,7%
	Radikal-Operation	40	46,5%

Ergebnisse

	palliative Operation	5	5,8%
Makroskopischer Residualtumor	nein	49	59,0%
	ja	34	41,0%
	fehlende Angabe	3	
TSIC (Tage)	Median	38	
	Mittelwert	45	
	Spannweite	7 - 209	
	SD	32	
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten	erhalten	70	82,4%
	nicht erhalten	15	17,6%
	fehlende Angabe	1	
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	Carboplatin/Paclitaxel	31	44,3%
	Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab	29	41,5%
	Carboplatin	5	7,1%
	Carboplatin/Gemcitabin	2	2,9%
	Cisplatin/Paclitaxel	1	1,4%
	Carboplatin/Docetaxel/Bevacizumab	1	1,4%
	Vinorelbin/Epirubicin	1	1,4%
Anzahl der Chemo-Zyklen	2	2	2,9%
	3	4	5,8%
	5	2	2,9%
	6	57	82,6%
	8	1	1,45%
	9	1	1,45%
	12	1	1,45%
	15	1	1,45%
	fehlende Angabe	1	
Gabe von Bevacizumab	nein	40	57,2%
	ja, ab 1. Zyklus	4	5,7%
	ja, ab 2. Zyklus	15	21,4%
	ja, ab späterem Zyklus	11	15,7%
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	27	38,6%
	nein	43	61,4%
	Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, eine Modifikation	27	62,8%
	Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, zwei Modifikationen	14	32,6%
	Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, drei Modifikationen	1	2,3%
	mehr als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	1	2,3%
	Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, keine/eine Modifikation	54	78,3%
	Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie, mehrere Modifikationen	15	21,7%
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (Mehrfachnennung)	nein	28	40,0%
	ja	42	60,0%
	Intervallspreizung	14	
	Reduktion der Dosis	13	
	der Platin-haltigen Substanz	3	23,1%
	des Taxans	1	7,7%
	beider Substanzen	9	69,2%
	des Taxans	10	
	50% der Dosis	4	40,0%
	75% der Dosis	3	30,0%
	90% der Dosis	3	30,0%
	der Platin-haltigen Substanz	12	
	50% der Dosis	4	33,3%
	75% der Dosis	6	50,0%
	90% der Dosis	2	16,7%
Absetzung einer Substanz im Verlauf	10		
Absetzung von Paclitaxel	10	100,0%	
Reduktion der Zyklusanzahl	8		
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	6		
Wechsel einer Substanz im Verlauf	5		

Ergebnisse

	Wechsel von Paclitaxel auf Docetaxel	3	60,0%
	Wechsel von Paclitaxel auf Gemcitabin	1	20,0%
	Wechsel von Vinorelbin auf Epirubicin	1	20,0%
	Erhöhung der Zyklusanzahl	2	
Gründe für Therapiemodifikationen (Mehrfachnennungen)	Patientinnen mit weniger als Leitlinien- gerechter med. Erstlinientherapie und Modifikation (en)	42	60,0%
	Therapie-bedingter reduzierter Allgemeinzustand	15	
	Polyneuropathie	12	
	hämatotoxische Nebenwirkungen	17	
	andere Nebenwirkungen	4	
	allergische Reaktion	4	
	Aetas	2	
	fehlende Angabe	2	
Mehr als Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja	1	1,4%
	Erhöhung der Zyklusanzahl	1	
	nein	69	98,6%
CA-125, präoperativ	Median (U/ml)	531,0	
	Mittelwert (U/ml)	1533,6	
	Spannweite (U/ml)	7,3 - 15012,0	
	SD	2547,2	
	unauffällig	5	6,2%
	pathologisch	75	93,8%
	fehlende Angabe	6	
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	Median (U/ml)	16,0	
	Mittelwert (U/ml)	45,7	
	Spannweite	2,0 - 400,9	
	SD	85	
	unauffällig	41	73,2%
	pathologisch	15	26,8%
	fehlende Angabe	14	

Der Altersmedian beträgt 67 Jahre und auch wie im Spheroid-Studienkollektiv kommen im Studien-internen Kontrollkollektiv primäre Ovarialkarzinome mit 84,2% (n=64/76) am häufigsten vor, gefolgt von 9,2% (n=7/76) mit primär peritonealen Karzinomen. Mit 87,0% (n=74/85) ist der Großteil trotz zahlreicher verschiedener histologischer Subtypen serös (-papillären) Ursprungs und 79,5% (n=66/83) sind insgesamt als high-grade zu klassifizieren. Somit umfasst der Anteil der HGSOc im Studien-internen Kontrollkollektiv insgesamt 73,2% (n=60/82) und liegt im Vergleich zum Studienkollektiv mit 82,7% etwas niedriger (p=0,147). Dies ist auch der Fall bei 17,4% (n=15/86) der Kontrollpatientinnen gegenüber 30,7% der Studienpatientinnen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose das Stadium FIGO IV mit Fernmetastasen aufwiesen (p=0,042*). In der nahezu gleichen Anzahl an Fällen kamen Radikal- und Debulking-Operationen zum Einsatz, wobei vergleichbar zum Studienkollektiv weniger als 60% (n=49/83) tumorfrei operiert werden konnten (p=1,000).

Die Heterogenität der verwendeten medikamentösen Erstlinientherapiemata ist im Studien-internen Kontrollkollektiv etwas größer, jedoch ist auch hier der Anteil der mit Carboplatin/Paclitaxel bzw. in Ergänzung durch Bevacizumab therapierten Patientinnen mit 85,8% (n=60/70) am höchsten. Ein signifikant geringerer Prozentsatz

an gemäß Leitlinienempfehlung therapierten Patientinnen ist jedoch mit 38,6% (n=27/70) gegenüber 59,4% im Studienkollektiv zu verzeichnen (p=0,008*). Während gemäß den Einschlusskriterien im Studienkollektiv alle 101 Patientinnen eine Erstlinienchemotherapie erhielten, wurden im Studien-internen Kontrollkollektiv nur 82,4% (n=70/85) primär chemotherapiert (p<0,001*). Wurde – ebenso wie im Studienkollektiv – die Therapie häufig in Form von Dosis- und/oder Zyklusreduktion modifiziert (n=13 bzw. 8/42), so wurde im Studien-internen Kontrollkollektiv in zahlreichen Fällen häufig auch das zeitliche Schema im Sinne einer Intervallspreizung angepasst (n=14/42; p<0,001*) oder auf eine der beiden Kombinationssubstanzen im Verlauf verzichtet (n=10/42; p=0,008*).

4.2.2.2 Überlebensdaten

a) Primärer Endpunkt: 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv

Wie im Studienkollektiv wurden auch Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs fünf Jahre lang nachgesorgt. Dabei konnte die Nachsorge bei drei der 86 Kontrollpatientinnen mit zwei Mal 51,6 Monaten und einmal 59,6 Monaten nahezu vollständig abgeschlossen werden. Der Median des Nachsorgezeitraums betrug im Studien-internen Kontrollkollektiv 80,1 Monate (95%-KI: 73,0 – 87,2 Monate). Nähere Informationen hierzu sind dem Kapitel 3.2 zu entnehmen. Der Median des 5-Jahres-OS der innerhalb von fünf Jahren verstorbenen Studien-internen Kontrollpatientinnen lag bei 52,2 Monaten (95%-KI: 36,3 – 68,1 Monate).

Die Inzidenzraten des tumorbedingten Versterbens beider Kollektive sind in Abbildung 6 A und B gegenübergestellt. Während im SpherID-Kollektiv wie bereits in Kapitel 4.2.1.2a dargelegt wurde nach 6, 12, 18 und 24 Monaten kumulativ 4,6%, 20,0%, 33,8% und 49,2% der Patientinnen verstorben sind, waren die kumulativen Mortalitätsraten im Studien-internen Kontrollkollektiv wie in Tabelle A 10 A und B aufgeführt mit 20,9%, 37,2%, 46,5% und 58,1% deutlich höher. Diese in Abbildung 6 A dargestellten und v.a. grafisch erkennbaren Unterschiede zwischen den Sterberaten beider Kollektive sind u.a. darauf zurückzuführen, dass in der 5-Jahres-OS-Analyse im Studien-internen Kontrollkollektiv auch jene Patientinnen enthalten sind, welche keine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben und somit per se eine andere Überlebensprognose als systemisch therapierte Patientinnen aufweisen (siehe Tabelle 11). Zur besseren Vergleichbarkeit beider Kollektive sind in Tabelle

Ergebnisse

A 10 B sowie in Abbildung 6 B somit nur jene Kontrollpatientinnen aufgeführt, welche sowohl systemisch therapiert wurden als auch tumorbedingt im Nachsorgezeitraum verstorben sind. In den ersten 24 Monaten des Nachsorgezeitraums sind dann die Sterberaten in beiden Kollektiven nahezu deckungsgleich, was den hoch signifikanten Stellenwert einer systemischen Erstlinientherapie – in dieser Aussage unabhängig von den Substanzen oder eventuellen Modifikationen – in Gegenüberstellung mit Abbildung 6 A belegt (siehe Tabelle 11).

Gegen Ende des 60 Monate umfassenden Nachsorgezeitraums kehrt sich die anfängliche Verteilung der kumulativen Mortalitätsraten zwischen Studien- und Kontrollkollektiv um, womit im selben Zeitintervall im Spheroid-Kollektiv kumulativ mehr Patientinnen verstarben als im Studien-internen Kontrollkollektiv mit einer maximalen Diskrepanz von 93,8% gegenüber 80,6% innerhalb von 48 Monaten. Dies ist am ehesten auf die signifikant höhere Anzahl an Patientinnen im Stadium FIGO IV (30,7% gegenüber 17,4%; $p=0,042^*$) und high-grade Karzinomen (94,0% gegenüber 79,5%; $p=0,006^*$) im Spheroid-Kollektiv zurückzuführen (siehe Tabelle A 17).

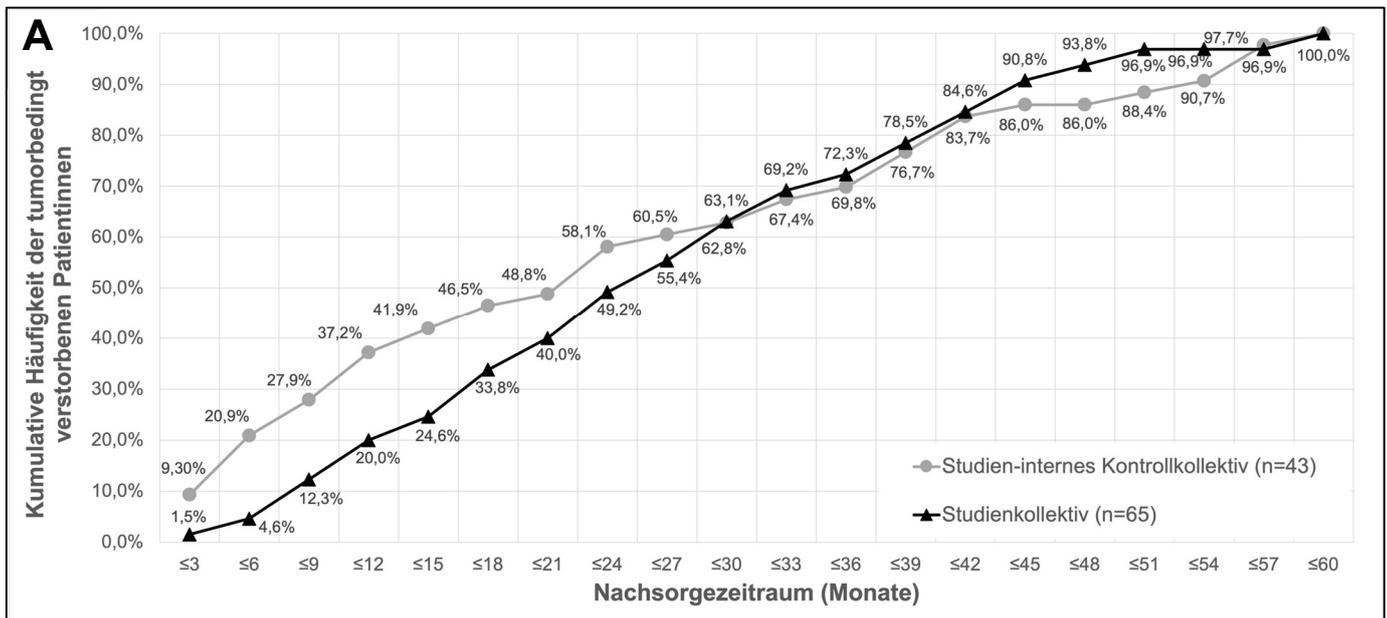
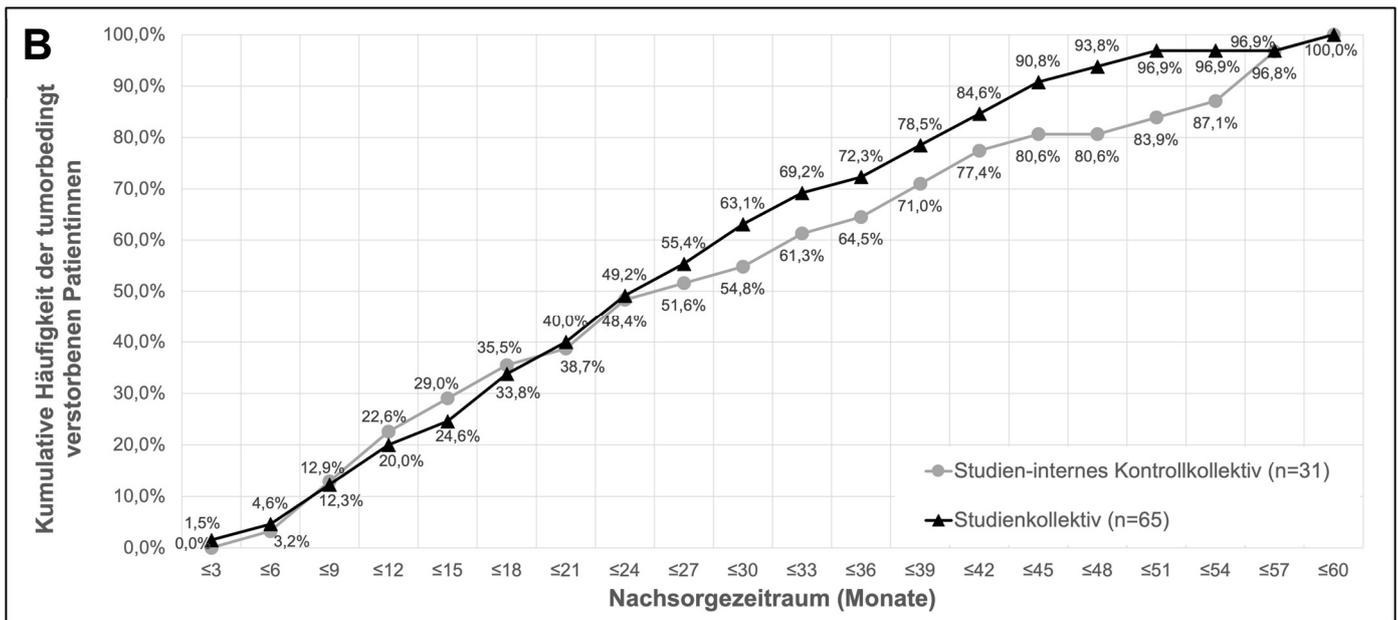


Abbildung 6: Inzidenzkurven A) Kumulative Anzahl der Patientinnen mit tumorbedingtem Versterben im Nachsorgezeitraum als Prozentsatz (5-Jahres-OS in Studien- (n=65) und Kontrollkollektiv (n=43)); B) Kumulative Anzahl der Patientinnen mit tumorbedingtem Versterben im Nachsorgezeitraum, welche eine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben (5-Jahres-OS in Studien- (n=65) und Kontrollkollektiv (n=31))



b) Überlebenszeitanalyse – statistische Auswertung

Uni- und multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem primären Endpunkt des 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv

Analog zur Analyse der Assoziation klinisch-pathologischer Variablen mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv wurde bei 82 der 86 hinsichtlich dieses Endpunkts untersuchten Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs vorgegangen. Ergebnisse der univariaten Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer sind Tabelle 11 zu entnehmen, wobei im Folgenden signifikante Ergebnisse sowie Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollkollektiv erläutert werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 11: Univariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen mit dem 5-Jahres-OS von 82 Patientinnen im Studien-internen Kontrollkollektiv

Legende zu Tabelle 11: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; BMI = Body-Mass-Index; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Parameter	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer	
		Gruppen und Anzahl	Breslow (p) Log-Rank (p)
		prognostisch ungünstig, prognostisch günstig	

Ergebnisse

Alter (Median)	82	≥67 Jahre (n=44), <67 Jahre (n=38)	0,007*	0,008*
BMI (Median)	79	≤24,8 kg/m ² (n=41), >24,8 kg/m ² (n=38)	0,852	0,877
Vorerkrankungen	80	ja (n=62), nein (n=18)	0,358	0,417
Anzahl der Vorerkrankungen	62	mehrere (n=39), eine (n=23)	0,829	0,967
Lokalisation des Primärtumors	72	Tube/Peritoneum (n=12), Ovar (n=60)	0,427	0,500
Seitenzuordnung des Primärtumors	63	links/rechts (n=35), beidseits (n=28)	0,828	0,979
Histologischer Subtyp/Grading	78	HGSOc (n=56), non-HGSOc (n=22)	0,210	0,181
FIGO-Stadium	82	IV (n=15), I/II/III (n=67)	0,002*	0,006*
pT-Stadium	79	pT3 (n=65), pT1, 2 (n=14)	0,456	0,452
pN-Stadium	57	pN1 (n=31), pN0 (n=26)	0,005*	0,004*
c-/pM-Stadium	81	c/pM1 (n=15), c/pM0 (n=66)	0,003*	0,007*
Grading	79	G3 (n=62), G1, 2 (n=17)	0,046*	0,063
Lymphgefäßinvasion	59	ja (n=23), nein (n=36)	0,313	0,280
Blutgefäßinvasion	58	ja (n=3), nein (n=55)	0,691	0,677
Aszites	77	ja (n=60), nein (n=17)	0,097	0,085
Peritonealkarzinose	81	ja (n=70), nein (n=11)	0,150	0,197
Operationsverfahren	82	palliative OP (n=5), Debulking-/Rad.-OP (n=77)	<0,001*	<0,001*
Makroskopischer Residualtumor	80	ja (n=32), nein (n=48)	0,007*	0,016*
TSIC (Median)	67	≤38 Tage (n=33), >38 Tage (n=34)	0,180	0,254
Med. Erstlinientherapie erhalten	82	nein (n=15), ja (n=67)	<0,001*	<0,001*
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	67	andere (n=10), C/P/B (n=57)	0,009*	0,020*
Gabe von Bevacizumab	67	nein (n=38), ja (n=29)	0,591	0,545
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	29	später (n=10), 1./2. Zyklus (n=19)	0,260	0,174
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	67	nein (n=41), ja (n=26)	0,094	0,118
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	67	ja (n=40), nein (n=27)	0,172	0,205
Dosisreduktion	67	ja (n=12), nein (n=55)	0,773	0,792
Zyklusreduktion	67	ja (n=8), nein (n=59)	0,877	0,994
Zyklusanzahl	66	<4 (n=6), ≥4 (n=60)	0,990	0,941
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	67	ja (n=6), nein (n=61)	0,178	0,200
Wechsel einer Substanz	67	ja (n=5), nein (n=62)	0,032*	0,037*
Absetzung einer Substanz	67	ja (n=9), nein (n=58)	0,369	0,435
Intervallspreizung	67	ja (n=12), nein (n=55)	0,858	0,958

Ergebnisse

Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitliniengerechte med. Erstlinientherapie	66	mehrere (n=13), keine/eine (n=53)	0,119	0,069
CA-125, präoperativ	76	pathologisch (n=71), unauffällig (n=5)	0,376	0,456
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie	55	pathologisch (n=15), unauffällig (n=40)	<0,001*	<0,001*

Auch in diesem Kollektiv verstarben die älteren Patientinnen gemessen am Median von 67 Jahren signifikant schneller als die Jüngeren (Breslow: $p=0,007^*$; Log-Rank: $p=0,008^*$), was außerdem auch auf diejenigen Patientinnen zutrifft, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen aufwiesen und somit im Stadium FIGO IV einzuordnen waren (Breslow: $p=0,002^*$; Log-Rank: $p=0,006^*$). Im Vergleich zum Studienkollektiv weisen Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein signifikant verkürztes 5-Jahres-OS auf (Breslow: $p=0,005^*$; Log-Rank: $p=0,004^*$) und auch jene, deren Karzinom als G3 eingestuft wurde, verstarben (grenzwertig) signifikant schneller als jene mit low-grade klassifiziertem Malignom (Breslow: $p=0,046^*$; Log-Rank: $p=0,063$). Der Faktor des Tumorgradings ist beim 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv der einzige Parameter, der zwar im Breslow-Test einen signifikanten Überlebensunterschied, hingegen im Log-Rank-Test ein grenzwertig signifikantes Ergebnis zur Folge hatte, wodurch dieser Unterschied vordergründig in den ersten Nachsorgemonaten besteht. Zudem ließ sich ein verkürztes 5-Jahres-OS mit grenzwertig signifikantem Ergebnis auch bei Patientinnen mit Aszites zum Zeitpunkt der Erstdiagnose feststellen (Breslow: $p=0,097$; Log-Rank: $p=0,085$).

Analog zu den Studienpatientinnen verstarben auch Kontrollpatientinnen beim intraoperativen Verbleiben von makroskopischem Tumorrest signifikant schneller als jene, bei denen der Tumor komplett reseziert werden konnte (Breslow: $p=0,007^*$; Log-Rank: $p=0,016^*$). Hoch signifikant schneller verstarben auch diejenigen Kontrollpatientinnen, welche keine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten und somit die Studienteilnahme verfehlt haben (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$). Während es im Studienkollektiv keinen signifikanten Unterschied machte, ob Patientinnen Carboplatin/Paclitaxel oder stattdessen andere Zytostatika erhielten, hatte dies im Studien-internen Kontrollkollektiv einen signifikanten Überlebensnachteil bei denjenigen zur Folge, bei denen von dieser empfohlenen Kombinationstherapie abgewichen worden ist (Breslow: $p=0,009^*$; Log-Rank: $p=0,020^*$). Im Gegensatz zu den Studienpatientinnen, bei denen eine Reduktion von Dosierung oder Zyklusanzahl mit einem Überlebensnachteil assoziiert war, verkürzte sich das Überleben der fünf

Ergebnisse

betroffenen Kontrollpatientinnen signifikant, wenn im Verlauf der Erstlinientherapie eine Substanz durch eine andere ersetzt wurde (Breslow: $p=0,032^*$; Log-Rank: $p=0,037^*$). Zudem hatte auch in der Kontrollgruppe ein pathologisch erhöhter Tumormarker CA-125 nach Abschluss der Erstlinientherapie ein signifikant schnelleres Versterben verglichen mit den Patientinnen, deren Tumormarker am Therapieende normwertig war, zur Folge (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$).

Erstellt man aus den identischen Faktoren wie im Studienkollektiv ein multivariates COX-Regressionsmodell, ergibt sich für keine Variable eine signifikante Assoziation mit dem 5-Jahres-OS der Patientinnen (siehe Tabelle 12), wobei auch die Gesamt-signifikanz des Modells $p>0,05$ liegt. Da in dieses Modell jedoch 15 Patientinnen nicht miteinfließen, welche keine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben, ist die Fallzahl mit 63 von 82 zur 5-Jahres-OS-Analyse geeigneten Patientinnen vermindert und somit die Aussagekraft für dieses Kollektiv eingeschränkt.

Tabelle 12: Multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (Fallzahl: $n=63$; Gesamt-signifikanz des COX-Modells: $p=0,118$)

Legende zu Tabelle 12: n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥67 Jahre ($n=29$), <67 Jahre ($n=34$)	1,368	0,427	[0,632 ; 2,962]
FIGO-Stadium	IV ($n=9$), I/II/III ($n=54$)	1,482	0,442	[0,544 ; 4,037]
Makroskopischer Residualtumor	ja ($n=24$), nein ($n=39$)	1,890	0,092	[0,901 ; 3,961]
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC ($n=46$), non-HGSOC ($n=17$)	1,607	0,316	[0,636 ; 4,057]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja ($n=38$), nein ($n=25$)	1,452	0,379	[0,632 ; 3,334]

4.3 Prädiktivität des PDOC-Sphäroidmodells im Studienkollektiv

4.3.1 Probencharakterisierung anhand labortechnischer Parameter

Tabelle 13: Labortechnische Parameter der 101 Gewebeproben des Studienkollektivs, welche gemäß der ISO 9001 zertifizierten SOP aufgearbeitet wurden

Legende zu Tabelle 13: SD = Standardabweichung; cps = counts per second (Zählimpulse pro Sekunde)

Parameter	Wert oder Anzahl	
Gewicht der Probe (mg)	Median	1258,9
	Mittelwert	1430,4
	Spannweite	105,5 - 7262,7
	SD	1228,0
Standzeit der Probe im Transportmedium vor Beginn der Aufarbeitung (Stunden)	Median	21,5
	Mittelwert	22,3
	Spannweite	16,5 - 47,8
	SD	5,6
	fehlende Angabe	4
Aufarbeitungszeit (Stunden)	Median	6,3
	Mittelwert	6,4
	Spannweite	3,5 - 9,8
	SD	1,4
Sphäroidalter bei Therapiestart (Stunden)	Median	48,5
	Mittelwert	48,8
	Spannweite	46,0 - 54,0
	SD	1,4
	fehlende Angabe	1
Therapiedauer (Stunden)	Median	72,0
	Mittelwert	74,4
	Spannweite	67,0 - 233,3
	SD	16,6
Gesamtzahl der Zellen pro 100mg Tumorgewebe ($\times 10^6$)	Median	2,00
	Mittelwert	2,46
	Spannweite	0,19 - 10,83
	SD	1,88
	fehlende Angabe	6
Anzahl der vitalen Zellen pro 100mg Tumorgewebe ($\times 10^6$)	Median	1,65
	Mittelwert	2,15
	Spannweite	0,15 - 10,34
	SD	1,74
	fehlende Angabe	1
Vitalität der Zellen (%)	Median	90,48
	Mittelwert	88,26
	Spannweite	37,11 - 97,03
	SD	8,78
	fehlende Angabe	6
Zellzahl pro Sphäroid	Median	50000
	Mittelwert	49998
	Spannweite	49259 - 50555
	SD	93
	fehlende Angabe	1
Metabolische Aktivität der Lösungsmittelkontrolle (cps/Zelle)	Median	3,04
	Mittelwert	5,62
	Spannweite	0,13 - 60,79
	SD	7,79
	fehlende Angabe	1
Kontamination der Proben	ja	0
	nein	101

Da von neun Studienpatientinnen zwei verschiedene Probenlokalisationen eingesandt wurden (siehe Abbildung 19), lagen insgesamt 110 Proben vor. Zur Vereinfachung wurde in diesen Fällen, wenn beidseitige Ovarialkarzinome vorlagen, jeweils die Probe mit der höheren metabolischen Restaktivität und somit dem schlechteren Therapieansprechen im PDOC Sphäroidmodell verwendet, welche auch für alle weiteren Berechnungen benutzt wurde.

Der Median des Probengewichts lag bei 1258,9mg, wobei die Standzeit im gekühlten Transportmedium im Median 21,5 Stunden und die Aufarbeitungszeit der Probe bis zur Generierung der Sphäroide im Median 6,3 Stunden betrug. Das Sphäroidalter bei Therapiestart umfasste im Median 48,5 Stunden und der Median der Therapiedauer lag bei 72,0 Stunden. Das Gewebe einer Studienpatientin mit einer auffällig ausgedehnten Therapiedauer von 233,3 Stunden wurde trotzdem weiterverwendet, da hierbei zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorstoffwechsels differenziert werden konnte und demzufolge der Unterschied im Ansprechen der verschiedenen Chemotherapeutika deutlich erkennbar war. Der Median der bei 95 Studienpatientinnen erzeugten Menge an Zellen pro 100 mg Tumorgewebe betrug $2,00 \cdot 10^6$ und die Vitalität der Gewebeproben lag im Median bei 90,48%. Abgesehen von drei Patientinnen bestanden die Sphäroide jeweils immer aus 50.000 Zellen. Der Median der metabolischen Aktivität der Lösungsmittelkontrolle lag bei 3,04 Zählimpulsen pro Sphäroidzelle (cps/Zelle). Dieser Parameter gilt als Maß für die Grundstoffwechselaktivität der Zellen und dient zur Bewertung der potenziellen Therapierbarkeit. Auch nach wiederholten Prüfungen aller Proben durch verschiedene Labormitarbeiter waren ausnahmslos alle frei von bakterieller oder fungaler Kontamination.

Innerhalb des Studienkollektivs liegt die Erfolgsrate der Technologie des PDOC Sphäroidmodells bei 100,0%, da für jede der 101 Patientinnen individuelle Sphäroide generiert werden konnten und das Ansprechen der klinischen Erstlinientherapie *in-vitro* untersucht werden konnte.

Eine analog zu Tabelle 13 aufgebaute deskriptive Tabelle zu den Gewebeproben der Studien-internen Kontrollpatientinnen befindet sich im Anhang in Tabelle A 20. Hierbei wurde in zahlreichen Fällen kein Gewebe eingeschickt, weswegen es nur von 16 Patientinnen auszuwertende Analysen gibt. Aufgrund dieser geringen Fallzahl wurde auf statistische Vergleichsanalysen verzichtet.

4.3.2 Ergebnisse der experimentellen Analysen: Vergleich der getesteten Substanzen der klinischen Erstlinientherapie im PDOC Sphäroidmodell

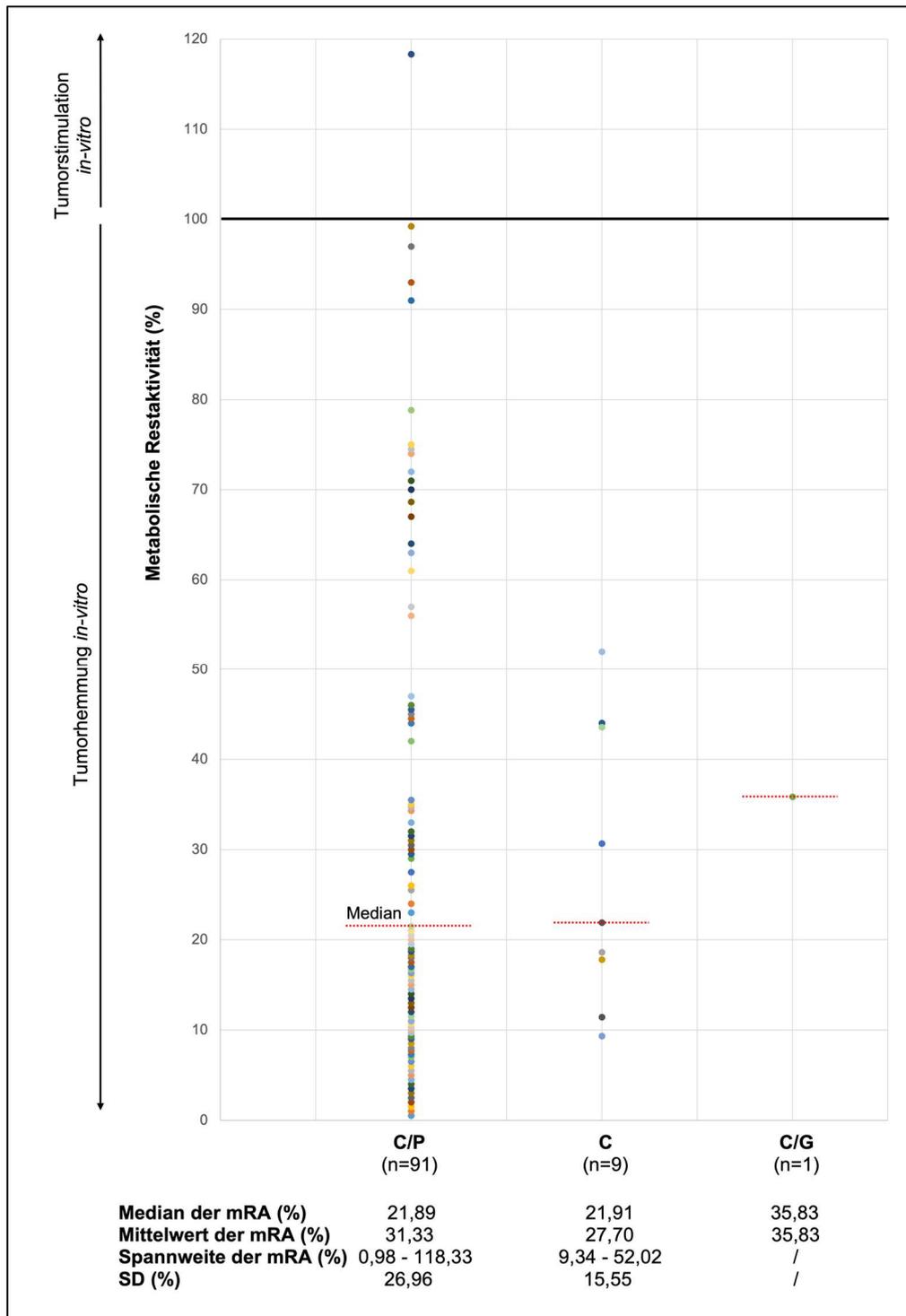


Abbildung 7: Metabolische Restaktivitäten der klinisch erhaltenen Erstlinientherapie von 101 Studienpatientinnen im PDOC Sphäroidmodell

Legende zu Abbildung 7: mRA = metabolische Restaktivität (%); n = Anzahl von Patientinnen; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; SD = Standardabweichung

Wie bereits in der klinisch-pathologischen Kollektivcharakterisierung (siehe Tabelle 2) beschrieben wurde erhielten 91 von 101 Studienpatientinnen als zytostatische

Erstlinientherapie Carboplatin/Paclitaxel (siehe Abbildung 7). Von den verbleibenden zehn Patientinnen wurde bei neun Frauen klinisch eine Carboplatin-Monotherapie und einmal die Kombinationstherapie aus Carboplatin/Gemcitabin gewählt. Insgesamt liegt die Spannweite der Ansprechraten der drei verschiedenen Erstlinientherapien der 101 Studienpatientinnen zwischen 0,98% und 118,33% mRA. Dies unterstreicht die große Heterogenität im Ausmaß des Ansprechens auf die klinische Erstlinientherapie bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, die bisher individuell nicht vor klinischem Therapiebeginn verlässlich vorausgesagt werden kann.

4.3.3 Identifikation eines prädiktiven Grenzwerts zur Evaluierung der Ergebnisse des Sphäroidmodells

Im Kapitel 3.5.3 ist bereits das Vorgehen zur Identifikation eines Grenzwerts der metabolischen Restaktivität beschrieben. Diesem mittels Youden-Index ermittelten Grenzwert (siehe Markierung in Abbildung 8) in Höhe von 14,93% mRA können eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 64,7% zugeordnet werden. Alle zur Grenzwert-Ermittlung verwendeten metabolischen Restaktivitäten der klinisch verabreichten Erstlinientherapien sind Abbildung 7 zu entnehmen.

Ermittelt man den Grenzwert ausschließlich für die Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel der 101 Patientinnen, ergibt sich dasselbe Ergebnis in Höhe von 14,93% mRA.

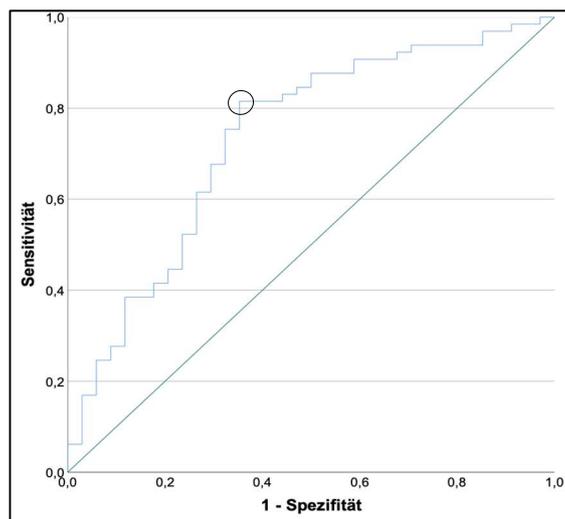


Abbildung 8: Identifizierung des Grenzwerts der metabolischen Restaktivität im PDOC Sphäroidmodell mittels ROC-Analyse

Legende zu Abbildung 8: der Kreis entspricht derjenigen metabolischen Restaktivität, welche als Grenzwert identifiziert wurde und der eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 64,7% zugeordnet werden können

4.3.4 Überlebenszeitanalyse klinisch-pathologischer Parameter und des Grenzwerts

In den Abbildungen 9 bis 11 ist die Korrelation der Ergebnisse des Sphäroidmodells unter Verwendung des in statistischer Analyse identifizierten Grenzwerts von 14,93% mRA mit den Überlebenszeiten in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Sowohl für das 5-Jahres-OS, als auch das 5-Jahres-PFS und das PFI ergibt die univariate Analyse des Grenzwerts stark signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prognose zwischen den Patientinnen, bei welchen die Ergebnisse der klinischen Erstlinientherapie im Sphäroidmodell $\leq 14,93\%$ gegenüber $>14,93\%$ mRA betragen. Eine niedrigere metabolische Restaktivität *in-vitro* spiegelt hierbei ein besseres Therapieansprechen auf die getesteten Substanzen wider und korreliert mit einem längeren Überleben.

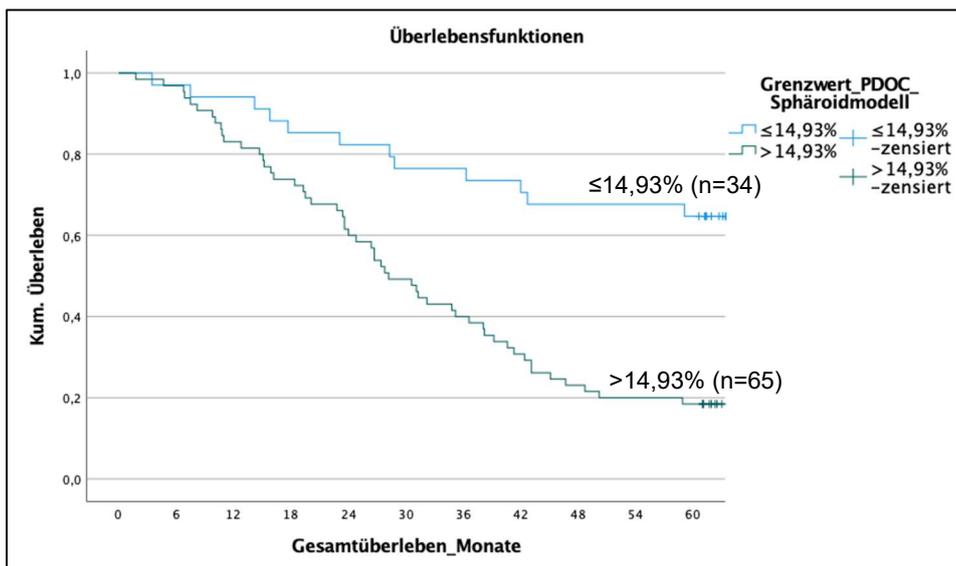


Abbildung 9: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem 5-Jahres-OS bei 99 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$)

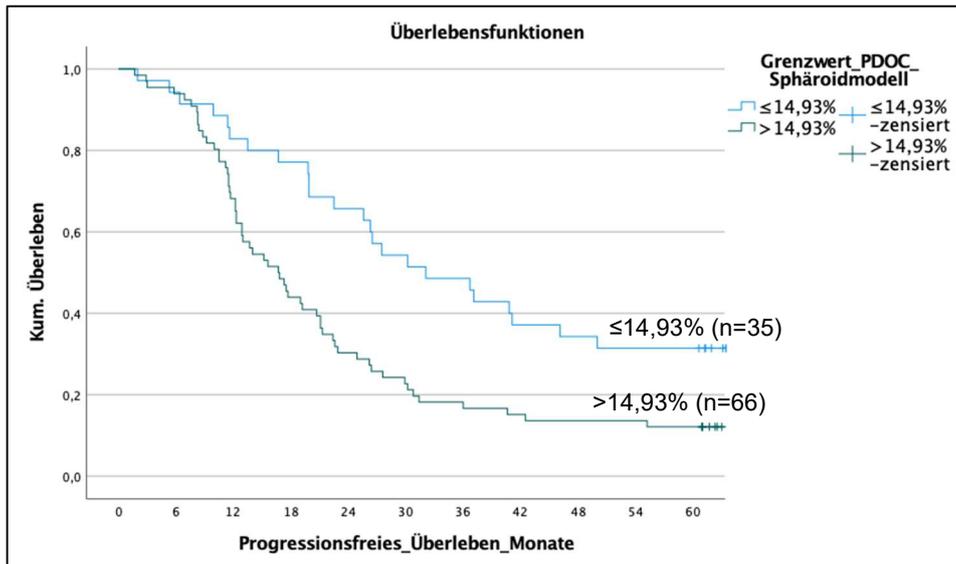


Abbildung 10: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem 5-Jahres-PFS bei 101 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p=0,002^*$)

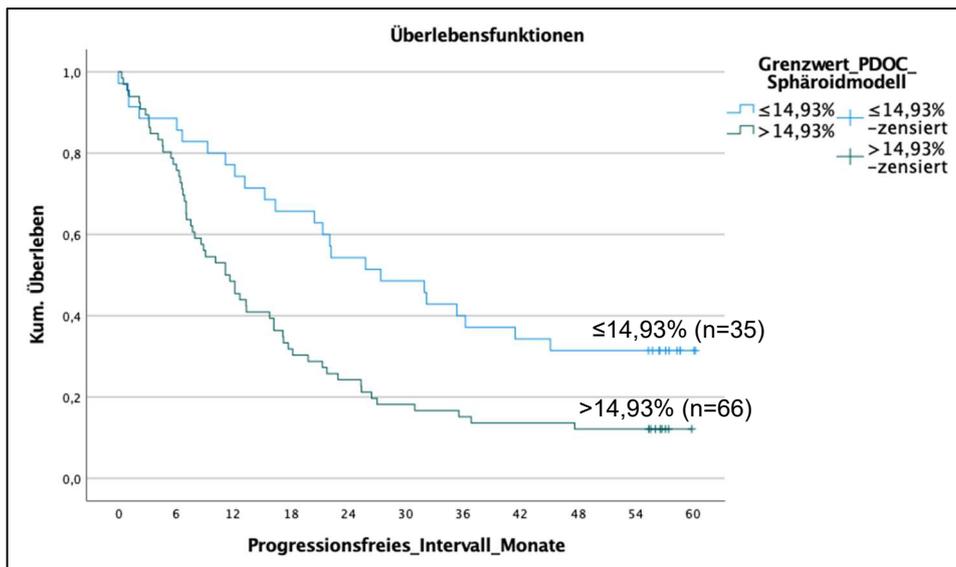


Abbildung 11: Ergebnis der univariaten Analyse des Grenzwerts (14,93% mRA) mit dem PFI bei 101 Studienpatientinnen (Breslow, Log-Rank: $p=0,003^*$)

4.3.4.1 Multivariate Analyse der Ergebnisse des Sphäroidmodells mit den klinisch-pathologischen Variablen und dem primären Endpunkt des 5-Jahres-OS

Tabelle 14: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p<0,001^*$, Fallzahl: $n=96$)

Ergebnisse

Legende zu Tabelle 14: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,148	0,628	[0,657 ; 2,005]
FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	1,981	0,017*	[1,131 ; 3,471]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (n=55)	3,350	<0,001*	[1,923 ; 5,836]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOc (n=17), HGSOc (n=79)	1,110	0,766	[0,557 ; 2,214]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=35), nein (n=61)	1,915	0,025*	[1,083 ; 3,387]
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell	>14,93% (n=62), ≤14,93% (n=34)	2,943	0,002*	[1,506 ; 5,754]

Nachdem in Tabelle 5 bereits der unabhängige prognostische Stellenwert verschiedener klinisch-pathologischer Variablen auf das 5-Jahres-OS der Studienpatientinnen analysiert wurde, folgt nun eine weitere COX-Regressionsanalyse dieser Variablen, welche in Tabelle 14 um die Variable des Testergebnisses des Sphäroidmodells in Form des Grenzwerts in Höhe von 14,93% mRA ergänzt ist. Im Anhang befindet sich in Tabelle A 11 eine Korrelationsmatrix, welche ausschließlich diese sechs Faktoren beinhaltet.

Als stärkster Prognosefaktor für ein signifikant verkürztes 5-Jahres-OS präsentiert sich erneut der makroskopische Tumorrest, wobei der Grenzwert von 14,93% mRA die Variable mit der zweitgrößten Hazardrate ist. Hierbei verstarben Patientinnen, welche mit einer metabolischen Restaktivität von >14,93% ein schlechteres Ansprechen auf die jeweilige Erstlinientherapie im Sphäroidmodell zeigten, signifikant schneller als jene, bei denen die Ansprechrate höher war und die residuale Stoffwechselaktivität somit unter dem Grenzwert von 14,93% mRA lag. Der Grenzwert ist somit als unabhängiger prädiktiver Faktor für das 5-Jahres-OS zu betrachten. Auch das Stadium FIGO IV verkürzte bei den Betroffenen das 5-Jahres-OS erneut signifikant im Vergleich zu niedrigeren Tumorstadien. Zudem wiesen auch Patientinnen, welche aus verschiedenen Gründen weniger als die Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben, ein signifikant kürzeres 5-Jahres-OS auf.

4.3.4.2 Multivariate Analyse der Ergebnisse des Sphäroidmodells mit den klinisch-pathologischen Variablen und dem sekundären Endpunkt des 5-Jahres-PFS

Tabelle 15: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-PFS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$; Fallzahl: $n=98$)

Legende zu Tabelle 15: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=50), <66 Jahre (n=48)	1,010	0,969	[0,606 ; 1,683]
FIGO-Stadium	IV (n=30), II/III (n=68)	1,930	0,012*	[1,155 ; 3,223]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (57)	2,889	<0,001*	[1,752 ; 4,764]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=81)	1,415	0,308	[0,726 ; 2,757]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=36), nein (n=62)	1,149	0,598	0,685 ; 1,929]
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell	>14,93% (n=63), ≤14,93% (n=35)	1,823	0,027*	[1,069 ; 3,109]

Tabelle 15 beinhaltet die Ergebnisse der multivariaten COX-Regressionsanalyse der bereits in Tabelle 14 untersuchten klinisch-pathologischen Faktoren hinsichtlich des sekundären Endpunkts des 5-Jahres-PFS. Erneut zeigt sich der makroskopische Tumorrest als Variable mit der höchsten Hazardrate auf ein signifikant verkürztes 5-Jahres-PFS, wobei sich der Grenzwert hier als drittstärkste Variable nach dem Stadium FIGO IV ergibt. Während das Abweichen der medikamentösen Erstlinientherapie von der Leitlinienempfehlung ein signifikant verkürztes 5-Jahres-OS zur Folge hatte (siehe Tabelle 14), lässt sich auf das 5-Jahres-PFS kein unabhängiger signifikanter Einfluss nachweisen.

4.3.4.3 Multivariate Analyse der Ergebnisse des Sphäroidmodells mit den klinisch-pathologischen Variablen und dem sekundären Endpunkt PFI

Tabelle 16: Multivariate Analyse des Grenzwerts des Sphäroidmodells neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem PFI (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n=98$)

Legende zu Tabelle 16: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=50), <66 Jahre (n=48)	1,007	0,979	[0,605 ; 1,675]
FIGO-Stadium	IV (n=30), II/III (n=68)	2,063	0,006*	[1,237 ; 3,440]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (n=57)	2,772	<0,001*	[1,685 ; 4,559]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOc (n=17), HGSOc (n=81)	1,380	0,344	[0,709 ; 2,685]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=36), nein (n=62)	1,177	0,537	[0,702 ; 1,973]
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell	>14,93% (n=63), ≤14,93% (n=35)	1,803	0,031*	[1,055 ; 3,083]

Im Vergleich zu Tabelle 15 mit der Analyse der Assoziation verschiedener klinisch-pathologischer Variablen mit dem 5-Jahres-PFS zeigen sich hier in Tabelle 16 im Rahmen dieser Analyse für das PFI keine wesentlichen Abweichungen bezüglich der Faktoren, welche signifikant mit verkürzten Progressintervallen assoziiert sind. Der Grenzwert in Höhe von 14,93% mRA zeigt sich auch in dieser Analyse als drittstärkster prädiktiver Faktor für ein signifikant verkürztes PFI.

4.3.5 Analyse der Testgüte des Sphäroidmodells

Nachdem statistisch bereits gezeigt werden konnte, dass die *in-vitro* Wirkstofftestung im individuellen Sphäroidmodell sowohl für den primären Endpunkt des 5-Jahres-OS, als auch die beiden gleichwertigen sekundären Endpunkte des 5-Jahres-PFS und des PFI jeweils als zweit- bzw. drittstärkster unabhängiger prädiktiver Faktor fungiert (siehe Tabellen 15 bis 17), gilt es nun, die Testgüte genauer zu analysieren. Der Fokus liegt auch hier auf den Ergebnissen für den primären Endpunkt in Form des tumorbedingten Todes innerhalb von fünf Jahren. Die Ergebnisse zum sekundären Endpunkt wurden analog erzielt und sind Tabelle A 21 und A 23 im

Anhang zu entnehmen. Weiterführende Informationen zu den als falsch-positiv und -negativ klassifizierten Patientinnen befinden sich in den Tabellen A 31 und 32 im Anhang.

Tabelle 17: A) Vierfeldertafel mit prädiktivem Grenzwert (14,93% mRA) und dem Ereignis des tumorbedingten Todes innerhalb von 60 Monaten (n=99); B) Testgüte des PDOC Sphäroidmodells zur Vorhersage des tumorbedingten Todes in 60 Monaten

Legende zu Tabelle 17: mRA = metabolische Restaktivität (%); PDOC = patient-derived ovarian cancer; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert

		Ereignis	
		tumorbedingter Tod innerhalb von 60 Monaten	nicht tumorbedingt verstorben/tumorbedingter Tod nach 60 Monaten
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell	mRA ≤14,93%	12 (falsch-neg.)	22 (richtig-neg.)
	mRA >14,93%	53 (richtig-pos.)	12 (falsch-pos.)

B Testgüteparameter	Wert (%)	95%- Konfidenzintervall (%)
Sensitivität	81,5	[70,0 ; 90,1]
Spezifität	64,7	[46,5 ; 80,3]
PPW	81,5	[70,0 ; 90,1]
NPW	64,7	[46,5 ; 80,3]
Treffsicherheit	75,8	[66,1 ; 83,8]

Die Vierfeldertafel in Tabelle 17 A stellt tumorbedingt verstorbene und nicht tumorbedingt verstorbene Patientinnen in Abhängigkeit des prädiktiven Grenzwerts 14,93% mRA dar. 53 bzw. 22 als richtig-positiv bzw. -negativ klassifizierte Patientinnen führen zu einer Sensitivität und einem positiv prädiktiven Wert (PPW) von 81,5% sowie einer Spezifität und einem negativ prädiktiven Wert (NPW) von 64,7% (siehe ROC-Kurve in Abbildung 8). Aufgrund der relativ hohen Anzahl an falsch-negativ (n=12) und falsch-positiv (n=12) klassifizierten Patientinnen ergibt sich eine Treffsicherheit der *in-vitro* Testung der klinischen Erstlinientherapie im PDOC Sphäroidmodell von 75,8%.

Betrachtet man die falsch-positiv klassifizierten Patientinnen genauer (siehe Kapitel 5.9.1.1, siehe Tabelle A 30 im Anhang), welche im Nachsorgezeitraum nicht verstorben sind, obwohl *in-vitro* eine schlechte Überlebensprognose mit der mRA der klinischen Erstlinientherapie >14,93% vorhergesagt worden war, fällt Folgendes auf: keine der zwölf Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium FIGO IV, noch ist nach der Operation ein makroskopischer Tumorrest verblieben.

Für diese beiden Variablen wurde in den vorausgehenden uni- und multivariaten Analysen ein unabhängiger prognostischer Stellenwert auf signifikant kürzeres 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS sowie PFI nachgewiesen (siehe Tabelle 4 bis 9, 15 bis 17). Allerdings ergibt sich wie in der Korrelationsmatrix im Anhang in Tabelle A 7 sowie in weiterführenden Analysen in Tabelle 19 und 40 für Patientinnen mit Vorliegen makroskopischen Tumorrests ein signifikanter Unterschied im Ansprechen *in-vitro* auf die klinische Erstlinientherapie ($p=0,001^*$). Somit besteht zwischen diesem klinischen Patientinnencharakteristikum und dem jeweiligen Testergebnis ein signifikanter Zusammenhang, wobei trotzdem im auf weitere klinisch-pathologische Variablen adjustierten COX-Regressionsmodell für beide Faktoren unabhängig voneinander eine Assoziation mit dem Überleben nachgewiesen werden konnte. Die falsch-positive Einordnung dieser zwölf Patientinnen ist somit am ehesten auf die statistisch gezeigte bessere Überlebensprognose aufgrund der klinisch-pathologischen Ausgangssituation zurückzuführen.

Bei Analyse der zwölf falsch-negativ klassifizierten Studienteilnehmerinnen, welche im Nachsorgezeitraum verstorben sind, obwohl *in-vitro* ein gutes Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie und somit eine gute Überlebensprognose bestanden, zeigt sich Folgendes (siehe Kapitel 5.9.1.2, siehe Tabelle A 31): jeweils vier Patientinnen befanden sich bei Erstdiagnose entweder im Stadium FIGO IV oder konnten lediglich unter Verbleiben von makroskopischem Residualtumor operiert werden und wiesen somit eine statistisch gezeigte schlechte Überlebensprognose auf (siehe Tabelle 4 bis 9). Außerdem wurden alle zwölf Karzinome als high-grade eingestuft, wobei eine Patientin davon einen Malignen Müllerschen Misch tumor aufwies, welcher aufgrund der sarkomatösen Komponente generell mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert ist, was ausführlicher bereits in der Einleitung im Kapitel 1.1.2.4 dargelegt wurde (55). Zudem wurde bei acht Patientinnen von der Leitlinienempfehlung abgewichen und die Erstlinientherapie musste ein oder mehrere Male

Ergebnisse

modifiziert werden. Die falsch-negative Einordnung dieser zwölf Patientinnen ist somit ebenfalls im Kontext der klinisch-pathologischen Ausgangssituation zu betrachten.

Tabelle 18: Klinisch-pathologische Variablengruppen und deren Testgüte bei der Vorhersage des tumorbedingten Todes in 60 Monaten von 99 Studienpatientinnen

Legende zu Tabelle 18: fett markierte Werte liegen über dem jeweiligen Ergebnis der Gesamtgruppe von 101 Patientinnen; # = Wert aufgrund der Verteilung in der zugrundeliegenden Vierfeldertafel nicht bestimmbar; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; MMM = Maligner Müllerscher Misch tumor; med. = medikamentös

Klinisch-pathologische Variable	Gruppen und Anzahl	Sens. (%)	Spez. (%)	PPW (%)	NPW (%)	Treffsicherheit (%)
Studienkollektiv, gesamt (n=99), siehe Tab. 18 B		81,5	64,7	81,5	64,7	75,8
Alter (Median)	<66 Jahre (n=48)	67,9	70,0	76,0	60,9	68,8
	≥66 Jahre (n=51)	91,9	57,1	85,0	72,7	82,4
FIGO-Stadium	FIGO II/III (n=69)	79,5	60,0	72,1	69,2	71,0
	FIGO IV (n=30)	84,6	100,0	100,0	50,0	86,7
Histologischer Subtyp/ Grading	HGSOc (n=79)	82,7	74,1	86,0	69,0	79,8
	non-HGSOc (n=17)	75,0	40,0	75,0	40,0	64,7
	non-serös (-papillär) (n=7)	66,7	0,0	80,0	0,0	57,1
	G1/2 (n=6)	100,0	50,0	50,0	100,0	66,7
	MMM (n=4)	75,0	#	100,0	0,0	#
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=42)	89,7	100,0	100,0	42,9	90,5
	nein (n=57)	69,2	61,3	60,0	70,4	64,9
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=37)	74,1	50,0	80,0	41,7	67,6
	nein (n=59)	88,9	69,6	82,1	80,0	81,4

Bei Betrachtung der Testgüte in den bereits in COX-Regressionsmodellen (siehe Tabellen 5, 7, 9, 15 bis 17) untersuchten Gruppen klinisch-pathologischer Variablen fällt auf, dass in einigen Gruppen eine Optimierung der Treffsicherheit in der Ereignisvorhersage möglich ist (siehe Tabelle 18). Am deutlichsten wird dies bei Patientinnen mit makroskopischem Residualtumor, bei denen insgesamt eine Treffsicherheit von 90,5% in der Vorhersage des tumorbedingten Todes innerhalb von 60 Monaten zu erzielen ist. Auch bei Patientinnen im Stadium FIGO IV und bei 66 Jahre oder älteren Patientinnen wird mit 86,7% bzw. 82,4% die Treffsicherheit in der Prädiktion des genannten Ereignisses höher im Vergleich zur Gesamtpopulation aller 99 Patientinnen mit 75,8%. Wurde die Erstlinientherapie gemäß Leitlinienempfehlung ohne Modifikationen durchgeführt, was im Sphäroidmodell durch Testung der empfohlenen PPC von Carboplatin/Paclitaxel simuliert wird, steigt die Treffsicherheit

ebenfalls auf 81,4%. Auch bei Patientinnen mit dem häufigsten Subtyp HGSOc wird in 79,8% der tumorbedingte Tod korrekt vorhergesagt.

Auf diese und weitere Ergebnisse wird im Rahmen der Diskussion in Kapitel 5.9.3 erneut eingegangen (siehe Abbildung 39). Analog zu dieser Auflistung befinden sich im Anhang in Tabelle A 21 und A 23 Ergebnisse zur Treffsicherheit in der Vorhersage des tumorbedingten Progresses in fünf Nachsorgejahren.

4.3.6 Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Ergebnis des PDOC Sphäroidmodells

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse der Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Grenzwert des Sphäroidmodells aufgeführt, welche auch der untersten Zeile der Korrelationsmatrix des Studienkollektivs in Tabelle A 7 (Teil 2, 4, 5, 6) im Anhang zu entnehmen sind. Da hierbei zwei dichotome Variablen betrachtet wurden, fand bei dieser Korrelation der exakte Fisher-Test Anwendung. Im Rahmen des Kapitels 5.7 der Diskussion werden zudem die signifikanten Unterschiede klinisch-pathologischer Subgruppen im Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie beleuchtet, wobei diesem Vergleich ein anderer statistischer Test zugrunde liegt (siehe Tabelle 39).

Tabelle 19: Assoziation der klinisch-pathologischen Variablen mit dem Grenzwert von 14,93% mRA als dichotome Variable mittels exaktem Fisher-Test

Legende zu Tabelle 19: # = statistisch eingeschränkte Beurteilbarkeit, da erwartete Häufigkeit <5 im exakten Fisher-Test; * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; BMI = Body-Mass-Index; mRA = metabolische Restaktivität (%); G = Grading; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C= Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Klinisch-pathologische Variablen	Gruppen	Anzahl der Patientinnen pro Gruppe		Prozentwert der Patientinnen bezogen auf die Variablen-gruppe		Signifikanz des exakten Fisher-Tests(p-Wert)	Odds Ratio, 95%-KI
		Anzahl der Patientinnen mit mRA ≤14,93% der klin. Erstlinientherapie	Anzahl der Patientinnen mit mRA >14,93% der klin. Erstlinientherapie	Prozentwert der Patientinnen bezogen auf die Variablen-gruppe	Prozentwert der Patientinnen bezogen auf die Variablen-gruppe		
Alter (Median)	≥66 Jahre	53	12	22,6%	41	0,012*	3,143 (1,334 – 7,406)
	<66 Jahre	48	23	47,9%	25		

Ergebnisse

BMI (Median)	≤24,2 kg/m ²	35	13	37,1%	22	62,9%	0,803	
	>24,2 kg/m ²	33	11	33,3%	22	66,7%		
Vorerkrankungen	ja	70	20	28,6%	50	71,4%	0,070	
	nein	31	15	48,4%	16	51,6%		
Anzahl der Vorerkrankungen	eine	34	7	20,6%	27	79,4%	0,190	
	mehrere	36	13	36,1%	23	63,9%		
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	75	31	41,3%	44	58,7%	0,047*	3,347 (1,037 – 10,805)
	andere	23	4	17,4%	19	82,6%		
	Tube Peritoneum	15 8	3 1	20,0% 12,5%	12 7	80,0% 87,5%	# 1,000	
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits	53	23	43,4%	30	56,6%	0,251	
	einseitig	30	9	30,0%	21	70,0%		
	rechts links	15 15	4 5	26,7% 33,3%	11 10	73,3% 66,7%	# 1,000	
Grading	G1, 2	6	2	33,3%	4	66,7%	# 1,000	
	G3	93	33	35,5%	60	64,5%		
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC	81	30	37,0%	51	63,0%	0,781	
	non-HGSOC	17	5	29,4%	12	70,6%		
FIGO-Stadium	FIGO II/III	70	27	38,6%	43	61,4%	0,261	
	FIGO IV	31	8	25,8%	23	74,2%		
pT-Stadium	pT1, 2	11	4	36,4%	7	63,6%	# 1,000	
	pT3	89	30	33,7%	59	66,3%		
pN-Stadium	pN0	21	9	42,9%	12	57,1%	1,000	
	pN1	53	23	43,4%	30	56,6%		
c-/pM-Stadium	c/pM0	69	27	39,1%	42	60,9%	0,258	
	c/pM1	31	8	25,8%	23	74,2%		
Blutgefäßinvasion	ja	10	2	20,0%	8	80,0%	# 0,483	
	nein	74	28	37,8%	46	62,2%		
Lymphgefäßinvasion	ja	39	14	35,9%	25	64,1%	1,000	
	nein	47	16	34,0%	31	66,0%		
Aszites	ja	88	30	34,1%	58	65,9%	# 0,763	
	nein	13	5	38,5%	8	61,5%		
Peritonealkarzinose	ja	81	28	34,6%	53	65,4%	# 0,515	
	nein	11	5	45,5%	6	54,5%		
Operationsverfahren	Radikal-OP	51	22	43,1%	29	56,9%	0,095	
	andere	50	13	26,0%	37	74,0%		
	Debulking-OP palliative OP	46 4	12 1	26,1% 25,0%	34 3	73,9% 75,0%	# 1,000	
Makroskopischer Residualtumor	ja	42	7	16,7%	35	83,3%	0,001*	4,516 (1,731 – 11,783)
	nein	59	28	47,5%	31	52,5%		
TSIC (Median)	≤36 Tage	54	16	29,6%	38	70,4%	0,298	
	>36 Tage	47	19	40,4%	28	59,6%		
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	C/P(/B)	91	33	36,3%	58	63,7%	# 0,487	
	andere	10	2	20,0%	8	80,0%		
Gabe von Bevacizumab	ja	53	18	34,0%	35	66,0%	1,000	
	nein	48	17	35,4%	31	64,6%		
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	später	13	3	23,1%	10	76,9%	# 0,504	
	ab 1./2. Zyklus	40	15	37,5%	25	62,5%		
	ab 1. Zyklus	11	5	45,5%	6	54,5%		
	ab 2. Zyklus	29	10	34,5%	19	65,5%		
nein	48	17	35,4%	31	64,6%			
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	60	21	35,0%	39	65,0%	1,000	
	nein	41	14	34,1%	27	65,9%		
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	3	2	66,7%	1	33,3%	# 0,275	
	nein	98	33	33,7%	65	66,3%		
Weniger als Leitlinien-gerechte med.	ja	38	12	31,6%	26	68,4%	0,670	
	nein	63	23	36,5%	40	63,5%		

Ergebnisse

Erstlinientherapie							
Dosisreduktion	ja	25	8	32,0%	17	68,0%	0,813
	nein	76	27	35,5%	49	64,5%	
Zyklusreduktion	ja	11	3	27,3%	8	72,7%	# 0,743
	nein	90	32	35,6%	58	64,4%	
Anzahl der Chemo-Zyklen	<4	8	1	12,5%	7	87,5%	# 0,256
	≥4	93	34	36,6%	59	63,4%	
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	ja	9	2	22,2%	7	77,8%	# 0,491
	nein	92	33	35,9%	59	64,1%	
Wechsel einer Substanz im Verlauf	ja	5	1	20,0%	4	80,0%	# 0,656
	nein	96	34	35,4%	62	64,6%	
Absetzen einer Substanz im Verlauf	ja	3	1	33,3%	2	66,7%	# 1,000
	nein	98	34	34,7%	64	65,3%	
Erhöhung der Zyklusanzahl bei Dosisreduktion	ja	1	0	0,0%	1	100,0%	# 1,000
	nein	100	35	35,0%	65	65,0%	
Intervallspreizung	ja	1	0	0,0%	1	100,0%	# 1,000
	nein	100	35	35,0%	65	65,0%	
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitliniengerechte med. Erstlinientherapie	keine/eine	83	30	36,1%	53	63,9%	0,373
	mehrere	15	3	20,0%	12	80,0%	
CA-125, präoperativ (Referenzwert)	unauffällig	1	0	0,0%	1	100,0%	# 1,000
	pathologisch	94	33	35,1%	61	64,9%	
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (Referenzwert)	unauffällig	49	20	40,8%	29	59,2%	0,007*
	pathologisch	17	1	5,9%	16	94,1%	

Bei den Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms 66 Jahre oder älter waren, ist der Anteil derer mit schlechtem Ansprechen auf die *in-vitro* getesteten Wirkstoffe der Erstlinientherapie (mRA >14,93%) mit 77,4% signifikant höher als mit 52,1% unter den Patientinnen unter 66 Jahren ($p=0,012^*$). Auch bei Patientinnen, deren Primärtumor in Tube oder Peritoneum lokalisiert war, ist mit 82,6% gegenüber Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (58,7%) signifikant häufiger ein schlechteres Therapieansprechen (mRA >14,93%) zu verzeichnen ($p=0,047^*$). Patientinnen, welche lediglich unter Verbleib von makroskopischem Tumorrest operiert werden konnten, zeigten mit 83,3% gegenüber 52,5% der tumorfrei operierten Patientinnen signifikant häufiger ein schlechteres Therapieansprechen (mRA >14,93%; $p=0,001^*$). Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigt sich bei Patientinnen hinsichtlich des CA-125 nach abgeschlossener Erstlinientherapie. Lag der Wert des Tumormarkers zum genannten Zeitpunkt über dem Referenzwert und war somit pathologisch erhöht, zeigten davon 94,1% gegenüber 59,2% mit normwertigem CA-125 ein schlechteres Therapieansprechen (mRA >14,93%; $p=0,007^*$). Grenzwertig signifikante Zusammenhänge mit schlechterem Ansprechen auf die getestete Erstlinientherapie sind bei Vorhandensein von Vorerkrankungen ($p=0,070$)

sowie beim operativen Verfahren mit einer geringeren Ansprechrate bei Debulking- und palliativer Operation im Vergleich zum radikalen Eingriff ($p=0,095$) zu verzeichnen (siehe Tabelle 19). Alle anderen klinisch-pathologischen Variablen erwiesen sich als statistisch unabhängig vom Testergebnis des PDOC Sphäroidmodells.

4.4 Personalisierte Diagnostik- und Therapieansätze mittels PDOC-Sphäroidmodell

4.4.1 Klassifizierung der getesteten Substanzen

Wie bereits in der Zielsetzung im Kapitel 2 genannt wurde, soll im Rahmen dieses Projekts untersucht werden, ob mittels präklinischer *in-vitro* Testung im Sphäroidmodell vergleichbar wirksame Substanzen neben der aus Carboplatin/Paclitaxel bestehenden Leitlinienempfehlung identifiziert werden können. Um den Effekt verschiedener Wirkstoff (-kombinationen) in Relation setzen und objektiv vergleichen zu können, bedarf es einer genauen Definition der Stärke des Ansprechens auf die getesteten Substanzen. Getestete Substanzen wurden als gleichwertig bzw. äquieffektiv angesehen, wenn ihre metabolische Restaktivität maximal 10% weniger als die der Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel betrug. Als besser wirksam wurden Zytostatika klassifiziert, welche die Tumorstoffwechselaktivität um mehr als 10% im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel hemmten. Worauf diese Abgrenzung basiert, wurde bereits im Kapitel 3.5.4 beschrieben.

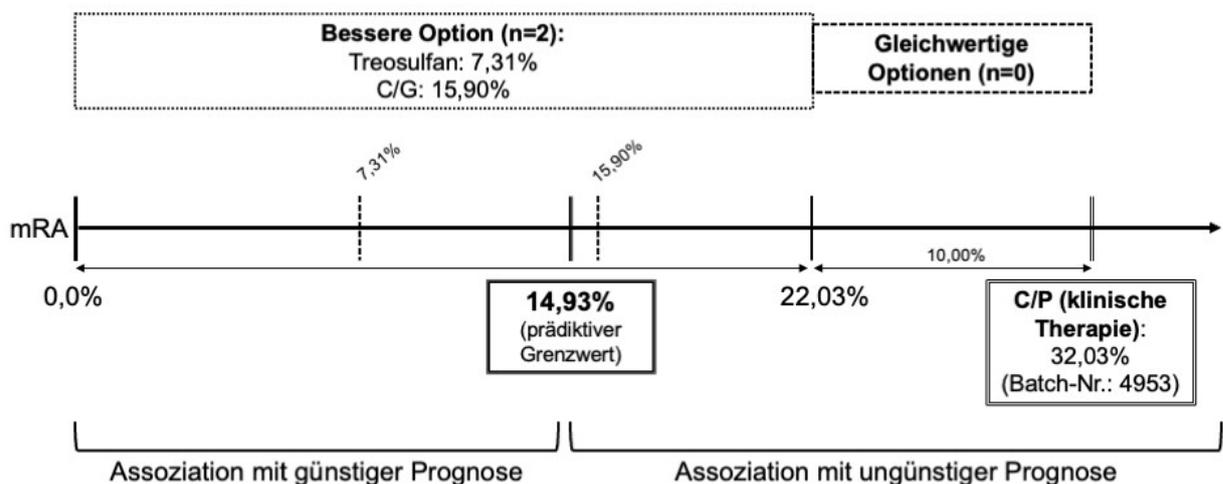


Abbildung 12: Identifikation besserer und äquieffektiver Therapieoptionen anhand der Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell einer Patientinnenprobe (Batch-Nr.: 4953)

Ergebnisse

Legende zu Abbildung 12: n = Anzahl von Wirkstoffen; mRA = metabolische Restaktivität (%); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin

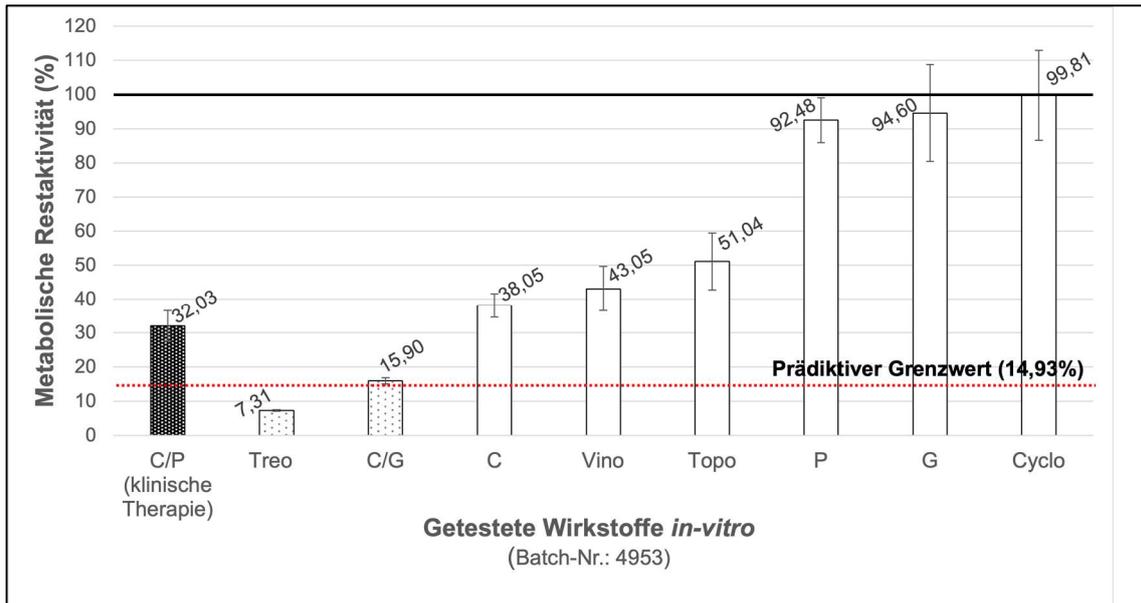


Abbildung 13: Grafische Darstellung der Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung der oben aufgeführten Patientin (Batch-Nr.: 4953)

Legende zu Abbildung 13: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Treo = Treosulfan; G = Gemcitabin; Vino = Vinorelbin; Topo = Topotecan; Cyclo = Cyclophosphamid; als effektivere Wirkstoffe zu C/P klassifiziert: Treosulfan, Carboplatin/Gemcitabin

Diese Einteilung ist anhand einer Patientinnenprobe in Abbildung 12 und 13 schematisch dargestellt (Batch-Nr.: 4953). Die Patientin war zum Zeitpunkt der Studienteilnahme 72 Jahre alt und an einem primären high-grade (G3) serös-papillären Peritonealkarzinom im Stadium FIGO IV erkrankt. Der Tumor konnte im Rahmen einer Debulking-Operation nur unter Verbleib makroskopischen Tumorrests reseziert werden. Als systemische Erstlinientherapie erhielt die Patientin sechs Zyklen der Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel, welche ausnahmslos gemäß Leitlinienempfehlung durchgeführt werden konnte. Nach 12,3 Monaten (=PFS bzw. Progressintervall 1) wurde bei der Patientin ein Progress diagnostiziert, welcher mit Carboplatin/Gemcitabin therapiert wurde. Jedoch verstarb die Patientin 10,5 Monate nach dieser Diagnose mit einem 5-Jahres-OS von 22,8 Monaten.

In-vitro wurde das Ansprechen auf diese klinisch erhaltene Erstlinientherapie untersucht und es betrug 32,03% mRA. Diese Patientin wurde somit sowohl hinsichtlich des Auftretens eines Progresses sowie des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren mittels ihrer mRA auf die klinische Erstlinientherapie gemessen am Grenzwert von 14,93% mRA als richtig-positiv klassifiziert (siehe Tabelle 17 A). Bei der Testung weiterer Substanz (-kombinationen) wurden mit einer in Relation zum

Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel mehr als 10% betragenden *in-vitro* Hemmung Treosulfan sowie Carboplatin/Gemcitabin als effektivere Wirkstoffe identifiziert. Dabei unterschritt Treosulfan mit 7,31% mRA den als prädiktiv ausgemachten Grenzwert von 14,93% mRA, was das Überleben dieser Patientin im Gegensatz zu Carboplatin/Paclitaxel mit >14,93% mRA potenziell hätte verbessern können. Da der Grenzwert in Höhe von 14,93% mRA aus den individuellen Ansprechraten der 101 klinischen Erstlinientherapien der Studienteilnehmerinnen statistisch ermittelt wurde, ist er nicht direkt auf Wirkstoffe wie Treosulfan übertragbar, welche klinisch bei keiner einzigen Patientin verabreicht wurden. Allerdings dient dieser Grenzwert trotzdem als Instrument zum Vergleich des Potentials verschiedener Wirkstoffe *in-vitro*, auch wenn am Beispiel von Treosulfan mit 7,31% nur Mutmaßungen über die Überlebensprognose beim klinischen Einsatz dieser Substanz in der Erstlinie angestellt werden können.

Äquieffektive Therapieoptionen neben Carboplatin/Paclitaxel, welche eine maximal 10% höhere Tumورهemmung *in-vitro* erzielen, wurden bei dieser Patientin nicht identifiziert.

Für diese Patientin wären somit gemäß *in-vitro* Testung am PDOC Sphäroidmodell zwei effektivere Therapieoptionen als die in den Leitlinien empfohlene Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel verfügbar gewesen, welche mutmaßlich das Überleben der Patientin hätten verlängern können.

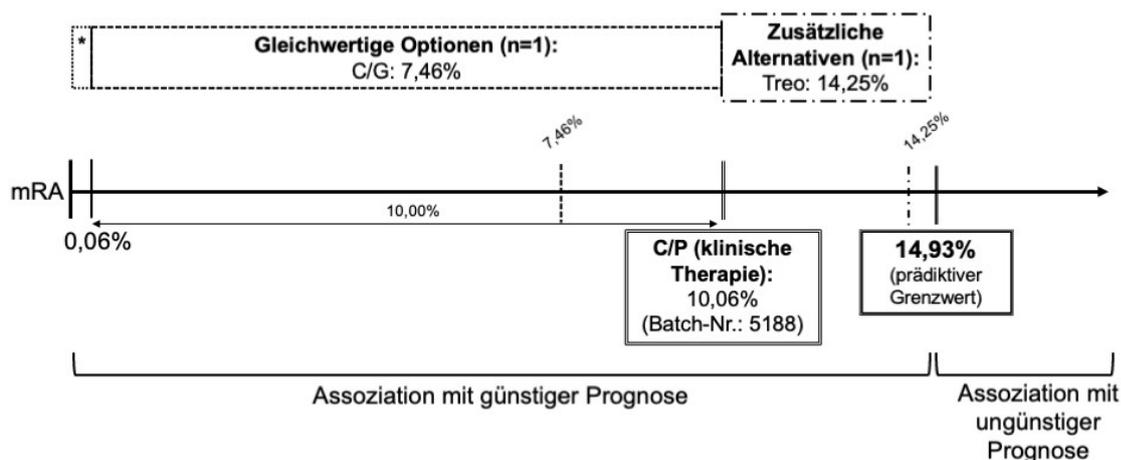


Abbildung 14: Identifikation besserer und äquieffektiver Therapieoptionen sowie zusätzlicher Therapiealternativen anhand der Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell einer Patientinnenprobe (Batch-Nr.: 5188)

Legende zu Abbildung 14: n = Anzahl von Wirkstoffen; * = bessere Therapieoptionen (n=0); mRA = metabolische Restaktivität (%); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Treo = Treosulfan

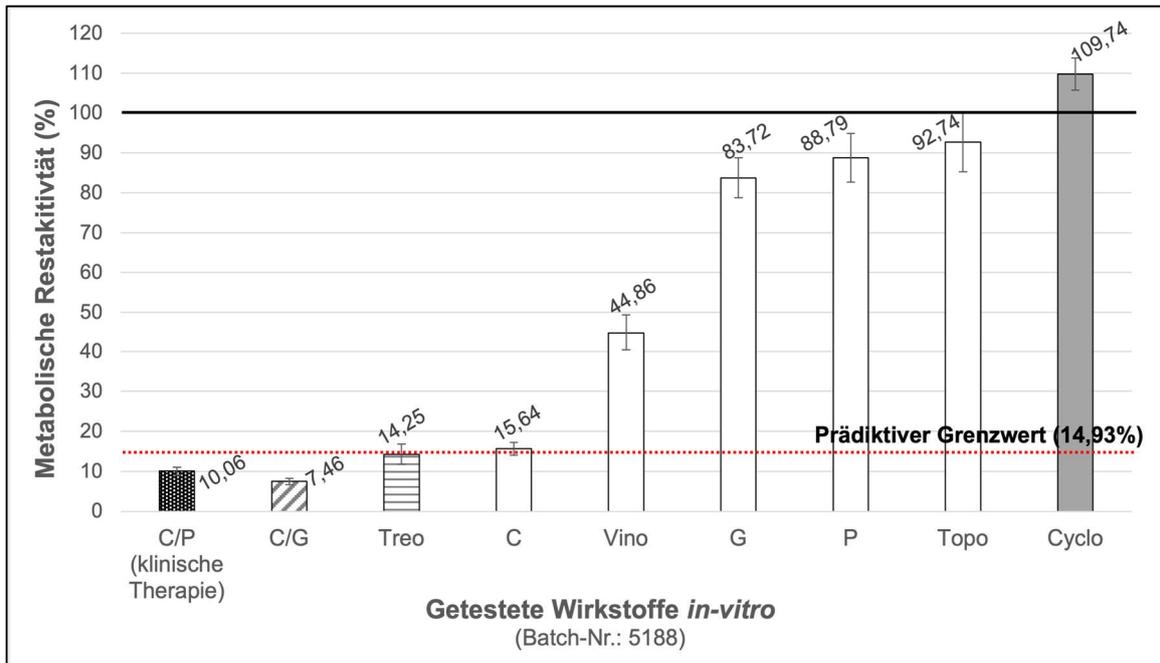


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung der oben aufgeführten Patientin (Batch-Nr.: 5188)

Legende zu Abbildung 15: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Treo = Treosulfan; Vino = Vinorelbin; Topo = Topotecan; Cyclo = Cyclophosphamid; als äquieffektive Wirkstoffe zu C/P identifiziert: Carboplatin/Gemcitabin; als zusätzliche Alternative zu C/P identifiziert: Treosulfan

Neben äquieffektiven und besseren Therapieoptionen gibt es zudem einige Patientinnen, bei denen bei bereits gutem Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel (mRA $\leq 14,93\%$) mit einer zusätzlichen Therapiealternative, die numerisch zwar eine höhere mRA erzielt, jedoch ebenfalls gutes Ansprechen mit mRA $\leq 14,93\%$ zeigt, mutmaßlich eine ebenso gute Überlebensprognose bei jedoch anderem und eventuell klinisch verträglicherem Nebenwirkungsspektrum für die individuelle Patientin erzielt werden könnte (siehe Abbildung 14 und 15). In diesem Fall dient die Patientin 5188 als Beispiel: zum Zeitpunkt der Studienteilnahme war sie 70 Jahre alt und befand sich mit ihrem beidseitigen primären als G2 klassifizierten serösen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIIC. Im Rahmen der erfolgten Debulking-Operation konnte der Tumor ohne makroskopischen Rest komplett reseziert werden, woraufhin sie sich initial der empfohlenen Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel unterzog. Diese musste jedoch aufgrund erheblicher allergischer Zwischenfälle ab dem dritten Behandlungszyklus modifiziert werden, woraufhin für den dritten bis sechsten Zyklus lediglich eine Carboplatin-Monotherapie verabreicht wurde. Im fünf Jahre umfassenden Nachsorzeitraum erlitt die Patientin weder einen Progress, noch verstarb sie. Die *in-vitro* Testung von Carboplatin/Paclitaxel ergab ein sehr gutes Ansprechen mit 10,06% mRA. Da die Patientin innerhalb von 60 Monaten weder rezidierte noch

verstarb und für sie *in-vitro* auch ein gutes Ansprechen auf die Substanzen der Erstlinientherapie, mit der sie anfangs behandelt wurde, nachgewiesen werden konnte, ist sie als richtig-negativ einzuordnen (siehe Tabelle 17 A). Eine Verbesserung der mit diesem Therapieschema ohnehin schon assoziierten guten Überlebensprognose, welche gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA bereits gezeigt werden konnte, stand bei der Testung weiterer Substanzen nicht im Vordergrund. Stattdessen gilt es in Fällen wie diesen, Therapieschemen mit ebenso gutem Ansprechen, aber individuell besser verträglichem Nebenwirkungsprofil zu identifizieren, da wie am Beispiel gezeigt wird häufig Nebenwirkungs-bedingte Therapieanpassungen notwendig werden. Als äquieffektive Therapieoption mit einer maximal 10% höheren *in-vitro* Hemmung wurde hierbei Carboplatin/Gemcitabin identifiziert (7,46% mRA). Treosulfan erzielte mit 14,25% mRA ebenfalls eine hohe Ansprechrate *in-vitro*, ist rein numerisch betrachtet jedoch schlechter als Carboplatin/Paclitaxel (10,06%). Da 14,25% jedoch ebenfalls unter dem Grenzwert von 14,93% mRA liegt und somit mit einer guten Überlebensprognose assoziiert ist, wäre auch diese Kombination als zusätzliche Therapiealternative infrage gekommen, da Treosulfan ein anderes Nebenwirkungsprofil als Paclitaxel innehat und somit bei der individuellen Tumorpantin möglicherweise klinisch geeigneter wäre, wenngleich hierbei statt einer Platin-basierten Kombinationstherapie eine Platin-freie Monotherapie entgegen aller Leitlinienempfehlungen in der Erstlinie verabreicht werden müsste. Carboplatin als Monotherapie, wie es die Patientin für den dritten bis sechsten Zyklus der Erstlinie erhalten hat, ergab *in-vitro* eine mRA von 15,64% und liegt somit knapp über dem Grenzwert von 14,93%.

4.4.2 Identifikation individuell geeigneter Behandlungsmöglichkeiten mittels Wirkstofftestung im PDOC Sphäroidmodell

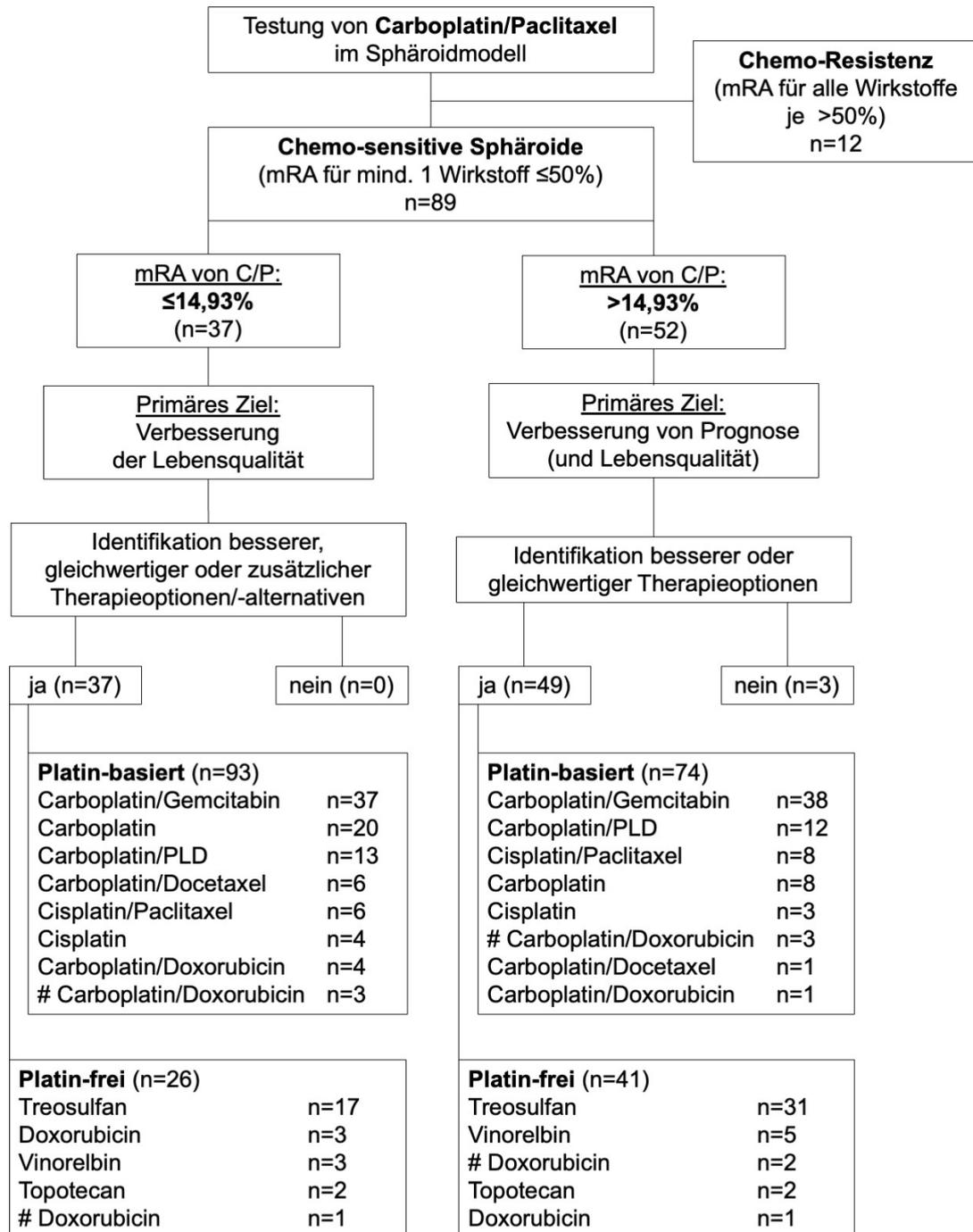


Abbildung 16: Ergebnisse der in-vitro Testung der 101 Studienpatientinnen mit Klassifizierung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel in ≤14,93% gegenüber >14,93% mRA neben als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen inklusive den als therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu C/P identifizierten Wirkstoffen

Legende zu Abbildung 16: n= Anzahl von Patientinnen bzw. Wirkstoffen; mRA = metabolische Restaktivität (%); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; PPC = peak plasma concentration; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet

Ergebnisse

Tabelle 20: Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel

Legende zu Tabelle 20: mRA = metabolische Restaktivität (%); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; PPC = peak plasma concentration; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet

Getestete Substanz (-Kombinationen)	Anzahl	mRA von C/P ≤14,93%			mRA von C/P >14,93%	
		als bessere Option klassifiziert	als gleichwertige Option klassifiziert	als zusätzl. Alternative klassifiziert	als bessere Option klassifiziert	als gleichwertige Option klassifiziert
Platin-haltige Substanzen						
Carboplatin/Gemcitabin	75		28	9	11	27
Carboplatin	28			20	1	7
Carboplatin/PLD	25		7	6	1	11
Cisplatin/Paclitaxel	14		3	3		8
Cisplatin	7		1	3		3
Carboplatin/Docetaxel	7			6		1
#Carboplatin/Doxorubicin	6		3		2	1
Carboplatin/Doxorubicin	5		4		1	
Platin-freie Substanzen						
Treosulfan	48	1	8	8	20	11
Vinorelbin	8		2	1		5
Topotecan	4			2		2
Doxorubicin	4		1	2		1
#Doxorubicin	3			1	2	
Gesamt	234	1	57	61	38	77

Abbildung 16 stellt schematisch das Ergebnis der Testung verschiedener Substanzen an den Tumorgewebeproben der Studienpatientinnen dar. Detailliertere Angaben hierzu befinden sich in Tabelle 20. Zwölf als Chemo-resistent klassifizierte Patientinnen sind hierbei von genaueren Analysen ausgeschlossen. Ein Pendant zu dieser Abbildung und Tabelle, welche alle therapeutischen Ausweichmöglichkeiten in Relation zur jeweils klinisch erhaltenen Erstlinientherapie stellt, befindet sich im Anhang in Abbildung A 11 und Tabelle A 25 A.

Von 37 Patientinnen, deren Sphäroide eine hohe Ansprechrate (mRA ≤14,93%) auf die Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel aufwiesen, war es bei 100% möglich, mittels Testung weiterer Substanzen im PDOC Sphäroidmodell bessere, gleichwertige oder zusätzliche Therapieoptionen und -alternativen zu identifizieren. Diese stellen somit weniger eine Alternative zur Verbesserung der Überlebensprognose dar, vielmehr ermöglichen sie den Patientinnen ein höheres Maß an Lebensqualität, indem die Therapie beispielsweise basierend auf individuellen Vorerkrankungsprofilen und zu erwartenden Nebenwirkungsspektren ausgewählt werden kann. Von allen 119 identifizierten Zytostatika enthalten 78,2% (n=93/119) Carboplatin bzw. Cisplatin und häufig (n=69/93) noch eine weitere Substanz – am häufigsten

zusätzlich Gemcitabin (n=37/93). In 21,8% (n=26/119) der Fälle konnten Platin-freie Behandlungsmöglichkeiten gefunden werden, wobei Treosulfan mit 65,4% (n=17/26) hierbei am häufigsten identifiziert wurde.

Unter den 52 Patientinnen, deren Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel eingeschränkt war (mRA >14,93%), befinden sich 49 Patientinnen (94,2%), bei denen ebenfalls bessere und/oder gleichwertige Optionen identifiziert werden konnten. Bei diesen Studienteilnehmerinnen steht primär eine Verbesserung der Überlebensprognose durch Verwendung therapeutischer Ausweichmöglichkeiten neben Carboplatin/Paclitaxel im Vordergrund, wobei durchaus auch die Optimierung der Lebensqualität unter Therapie von Interesse ist. Von insgesamt 115 Optionen bestehen 64,3% (n=74/115) zu 85,1% (n=63/74) aus einer Platin-haltigen Kombinationstherapie, wobei auch bei diesen Patientinnen die Kombinationstherapie aus Carboplatin/Gemcitabin mit 51,4% (n=38/74) am häufigsten vorkommt. Etwas häufiger als bei erstgenannter Patientinnengruppe konnten mit 35,7% (n=41/115) hier Platin-freie therapeutische Optionen identifiziert werden. In 75,6% dieser Fälle ist dies ebenfalls Treosulfan (n=31/41).

Bei lediglich 5,8% (n=3/52) war es nicht möglich, bessere und/oder gleichwertige Behandlungsmöglichkeiten zu finden. Die metabolische Restaktivität von Carboplatin/Paclitaxel betrug bei diesen Patientinnen 18,24%, 30,88% und 32,50% (Batch-Nr.: 4705, 5226, 5056). Erst- und letztgenannte Patientinnen rezidierten und verstarben im Nachsorgezeitraum, wobei Patientin 5226 über den gesamten Nachsorgezeitraum tumorfrei blieb und nicht verstarb.

4.4.2.1 Detektion effektiverer Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel

Eine Behandlung wurde als besser im Vergleich zu empfohlener Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel angesehen, sofern sie um mindestens 10% die metabolische Restaktivität des individuellen Sphäroids verringerte. In Tabelle 21 sind die *in-vitro* Ergebnisse aller 28 Patientinnen dargestellt, bei denen neben Carboplatin/Paclitaxel mindestens eine bis zu maximal drei effektivere Behandlungsoptionen im PDOC Sphäroidmodell identifiziert wurden.

Ergebnisse

Insgesamt handelte es sich dabei in 53,9% der Fälle um Treosulfan (n=21/39; Median: 18,71%, Mittelwert: 21,68%, Spannweite: 2,34% - 44,70%), wobei am zweithäufigsten mit 28,2% Carboplatin/Gemcitabin (n=11/39; Median: 20,29%, Mittelwert: 21,33%, Spannweite: 11,42% - 40,18%) als effektivere Option *in-vitro* ausgemacht wurde. Die verbleibenden sieben besser wirksamen Behandlungen entfielen auf (Carboplatin)/Doxorubicin in PLD-PPC in jeweils zwei Fällen sowie auf Carboplatin, Carboplatin/PLD und Carboplatin/Doxorubicin bei jeweils einer Patientin.

Von diesen insgesamt 39 effektiveren Optionen betragen Median und Mittelwert 20,54% und 22,57% (Spannweite: 1,45% - 45,99%) gegenüber 37,59% und 40,84% von Carboplatin/Paclitaxel dieser 28 Patientinnen (Spannweite: 12,84% - 75,14%).

Tabelle 21: Ergebnisse der in-vitro Testung von 28 Patientinnen, bei denen insgesamt 39 besser wirksame Substanzen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert wurden

Legende zu Tabelle 21: mRA = metabolische Restaktivität; * = Carboplatin als klinische Erstlinientherapie erhalten; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Treo = Treosulfan; Doxo = Doxorubicin; G = Gemcitabin

Batch-Nr.	klinische Therapie (mRA, %)	C/P (mRA, %)	effektivste Option <i>in-vitro</i>	Wert	2.-effektivste Option <i>in-vitro</i>	Wert	3.-effektivste Option <i>in-vitro</i>	Wert
4959	18,61 *	12,84	Treo	2,34				
5242	44,02 *	39,97	C/PLD	28,49				
4751	52,02 *	41,08	C/G	20,29	Treo	23,57		
5070	15,65		Treo	5,52				
5397	16,54		C/Doxo	1,45				
5332	20,65		Treo	9,45				
5048	24,33		Treo	4,37	C/G	11,42		
5547	27,60		Treo	8,82	C/G	13,47		
5253	30,79		C/G	19,46				
5289	30,91		C/G	20,54				
5290	31,45		C/G	16,68				
5344	31,93		Treo	10,93				
4953	32,03		Treo	7,31	C/G	15,90		
5196	34,13		Treo	18,71				
4855	34,55		Treo	18,08				
5168	35,21		Treo	11,48	C/G	23,15		
5490	42,55		# Doxo	25,01	# C/Doxo	28,61		
5216	44,26		Treo	8,58	C/G	22,07		
5097	44,80		Treo	30,04				
5003	45,18		Treo	19,28				
5121	46,10		Treo	26,99				
5277	55,79		C/G	40,18				
5506	56,30		# C/Doxo	24,21	# Doxo	36,46	Treo	44,29
5378	63,17		Treo	43,21				
5310	68,60		Treo	44,70				
5295	70,42		Treo	44,35				
4912	71,68		Treo	28,82	C/G	31,50	C	45,99
5064	75,14		Treo	44,42				

Bei insgesamt neun dieser 28 Patientinnen lag die mRA auf Carboplatin/Paclitaxel im prognostisch ungünstigen Bereich und somit >14,93%, wobei es bei ihnen mittels einer oder mehreren effektiveren Substanz (-kombinationen) *in-vitro* möglich war,

Ergebnisse

mRA von $\leq 14,93\%$ zu erzielen. Diese Ergebnisse sind grafisch in Abbildung 17 dargestellt. Auch, wenn diese insgesamt elf Wirkstoffe der neun Patientinnen nicht klinisch zur Anwendung kamen und nicht *in-vivo* auf ihren Therapieeffekt betrachtet werden können, wäre mutmaßlich eine günstigere Überlebensprognose durch diese Therapie im Vergleich zur Behandlung mit Carboplatin/Paclitaxel zu erreichen. Auch hier war mit 72,7% (n=8/11) der Anteil an Treosulfan gegenüber 18,2% (n=2/11) mit Carboplatin/Gemcitabin und 9,1% (n=1/11) an Carboplatin/Doxorubicin am größten.

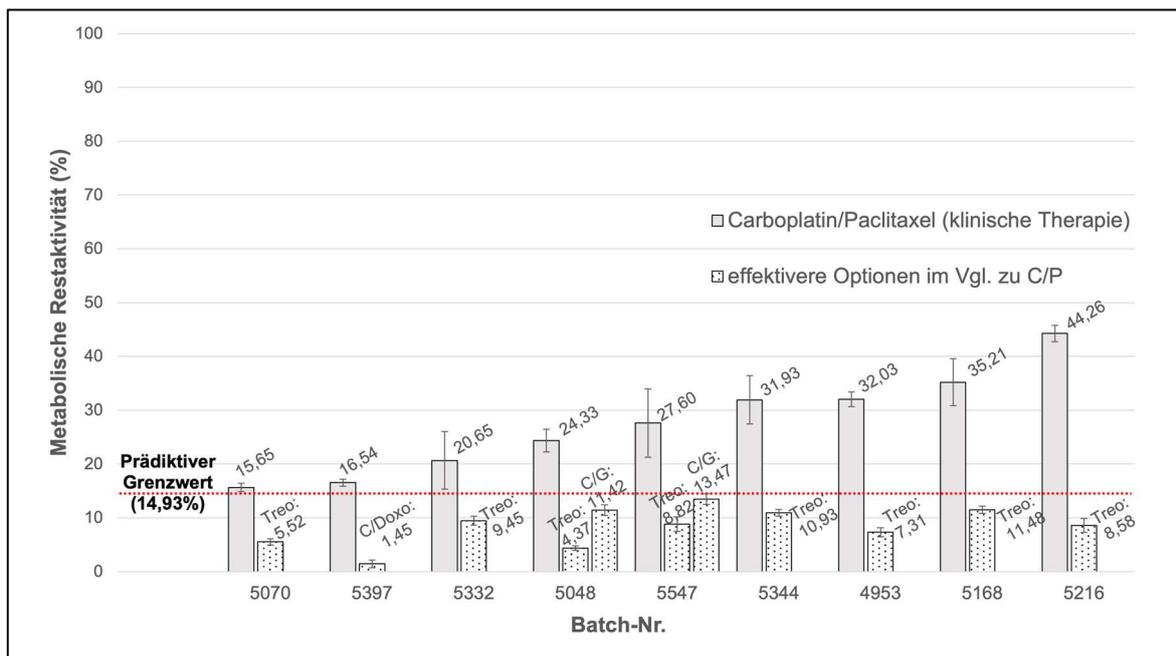


Abbildung 17: Ergebnisse der *in-vitro* Testung von neun Patientinnen, bei denen die klinische Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel eingeschränktes Ansprechen mit mRA $>14,93\%$ ergab, wobei besser wirksame Substanzen verfügbar gewesen wären, mit denen mRA $\leq 14,93\%$ erzielt wurden

Legende zu Abbildung 17: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; Treo = Treosulfan; C = Carboplatin; Doxo = Doxorubicin; G = Gemcitabin

4.4.2.2 Detektion äquieffektiver Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel

Als gleichwertige Therapieoption wurde jene angesehen, wenn sie um maximal 10% mehr das Tumorwachstum verringert als Carboplatin/Paclitaxel (siehe Abbildung 12 und 14). Bei 71 der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen wurden insgesamt 134 Mono- oder Kombinationstherapien dafür klassifiziert (siehe Tabelle A 24 A-C).

Ergebnisse

Auch hier war bei den auf Platin-basierten Substanzen mit insgesamt 41,0% der Fälle die Kombination aus Carboplatin/Gemcitabin (n=55/134; Median: 10,96%, Mittelwert: 13,51%, Spannweite: 0,17% - 40,75%) am häufigsten, gefolgt von 13,4% mit Carboplatin/PLD (n=18/134; Median: 16,48%, Mittelwert: 17,29%, Spannweite: 0,16% - 42,49%) und 8,2% mit Cisplatin/Paclitaxel (n=11/134; Median: 15,56%, Mittelwert: 18,85%, Spannweite: 7,40% - 42,24%).

Als Platin-freier Wirkstoff wurde mit 14,2% am häufigsten erneut Treosulfan (n=19/134; Median: 12,19%, Mittelwert: 14,33%, Spannweite: 2,63% - 43,74%) identifiziert neben 5,2% durch Vinorelbin (n= 7/134; Median: 26,61%, Mittelwert: 22,29%, Spannweite: 9,32% - 35,65%).

Insgesamt betragen Median und Mittelwert der 134 äquieffektiven Behandlungen 14,21% und 15,91% (Spannweite: 0,16% - 45,27%) gegenüber 16,21% und 19,56% von Carboplatin/Paclitaxel dieser 71 Patientinnen (Spannweite: 0,98% - 46,10%).

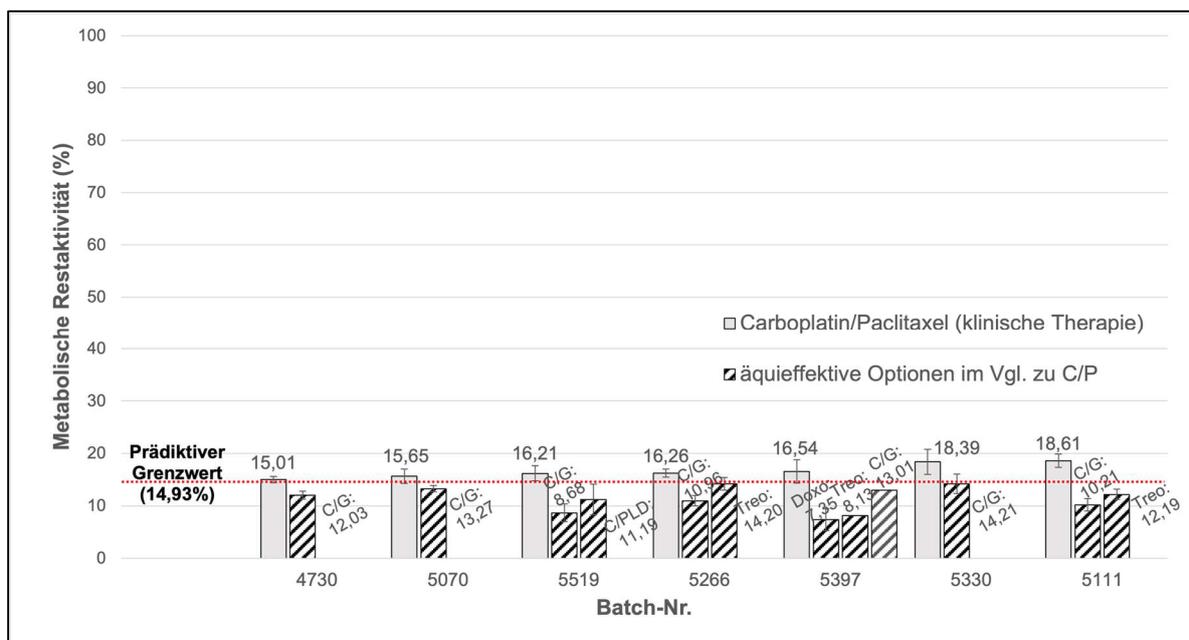


Abbildung 18: Ergebnisse der in-vitro-Testung von sieben Patientinnen mit mRA von Carboplatin/Paclitaxel >14,93%, bei denen aber gemäß PDOC Sphäroidmodell äquieffektive Substanzen mit mRA ≤14,93% identifiziert wurden

Legende zu Abbildung 18: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; C = Carboplatin; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Treo = Treosulfan; Doxo = Doxorubicin

Von den Patientinnen, bei denen die mRA für Carboplatin/Paclitaxel >14,93% war, war es wie in Abbildung 18 dargestellt mittels der identifizierten äquieffektiven Substanzen bei sieben Patientinnen möglich, mit insgesamt zwölf verschiedenen äquieffektiven Wirkstoff (-kombinationen) metabolische Restaktivitäten von ≤14,93% zu

erzielen. Davon entfielen 58,4% (n=7/12) auf Carboplatin/Gemcitabin, 25,0% (n=3/12) auf Treosulfan und jeweils 8,3% (n=1/12) auf Carboplatin/PLD und Doxorubicin als Monotherapie. Auch hier ist nur mutmaßlich eine günstigere Überlebensprognose durch diese zwölf Wirkstoff (-kombinationen) anzunehmen, da der Grenzwert von 14,93% mRA nur für die klinisch erhaltenen Erstlinientherapien der 101 Patientinnen gilt.

In Zusammenschau mit den neun Patientinnen, welche bereits in Abbildung 17 dargestellt wurden und bei denen es durch bessere Therapieoptionen möglich gewesen wäre, eine mRA von $\leq 14,93\%$ zu erzielen und somit – bei klinischer Therapie mutmaßlich eine günstigere Überlebensprognose zu erlangen – ergibt sich Folgendes: für insgesamt 14 der 89 der Chemo-sensitiven Patientinnen wäre mutmaßlich eine Prognoseoptimierung durch den Einsatz effektiverer und/oder gleichwirksamer Therapieoptionen neben Carboplatin/Paclitaxel, welche mittels präklinischer Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell identifiziert wurden, in der Primärsituation möglich gewesen.

4.4.2.3 Zusätzliche Therapiealternativen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel bei hohem Maß an Platin-Sensitivität

Als zusätzliche Therapiealternativen bezeichnet wurden jene Wirkstoffe, welche auf Carboplatin/Paclitaxel ein hohes Sensitivitätsmaß aufwiesen mit metabolischer Restaktivität $\leq 14,93\%$ (siehe Abbildung 14). Für 29 dieser 37 Patientinnen wurden insgesamt 61 Wirkstoffe beschrieben, welche ebenso wie Carboplatin/Paclitaxel metabolische Restaktivitäten $\leq 14,93\%$ zur Folge hatten. Diese sind in Tabelle 22 aufgeführt. Ein Pendant dieser Tabelle, in der zusätzliche Alternativen in Relation zur jeweiligen klinischen Therapie gesetzt wurden, befindet sich im Anhang in Tabelle A 26.

Tabelle 22: Ergebnisse der in-vitro Testung von 29 Patientinnen mit insgesamt 61 zusätzlichen Therapiealternativen zu Carboplatin/Paclitaxel

Legende zu Tabelle 22: mRA = metabolische Restaktivität (%); * = Carboplatin als klinische Erstlinientherapie erhalten; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doce = Docetaxel; Treo = Treosulfan; Cis = Cisplatin; Topo = Topotecan; Vino = Vinorelbin

Batch-Nr.	klin. Therapie (mRA, %)	C/P (mRA, %)	zusätzliche Therapiealternativen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel					
			Platin-haltig			Platin-frei		
5325	11,43*	7,64	C/G: 7,76	C/PLD: 8,69	Cis: 10,47	C: 11,43	C/Doce: 11,83	

Ergebnisse

5387	9,34*	6,35	C: 9,34						
5243	0,98		C: 1,44					Treo: 2,53	
5437	1,97		C/PLD: 2,42	C: 3,28					
5197	3,33		C: 3,93						
5390	4,86		C/G: 7,44	C: 9,96				Doxo: 11,72	
5520	5,08		C: 13,53						
5170	5,58		C: 6,73						
5403	5,67		C/G: 8,65	C: 9,36				Doxo: 6,99	
5137	5,69		C: 7,73						
4833	5,81		C/G: 6,89					Treo: 5,99	
5306	6,09		Cis/P: 8,07	C/Doce: 10,00	Cis: 10,12	C: 11,68		# Doxo: 7,08	
5405	6,19		C: 8,25						
5082	6,71		C/G: 9,70					Topo: 12,84	
5103	6,92		C/G: 8,54					Treo: 7,49	
4976	7,25		C: 11,13						
5278	7,44		C/Doce: 7,63	C/G: 7,70	C/PLD: 7,94	C: 7,97	Cis/P: 11,78	Treo: 12,81	
5509	7,65		C: 10,14					Topo: 10,68	Treo: 14,07
5373	8,01		C/G: 8,36	C: 9,43					
5576	8,27		C/PLD: 10,40					Vino: 9,71	Treo: 10,22
5264	9,07		Cis/P: 10,02	Cis: 12,94	C/Doce: 12,97	C: 14,47			
5386	9,32		C/PLD: 14,18					Treo: 10,80	
4861	9,45		C: 13,57						
5396	9,79		C/G: 13,03						
5532	9,87		C/PLD: 12,27						
5188	10,06							Treo: 14,25	
5364	10,88		C: 11,27	C/Doce: 14,08					
5088	11,85		C: 12,44						
5377	12,09		C/Doce: 12,11						

In 32,8% der Fälle war dies Carboplatin als Monotherapie (n=20/61; Median: 9,70%, Mittelwert: 9,35%, Spannweite: 1,44% - 14,47%), gefolgt von 14,8% in der Kombination mit Gemcitabin (n=9/61; Median: 8,36%, Mittelwert: 8,67%, Spannweite: 6,89% - 13,03%). Als Platin-freie Substanz war Treosulfan in 13,1% der Fälle die gefundene zusätzliche Therapiealternative (n=8/61; Median: 10,51%, Mittelwert: 9,77%, Spannweite: 2,53% - 14,25%).

Insgesamt lagen Median und Mittelwert der 61 zusätzlichen Therapiealternativen mit 10,00% und 9,68% (Spannweite: 1,44% - 14,47%) gegenüber 7,25% und 7,24% (Spannweite: 0,89% - 12,09%) von Carboplatin/Paclitaxel im ebenfalls prognostisch günstigen Bereich von mRA $\leq 14,93\%$. Vor allem durch den Nachweis des hohen Wirkpotentials der Monotherapien aus Carboplatin oder Treosulfan könnte anhand dieser personalisierten Ergebnisse der jeweiligen Patientin eine duale Therapie erspart werden.

4.4.3 Vergleich des Therapieansprechens bei Patientinnen mit beidseitigem primärem Ovarialkarzinom

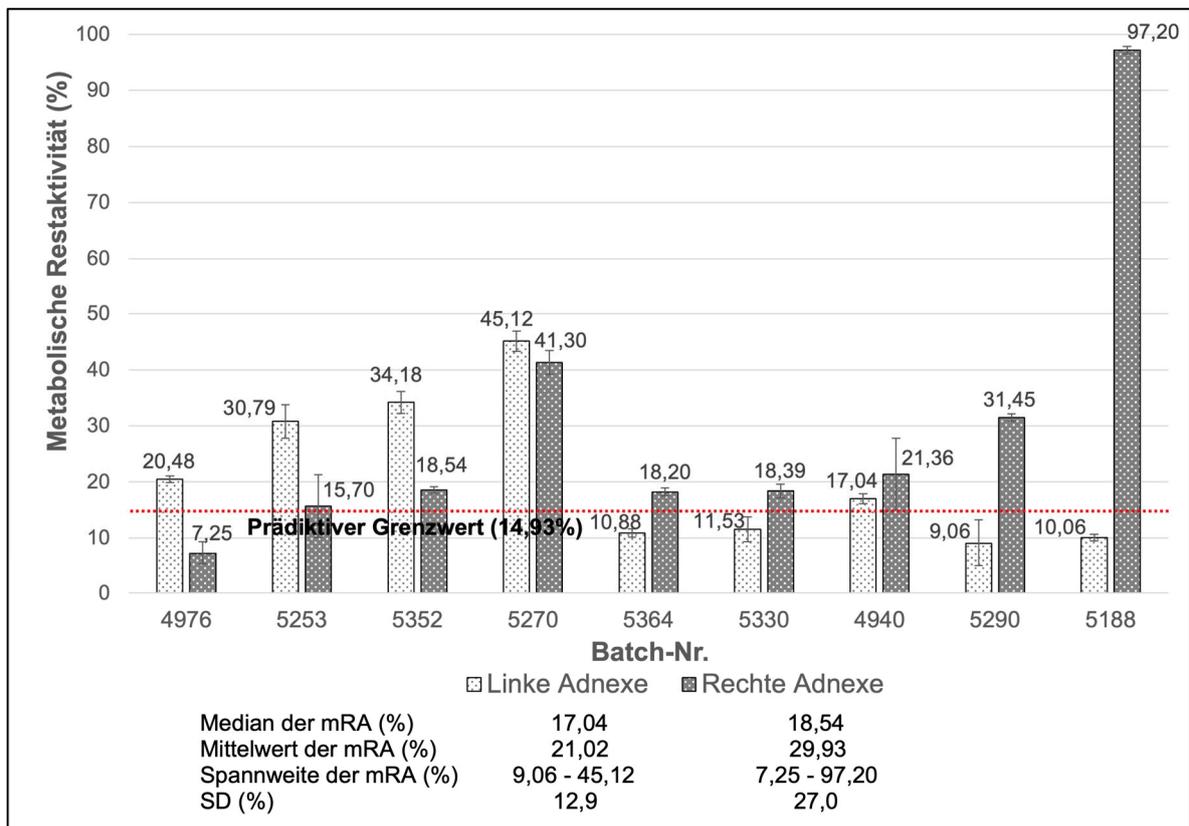


Abbildung 19: Gegenüberstellung von rechter und linker Adnexe hinsichtlich des in-vitro Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel bei neun Studienpatientinnen

Legende zu Abbildung 19: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Bei neun Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom wurden jeweils Proben der rechten und linken Adnexe ins Labor zur Wirkstofftestung geschickt. Bei der Untersuchung des Ansprechens auf die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel zeigen

Ergebnisse

sich keine wesentlichen Unterschiede der metabolischen Residualaktivitäten zwischen Proben der linken und rechten Adnexe (siehe Abbildung 19). Bei einer Patientin unterscheiden sich die Ansprechraten zwischen rechter und linker Adnexe nahezu um den Faktor 10 (Batch-Nr.: 5188). Bei drei Patientinnen war gemessen am Grenzwert von 14,93% mRA die linke Adnexe Chemo-sensitiver als die rechte Adnexe (Batch-Nr.: 5364, 5330, 5290), wobei dem gegenüber die rechte Adnexe bei Patientin 4976 besseres Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel zeigte als die linke Adnexe. Bei diesen vier Patientinnen hätte dies jeweils die Einordnung in die Gruppe mit der besseren Überlebensprognose gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA zur Folge (siehe Tabelle 14).

4.4.4 Vergleich des Therapieansprechens auf Substanzen derselben Wirkstoffklasse

4.4.4.1 Vergleich des Ansprechens auf Carboplatin gegenüber Cisplatin sowie jeweils in Kombination mit Paclitaxel anhand von 21 Studienpatientinnen

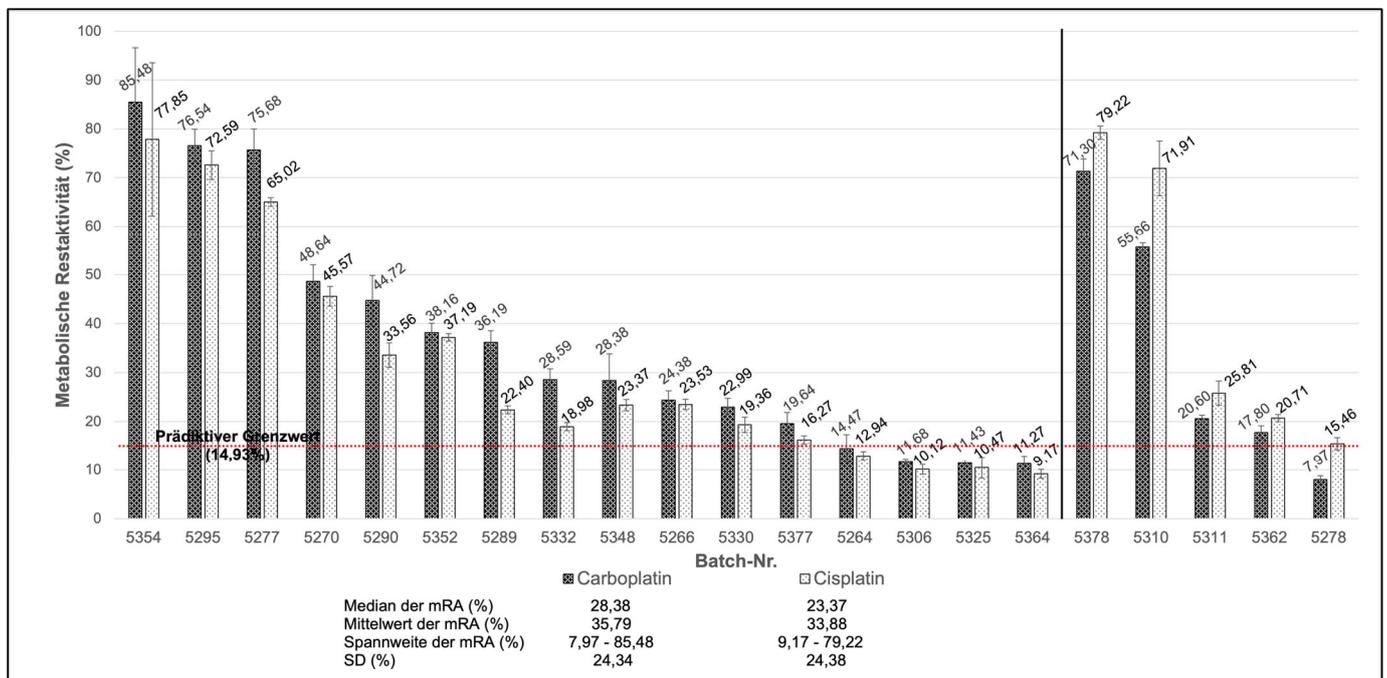


Abbildung 20: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin und Cisplatin anhand von 21 Studienpatientinnen

Legende zu Abbildung 20: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Ergebnisse

Vergleicht man bei 21 Studienpatientinnen die metabolischen Restaktivität *in-vitro* zwischen Carboplatin und Cisplatin (siehe Abbildung 20), so ist gemäß Kruskal-Wallis-Test zwischen beiden Wirkstoffen kein statistisch signifikanter Unterschied im Ansprechen zu detektieren ($p=0,617$). Rein deskriptiv ist ein geringfügig besseres Ansprechen von Cisplatin mit einem Median von 23,37% und einem Mittelwert von 33,88% gegenüber Carboplatin mit 28,38% und 35,79% zu verzeichnen. Dies zeigt sich anhand von 16 Patientinnen, bei denen die mRA von Cisplatin jeweils unter der von Carboplatin liegt. Eine der fünf Patientinnen (Batch-Nr.: 5278), bei denen Carboplatin *in-vitro* besser wirkte als Cisplatin, erhielt unter Verwendung von Carboplatin eine günstigere Überlebensprognose gemessen am Grenzwert von 14,93% mRA (siehe Tabelle 14).

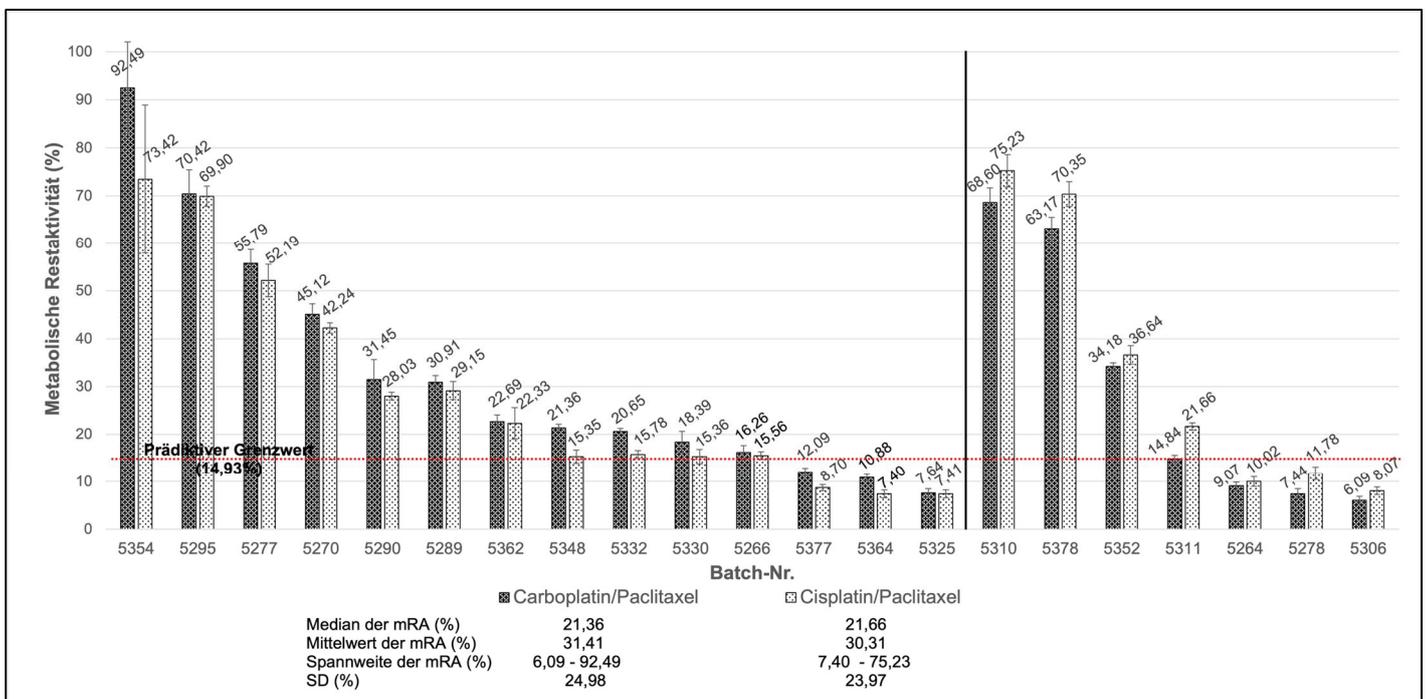


Abbildung 21: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Paclitaxel anhand von 21 Studienpatientinnen

Legende zu Abbildung 21: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Bei Kombination dieser Substanzen mit Paclitaxel ergeben sich noch geringere Differenzen der Ansprechraten zwischen Carboplatin und Cisplatin als beim Vergleich der Monotherapien, welche im Kruskal-Wallis-Test ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ergaben ($p=0,852$; siehe Abbildung 21). Diese deskriptiv nur margina-

Ergebnisse

len Unterschiede im Therapieansprechen im PDOC Sphäroidmodell auf nicht signifikantem Niveau zeigen die Äquieffektivität beider Therapeutika aus der Substanzklasse der Platin-basierten Zytostatika.

4.4.4.2 Vergleich des Ansprechens auf Paclitaxel gegenüber Docetaxel sowie jeweils in Kombination mit Carboplatin anhand von 24 bzw. 21 Studienpatientinnen

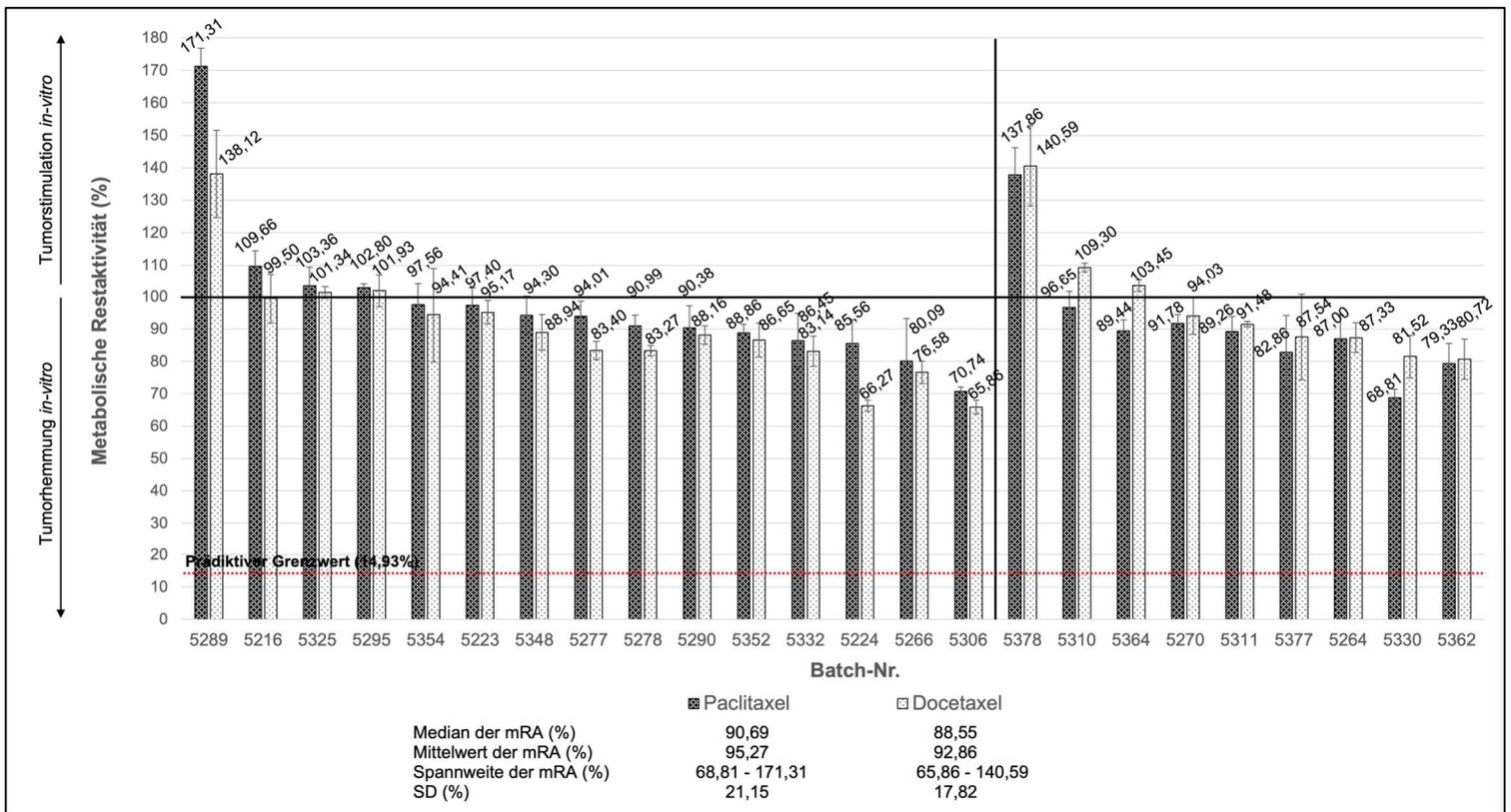


Abbildung 22: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Paclitaxel und Docetaxel anhand von 24 Studienpatientinnen

Legende zu Abbildung 22: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Auch beim Vergleich von Median und Mittelwert der metabolischen Restaktivität zwischen Paclitaxel und Docetaxel mit 90,69% und 95,27% gegenüber 88,55% und 92,86% fallen wie in Abbildung 22 illustriert nur geringe Unterschiede auf, welche auch im Kruskal-Wallis-Test kein signifikantes Ergebnis erbrachten ($p=0,711$). Es

Ergebnisse

zeigt sich allerdings deutlich, dass keine einzige Patientin eine metabolische Restaktivität unter bzw. im Bereich des prädiktiven Grenzwerts von 14,93% erzielt. Das beste Ansprechen einer Patientin ist bei 70,74% auf Paclitaxel und 65,86% auf Docetaxel zu verzeichnen (Batch-Nr.: 5306).

Bei nahezu zwei Dritteln dieser Patientinnen (n=15/24) ist die mRA von Docetaxel geringer als die von Paclitaxel. Bei insgesamt vier Patientinnen befinden sich sowohl Paclitaxel als auch Docetaxel im tumorstimulierenden Bereich von >100% Tumorstoffwechselaktivität (Batch-Nr.: 5289, 5325, 5295, 5378). Besonders auffällig sind hier die Ergebnisse der erstgenannten Patientin, da neben den hohen Stimulationsraten auf Paclitaxel und Docetaxel das Wachstum der Sphäroide auch durch die Substanzen Topotecan und Vinorelbin angeregt wird. Auf diese und weitere Patientinnen, bei denen *in-vitro* mehrere Substanzen stimulierend auf die Stoffwechselaktivität wirkten, wird erneut im Kapitel 4.4.5.2 und 5.6.4.5 eingegangen. Bei drei weiteren Patientinnen zeigte sich entweder auf Paclitaxel oder auf Docetaxel *in-vitro* eine Stimulation mit mRA >100% (Batch-Nr.: 5216, 5310, 5364).

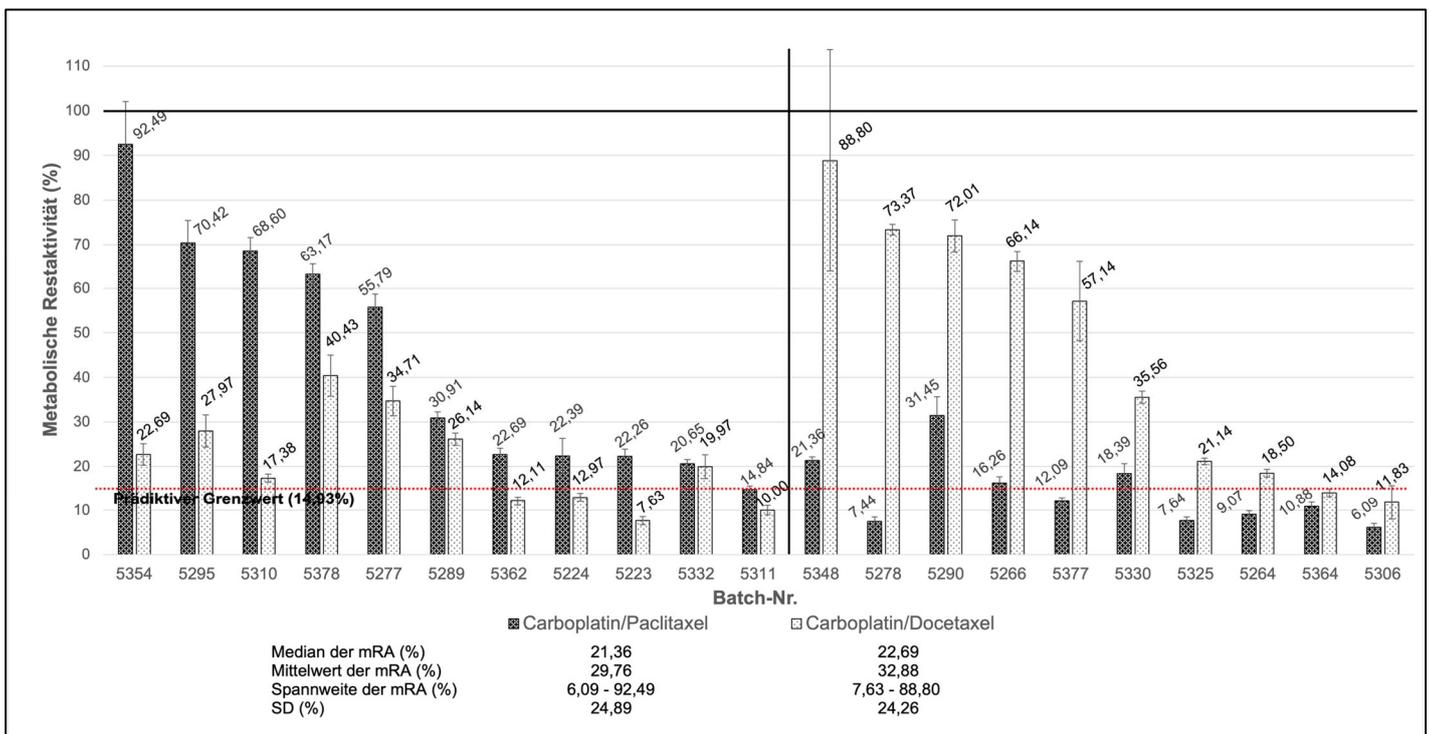


Abbildung 23: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Docetaxel anhand von 21 Studienpatientinnen

Legende zu Abbildung 23: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Während zuvor in den Abbildungen 20 bis 22 gezeigt wurde, dass bei einem Großteil der Patientinnen keine relevanten Unterschiede zwischen dem *in-vitro* Ansprechen auf Carboplatin bzw. Cisplatin (in Kombination mit Paclitaxel) sowie auf Paclitaxel und Docetaxel bestehen, so trifft dies auf das Ansprechen von Carboplatin/Paclitaxel gegenüber Carboplatin/Docetaxel nicht zu (siehe Abbildung 23). Zwar ergeben sich auch im Vergleich der Mediane sowohl deskriptiv als auch im Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede ($p=0,412$). Allerdings bestehen bei zehn dieser 21 Patientinnen Unterschiede zwischen dem jeweiligen Ansprechen von mehr als 20 Prozentpunkten. In jeweils fünf Fällen ergibt sich entweder auf Carboplatin/Paclitaxel oder auf Carboplatin/Docetaxel *in-vitro* eine deutlich geringere mRA, wobei bei zwei Patientinnen gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA ein deutlich höheres Ansprechen mit erstgenannter gegenüber zweitgenannter Kombination erzielt werden konnte (Batch-Nr.: 5278, 5377). Bei insgesamt drei der 21 Patientinnen ergäbe sich bei klinischer Anwendung gemessen am Grenzwert von 14,93% mRA durch Carboplatin/Docetaxel mutmaßlich eine günstigere Überlebensprognose als beim Einsatz von Carboplatin/Paclitaxel (Batch-Nr.: 5362, 5224, 5223).

Zwar ergibt diese Analyse eine größere Heterogenität im Vergleich des Ansprechens dieser beiden Wirkstoffkombinationen, jedoch zeigt sich auch hier anhand zahlreicher Patientinnen der ähnliche Therapieeffekt von Paclitaxel und Docetaxel innerhalb der Substanzklasse der Taxane.

In Abbildung 24 sind die *in-vitro* Ergebnisse von sechs Patientinnen gegenübergestellt, bei denen entweder Paclitaxel und/oder Docetaxel *in-vitro* eine Tumorstimulation hervorriefen, bei denen jedoch Carboplatin/Paclitaxel zu Ansprechraten im Chemo-sensitiven Bereich führte. Dieses Phänomen ist auf synergistische Effekte dieser Wirkstoffe zurückzuführen, da nicht immer eine Stimulation durch Taxane auch einen stimulierenden Effekt zur Folge hat, wenn sie mit Carboplatin kombiniert werden. Dies wird in Kapitel 5.6.4.5 erneut diskutiert.

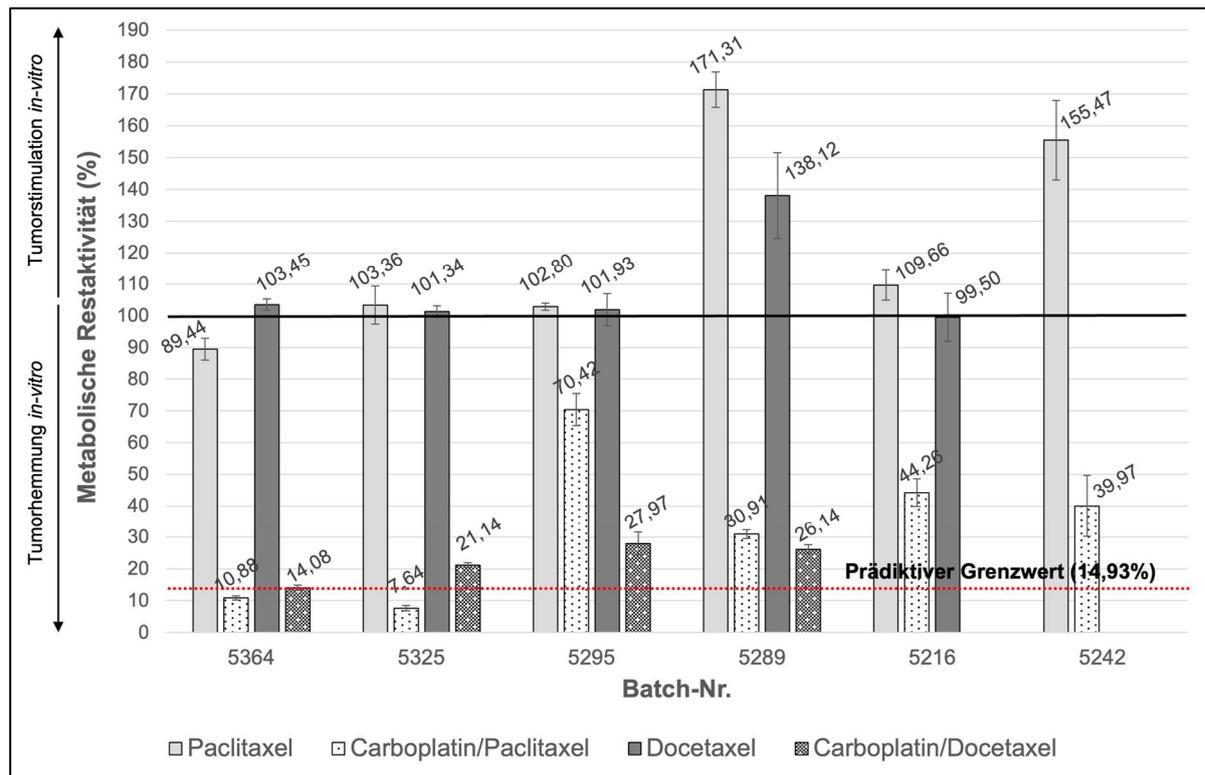


Abbildung 24: Gegenüberstellung des Ansprechens auf Paclitaxel, Docetaxel sowie auf Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Docetaxel bei sechs Patientinnen, bei denen entweder Paclitaxel oder Docetaxel monotherapeutisch *in-vitro* stimuliert

Legende zu Abbildung 24: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*

4.4.4.3 Vergleich des Ansprechens von PLD, Doxorubicin sowie Doxorubicin in PLD-PPC

Da zwischen 2011 und 2013 PLD in Deutschland nicht lieferbar war, wurde in diesem Zeitraum ersatzweise freies, nicht-pegyliertes Doxorubicin in der maximalen Plasmakonzentration (PPC) von PLD verwendet. Tabelle A 27 A und B, in welcher alle Werte dieser Substanzen gegenübergestellt sind, befindet sich im Anhang. Hierbei ergeben sich wie in der vergleichenden Gegenüberstellung deskriptiver Parameter in Tabelle 23 ersichtlich ist zwischen dem Ansprechen von PLD und Doxorubicin in PLD-PPC keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 23: Deskriptive Parameter der metabolischen Restaktivität der sechs getesteten Substanz (-kombinationen)

Legende zu Tabelle 23: PPC = peak plasma concentration; C = Carboplatin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung

Parameter	Getestete Substanz (-kombinationen) in jeweiliger PPC			
	C/PLD	C/Doxorubicin (PLD-PPC)	PLD	Doxorubicin (PLD-PPC)
Anzahl der Patientinnen	39	7	2	5
Median der mRA (%)	18,62	19,72	71,25	7,08
Mittelwert der mRA (%)	23,53	15,05	71,25	14,63
Spannweite der mRA (%)	0,16 - 68,42	1,44 - 28,61	45,75 - 96,75	1,91 - 36,46
SD	18,32	12,09	36,06	15,37

4.4.5 Explorative Analyse klinischer und experimenteller Subgruppen

Nun folgt die Analyse diverser Subgruppen, welche aufgrund klinischer oder experimenteller Besonderheiten einer gesonderten Betrachtung bedürfen. Hierfür werden sowohl deskriptive Angaben gemacht (Teil A), als auch ein individuelles COX-Regressionsmodell (Teil B) erstellt. Dieses besteht größtenteils aus den bereits zuvor in den Tabellen 5, 7 und 9 beschriebenen klinisch-pathologischen Variablen, um den Effekt der jeweiligen Subgruppe auf den primären Endpunkt des 5-Jahres-OS zu objektivieren. Eine Korrelationsmatrix mit allen relevanten Variablen befindet sich im Anhang in Tabelle A 12.

4.4.5.1 Prädiktion von Chemo-Resistenz

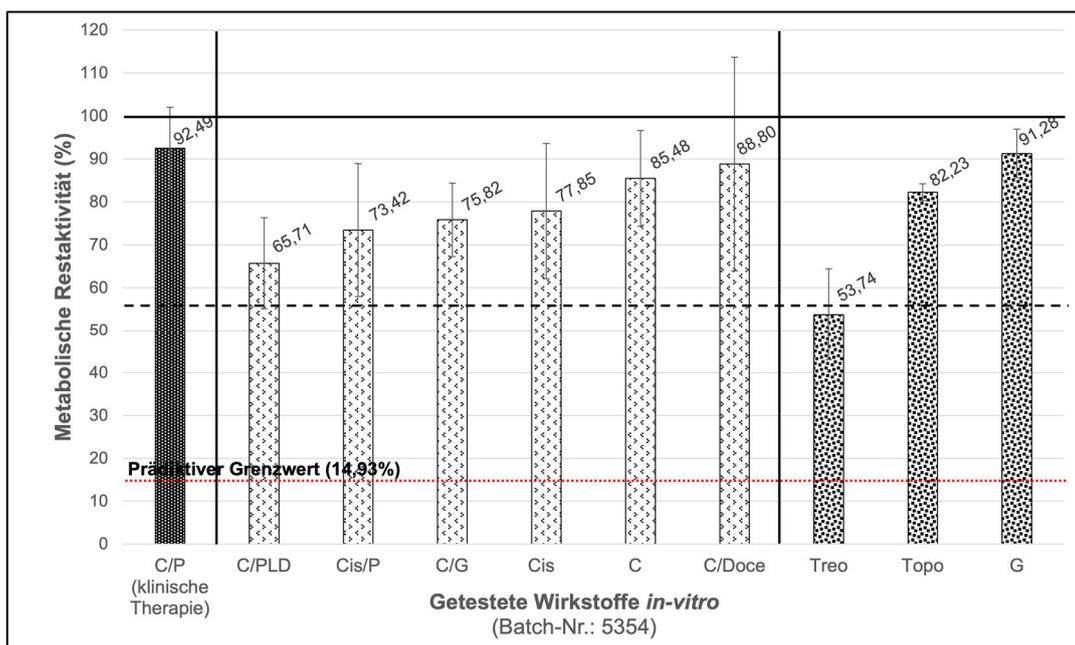


Abbildung 25: Ergebnisse der in-vitro Testung verschiedener Wirkstoffe mit jeweils geringem Therapieansprechen im Sinne von Chemo-Resistenz (Batch-Nr.: 5354)

Legende zu Abbildung 25: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; die Markierung bei 50,00% mRA entspricht dem Grenzwert zur Differenzierung zwischen Chemo-Sensitivität und -Resistenz; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Cis = Cisplatin; G = Gemcitabin; Doce = Docetaxel; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan

Bei zwölf Patientinnen fällt in der Analyse auf, dass das Ansprechen auf alle getesteten Substanzen nur mäßig bis schlecht jeweils mit einer metabolischen Restaktivität von >50% ausfällt. Als Beispiel sind in Abbildung 25 die Ergebnisse der *in-vitro* Testung verschiedener Substanz (-kombinationen) von Patientin 5354 dargestellt. Sie war bei Erstdiagnose 75 Jahre alt und wies ein primäres seröses Peritonealkarzinom im Stadium FIGO IIIC auf, wobei das Grading bei ihr nicht abschließend bestimmt werden konnte. Nach einer ohne makroskopischen Tumorrest abgeschlossenen Radikal-Operation erhielt sie eine Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. *In-vitro* erzielte diese Kombinationstherapie 92,49% mRA, wobei weder Platin-freie noch Platin-haltige Mono- oder Kombinationstherapeutika bei dieser Patientin eine Hemmung des Tumorstoffwechsels *in-vitro* um mehr als 50% erzielten und sie somit als Chemo-resistent einzustufen ist.

In Tabelle 24 A sind die Ergebnisse der Wirkstofftestung sowie Ereignisse im klinischen Verlauf aller Chemo-resistenten Patientinnen dargestellt. Bei einer Hälfte dieses Subkollektivs ließ sich als beste potenzielle Platin-freie Therapieoption Treosulfan identifizieren, wobei bei den verbleibenden sechs Patientinnen jeweils Carboplatin entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel oder Gemcitabin als effektivste Therapieoption ausgemacht wurde. Ausnahmslos jede Patientin dieser Subgruppe rezidierte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 60 Monaten, wobei der Median von 5-Jahres-PFS bzw. PFI mit 12,6 bzw. 7,1 Monaten deutlich unter dem Gesamtmedian von 20,7 bzw. 15,8 Monaten liegen. 83,3% dieser Patientinnen verstarben innerhalb von 60 Monaten, wobei der Median des 5-Jahres-OS 21,5 Monate im Vergleich zum Gesamtmedian von 38,1 Monaten beträgt.

In der Korrelationsmatrix in Tabelle A 12 sind die Ergebnisse der Korrelation der Chemo-resistenten Patientinnen mit weiteren klinisch-pathologischen Faktoren aufgeführt. Die univariate Analyse der Chemo-Resistenz ergibt ein signifikantes Ergebnis für ein verkürztes 5-Jahres-OS im Vergleich zu Patientinnen, bei denen mindestens eine Substanz (-kombination) *in-vitro* mit einer metabolischen Restaktivität ≤50% identifiziert werden konnte (siehe Abbildung 26; Breslow: p=0,031*; Log-Rank:

Ergebnisse

p=0,033*). Auch eine gesonderte COX-Regressionsanalyse in Tabelle 24 B zeigt, dass diese Chemo-resistenten Patientinnen signifikant schneller versterben im Vergleich zu Patientinnen, bei welchen in der *in-vitro* Wirkstofftestung mindestens eine Therapieoption mit einer mRA $\leq 50\%$ identifiziert werden konnte (p=0,010*).

Tabelle 24: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung der zwölf Chemo-resistenten Patientinnen mit einer mRA >50% aller getesteten Therapeutika; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamt-signifikanz des COX-Modells: p<0,001*, Fallzahl: n=96)

Legende zu Tabelle 24: * = signifikantes Ergebnis mit p<0,05; mRA = metabolische Restaktivität (%); n= Anzahl von Patientinnen; klin. = klinisch; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; Progressintervall 2 = Intervall zwischen erstem und zweitem Progress; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; G = Gemcitabin; Treo = Treosulfan

A	4747	5054	5062	5072	5184	5200	5257	5329	5354	5382	5392	5450
Batch-Nr.												
FIGO-Stadium	IIIC	IV	IIIC	IV	IIIC	IIIC	IIIC	IV	IIIC	IIIC	IV	IIC
Makroskopischer Residualtumor	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja
Schema der Erstlinientherapie, Zyklen	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P, 6
Modifikation der med. Erstlinientherapie	nein	nein	nein	75% ab 3. Zyklus	nein							
mRA von C/P = klin. Therapie (je C/P; %)	93,01	C/P: 63,79	C/P: 74,32	118,33	99,10	C/P: 68,64	78,83	72,00	92,49	C/P: 61,11	74,08	99,22
beste Therapieoption (mRA; %)	Treo: 56,70			C/G: 65,37	Treo: 84,23		Treo: 65,22	Treo: 56,64	Treo: 54,74		C: 58,56	Treo: 74,36
Progress	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
5-Jahres-PFS (Monate)	12,9	21,3	11,6	15,6	10,0	42,5	11,5	12,3	40,6	22,9	7,6	10,5
PFI (Monate)	8,6	16,2	7,1	6,9	5,5	36,8	7,1	6,7	35,5	18,2	3,3	6,5
tumorbedingter Tod	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja
5-Jahres-OS (Monate)	23,6	23,6	15,2	15,9	11,0	64,8	15,1	28,2	64,6	42,4	10,1	19,3

Ergebnisse

B Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,200	0,522	[0,686 ; 2,100]
FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	1,944	0,020*	[1,113 ; 3,398]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (55)	3,883	<0,001*	[2,239 ; 6,733]
Histologischer Subtyp/ Grading	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=79)	1,335	0,398	[0,683 ; 2,611]
Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=35), nein (n=61)	2,062	0,018*	[1,130 ; 3,761]
Chemo-Resistenz	ja (n=11), nein (n=85)	2,708	0,010*	[1,267 ; 5,786]

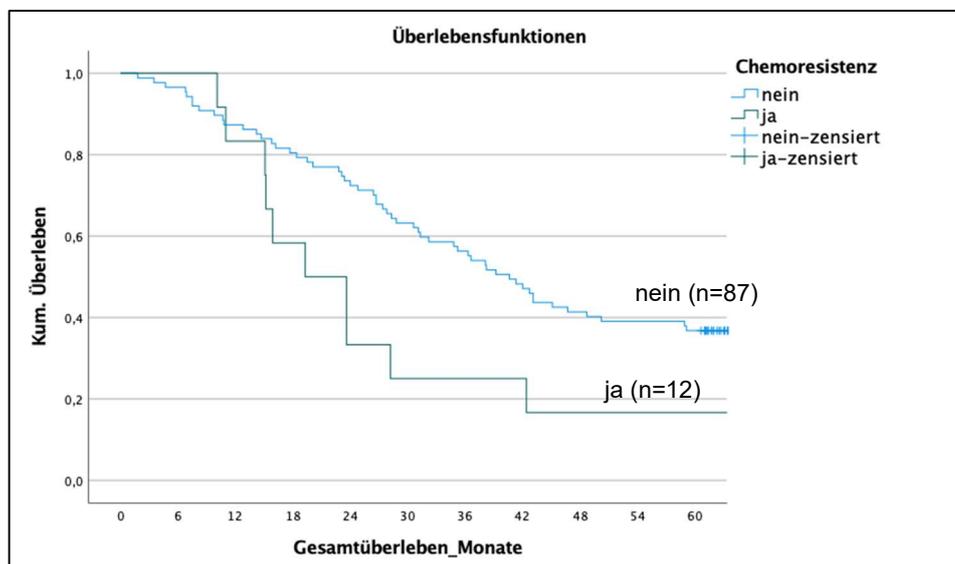


Abbildung 26: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Chemo-Resistenz“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,031^*$; Log-Rank: $p=0,033^*$)

4.4.5.2 Stimulation des Tumorwachstums im PDOC Sphäroidmodell durch verschiedene Substanzen

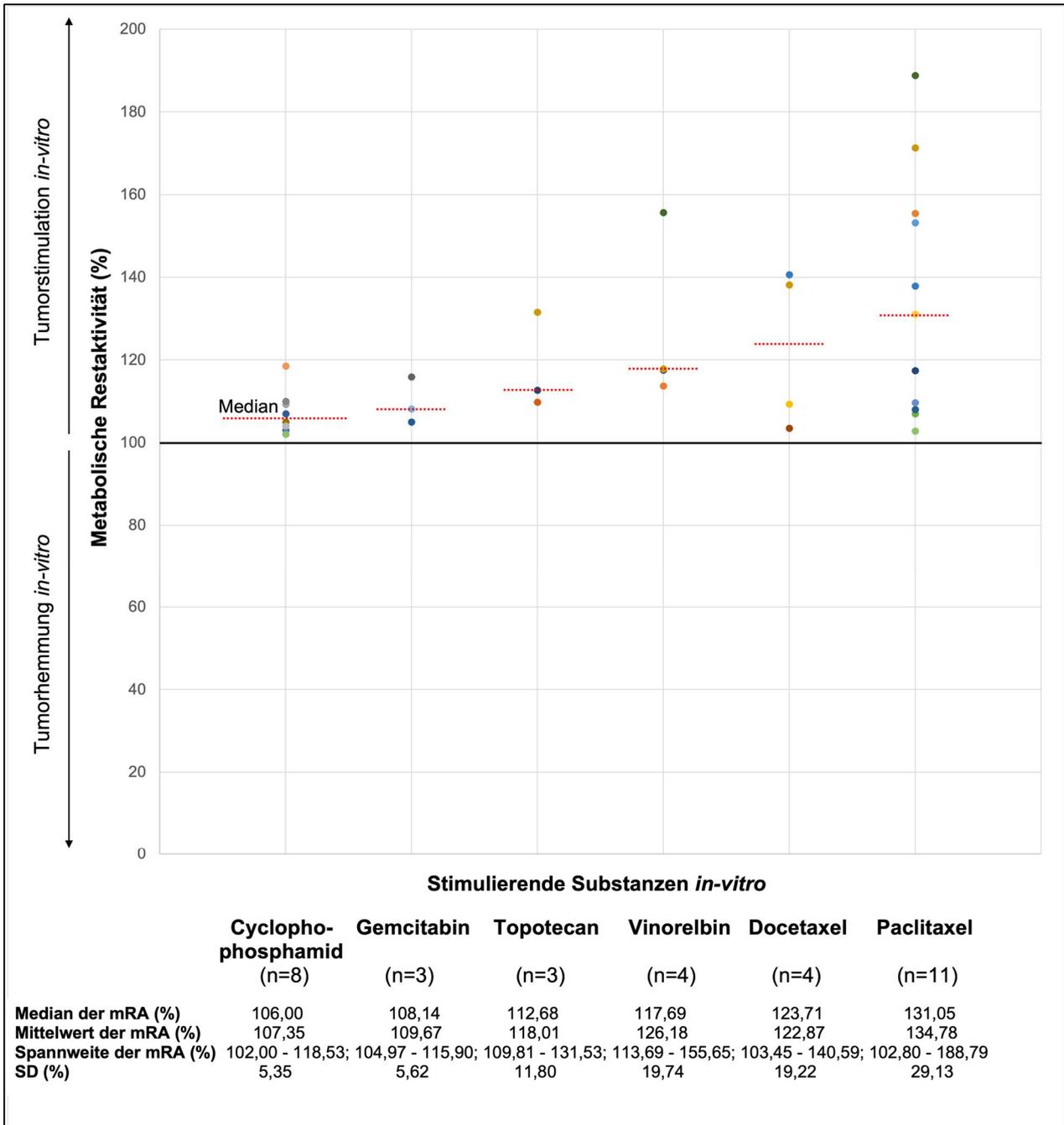


Abbildung 27: Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro* durch verschiedene Wirkstoffe bei 23 Patientinnenproben (Mehrfachnennung von Substanzen pro Patientin)

Legende zu Abbildung 27: n = Anzahl von Patientinnen; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*

In Abbildung 27 und Tabelle 25 C sind alle 33 erfassten Stimulationen, welche bei 23 Patientinnen im Sphäroidmodell identifiziert wurden, dargestellt.

Am häufigsten ließ sich eine Stimulation durch Paclitaxel detektieren (n=11), wobei bei dieser Substanz auch der Median mit 131,05% mRA am höchsten von allen stimulierenden Zytostatika lag. Klinisch erhielten acht dieser elf Patientinnen mindestens vier Zyklen Carboplatin/Paclitaxel, welche in der explorativen Subgruppenanalyse in Abbildung 28 und Tabelle 25 B genauer beleuchtet werden. Zwei der verbleibenden drei Patientinnen erhielten jeweils nur einen Zyklus lang Carboplatin/Paclitaxel, wobei die verbleibende Patientin lediglich mit einer Carboplatin-Monotherapie behandelt wurde.

Cyclophosphamid erhöhte die metabolische Restaktivität der Sphäroide in acht Fällen und somit am zweithäufigsten, wobei der Median mit 105,38% mRA am niedrigsten war. Weitere Therapeutika mit stimulierendem Effekt im Sphäroidmodell waren Vinorelbin und Docetaxel in jeweils vier sowie Gemcitabin und Topotecan in jeweils drei Fällen.

In Tabelle 25 A sind genauere Informationen über Ergebnisse der Wirkstofftestungen sowie den klinischen Verlauf von acht der elf Patientinnen aufgeführt, welche im Modell eine Stimulation durch Paclitaxel erfahren und klinisch mindestens vier Zyklen einer Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben. Fünf dieser acht Patientinnen wurden bereits in Tabelle 24 A im Rahmen der deskriptiven Angaben zu Chemo-resistenten Patientinnen ausführlich betrachtet. Alle dieser Patientinnen weisen eine eingeschränkte Ansprechrate auf Carboplatin/Paclitaxel auf (mRA >14,93%). Im Nachsorgezeitraum von 60 Monaten erlitten alle dieser Patientinnen mindestens einen bis teilweise drei Progressen und verstarben tumorbedingt. Der Median des 5-Jahres-PFS bzw. PFI beträgt hier 13,3 bzw. 7,8 Monate und liegt somit deutlich unter dem Gesamtmedian von 20,7 bzw. 15,8 Monaten. Auch der Median des 5-Jahres-OS liegt mit 23,8 Monaten weit unter dem Gesamtmedian von 38,1 Monaten. Bei einer Hälfte (n=4) erzielte die Kombination von Carboplatin/Paclitaxel eine geringere und somit bessere mRA als die Carboplatin-Monotherapie, wohingegen bei der anderen Hälfte das Hinzufügen von Paclitaxel kein besseres Ansprechen als durch die Monotherapie und bei einer Patientin sogar die Stimulation des Tumorwachstums mit einer mRA von 118,33% zur Folge hatte (Batch-Nr.: 5072).

Die univariate Überlebenszeitanalyse im Kaplan-Meier-Schätzer ergibt bei diesen acht Patientinnen einen signifikanten Überlebensnachteil mit verkürztem 5-Jahres-OS verglichen mit anderen Patientinnen, welche *in-vitro* keine Stimulation durch Paclitaxel zeigten (Breslow: p=0,016*; Log-Rank: p=0,002*; siehe Abbildung 28).

Ergebnisse

Betrachtet man sie auch im Kontext der anderen klinisch-pathologischen Faktoren im COX-Regressionsmodell (siehe Tabelle 25 B), so ist ein grenzwertig signifikant verkürztes 5-Jahres-OS zu verzeichnen ($p=0,078$).

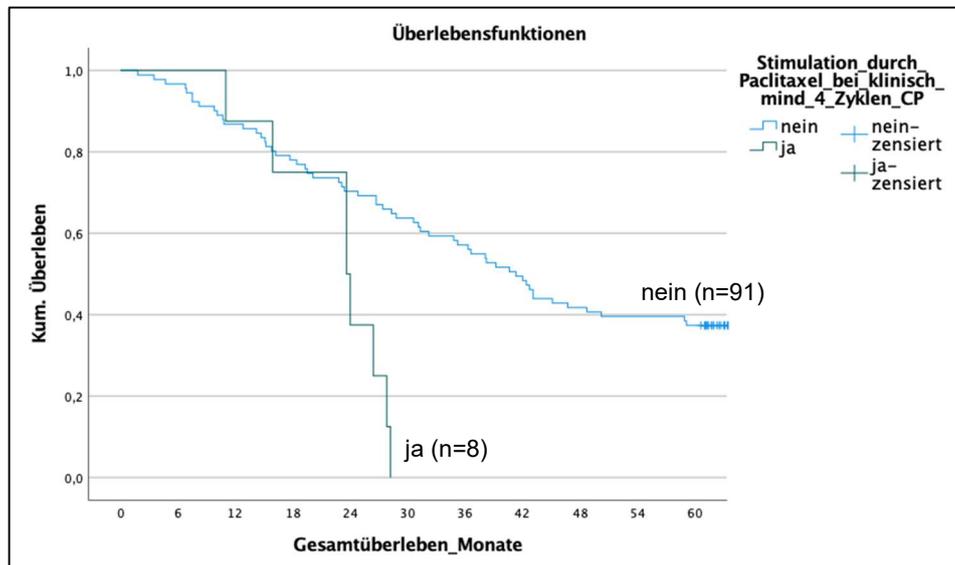


Abbildung 28: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Stimulation durch Paclitaxel in-vitro bei klinischer Erstlinientherapie mit ≥ 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,016^*$; Log-Rank: $p=0,002^*$)

Tabelle 25: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der in-vitro Wirkstofftestung von acht Patientinnen, welche mindestens 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben und bei denen Paclitaxel im PDOC Sphäroidmodell stimulierte; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p<0,001^*$, Fallzahl: $n=96$); C) Auflistung aller Patientinnen, bei denen eine oder mehrere Substanzen eine Stimulation der Tumorstoffwechselaktivität im PDOC Sphäroidmodell bewirkten

Legende zu Tabelle 25: # = kein zweiter Progress, da Tod im Rahmen des ersten Progresses; * = signifikantes Ergebnis mit $p<0,05$; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; Progressintervall 2 = Intervall zwischen erstem und zweitem Progress; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; klin. = klinisch

A Batch-Nr.	4747	4912	5054	5072	5184	5295	5329	5378
FIGO-Stadium	IIIC	IIIC	IV	IV	IIIC	IV	IV	IIIC
Makroskopischer Residualtumor	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Schema der Erstlinientherapie, Zyklen	C/P/B, 6	C/P, 6	C/P/B, 6	C/P, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6
Modifikation der med. Erstlinientherapie	nein	nein	nein	75% ab 3. Zyklus	nein	nein	nein	nein
mRA von C/P = klin. Therapie (%)	93,01	71,68	63,79	118,33	99,10	70,42	72,00	63,17
mRA von C (%)	91,40	45,99	83,70	94,39	87,62	76,54	82,99	71,30
mRA von P (%)	109,96	153,17	117,44	188,79	131,05	102,80	108,00	137,86

Ergebnisse

Progress	ja							
5-Jahres-PFS (Monate)	12,9	11,5	21,3	15,6	10,0	13,7	12,3	21,1
PFI (Monate)	8,6	6,3	16,2	6,9	5,5	9,1	6,7	17,2
tumorbedingter Tod	ja							
5-Jahres-OS (Monate)	23,6	26,4	23,6	15,9	11,0	27,8	28,2	24,0

B	Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
			Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
	Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,298	0,351	[0,750 ; 2,246]
	FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	1,860	0,032*	[1,054 ; 3,285]
	Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (55)	3,708	<0,001*	[2,134 ; 6,440]
	Histologischer Subtyp/ Grading	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=79)	1,446	0,284	[0,736 ; 2,842]
	Weniger als die Leitlinien- gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=35), nein (n=61)	1,844	0,041*	[1,025 ; 3,319]
	Stimulation durch Paclitaxel im PDOC Sphäroidmodell	ja (n=8), nein (n=88)	2,141	0,078	[0,918 ; 4,991]

C	Batch-Nr.	Stimulierende Substanzen <i>in-vitro</i>	mRA (%)	SD
	4747	Paclitaxel	109,96	8,22
	4754	Cyclophosphamid	105,93	4,70
	4861	Gemcitabin	115,90	10,60
	4912	Paclitaxel	153,17	8,14
	5054	Vinorelbin	117,55	12,15
		Paclitaxel	117,44	11,91
		Topotecan	112,68	7,75
	5072	Paclitaxel	188,79	26,61
		Vinorelbin	155,65	6,82
		Carboplatin/Paclitaxel (klinische Therapie)	118,33	5,97
	5082	Gemcitabin	108,14	5,39
	5097	Cyclophosphamid	118,53	16,23
	5170	Cyclophosphamid	104,82	1,39
	5184	Paclitaxel	131,05	7,89
	5188	Cyclophosphamid	109,74	4,04
	5216	Paclitaxel	109,66	4,77
	5242	Paclitaxel	155,47	12,47
		Vinorelbin	113,69	12,03
	5278	Cyclophosphamid	109,26	4,41
	5289	Paclitaxel	171,31	5,55
		Docetaxel	138,12	13,46
		Topotecan	131,53	1,18
		Vinorelbin	117,82	2,44
	5295	Cyclophosphamid	103,05	1,69
		Paclitaxel	102,80	1,18
	5310	Docetaxel	109,30	1,34
	5311	Cyclophosphamid	103,91	2,59
	5329	Paclitaxel	108,00	3,88
		Gemcitabin	104,97	2,40
	5364	Docetaxel	103,45	1,79
	5378	Docetaxel	140,59	12,35
		Paclitaxel	137,86	8,34
	5392	Topotecan	109,81	5,52
	5490	Cyclophosphamid	103,32	1,64

4.4.5.3 Klinische Erstlinientherapie als effektivste Therapieoption *in-vitro*

Bei 58 von 101 (bzw. 56 von 99) Studienpatientinnen, bei denen Chemo-Sensitivität vorlag mit mRA von $\leq 50\%$ auf mindestens einen Wirkstoff, handelte es sich bei der jeweils klinisch erhaltenen Erstlinientherapie um die beste aller *in-vitro* getesteten Wirkstoff (-kombinationen). Dabei ergibt sowohl die uni- als auch die multivariate Überlebenszeitanalyse ein signifikantes Ergebnis mit längerem 5-Jahres-OS für jene, welche klinisch die beste aller verfügbaren Therapien erhalten haben. Der Median beträgt hierbei 46,7 Monate gegenüber 27,4 Monaten derjenigen Patientinnen, bei denen die klinische Behandlung nicht als beste aller verfügbaren Optionen klassifiziert wurde (Breslow: $p=0,007^*$; Log-Rank: $p=0,005^*$; siehe Abbildung 29). Auch im adjustierten COX-Regressionsmodell ergibt sich für diese Patientinnen ein unabhängiger signifikanter Vorteil mit längerem 5-Jahres-OS neben den beiden gemessen an der Hazard Rate stärkeren Variablen des makroskopischen Residualtumors und des FIGO-Stadiums IV (siehe Tabelle 26).

Für das 5-Jahres-PFS ergab sich univariat ein (grenzwertig) signifikantes Ergebnis (Breslow: $p=0,037^*$, Log-Rank: $p=0,064$), wobei dieser Faktor auch mit dem PFI grenzwertig signifikant assoziiert ist (Breslow: $p=0,067$, Log-Rank: $p=0,083$).

Auf klinisch-pathologische Eigenschaften dieser Patientinnen im Vergleich zum Gesamtkollektiv wird im Rahmen der Diskussion in Kapitel 5.6.4.1 erneut eingegangen.

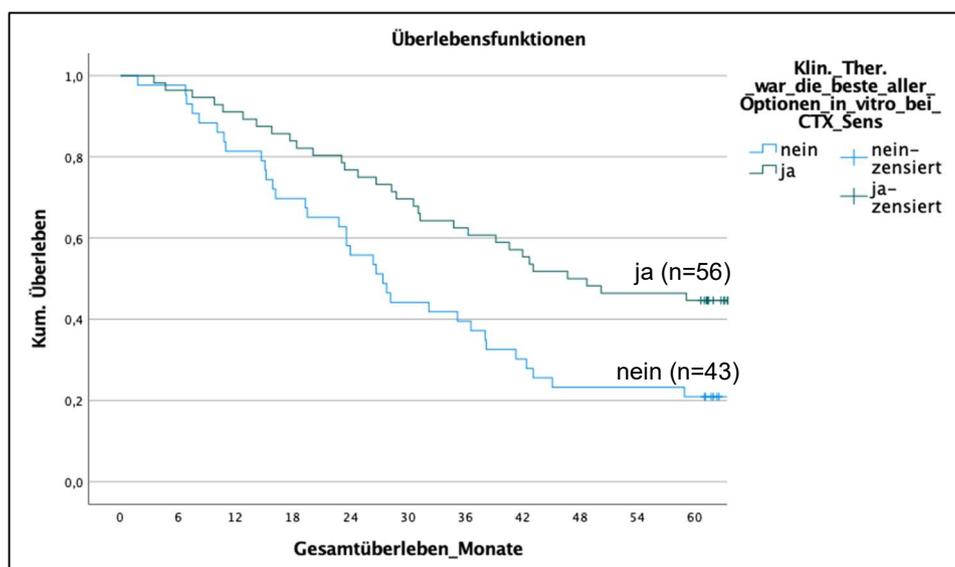


Abbildung 29: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „Klinische Erstlinientherapie war die effektivste aller getesteten Optionen *in-vitro* bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,007^*$; Log-Rank: $p=0,005^*$)

Ergebnisse

Tabelle 26: Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^$, Fallzahl: $n=96$)*

Legende zu Tabelle 26: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; med. = medikamentös

Parameter	Gruppen (progn. ungünstig, progn. günstig) und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%- Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,418	0,201	[0,830 ; 2,423]
FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	2,344	0,003*	[1,328 ; 4,137]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (55)	3,207	<0,001*	[1,834 ; 5,607]
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOc (n=17), HGSOc (n=79)	1,078	0,831	[0,539 ; 2,155]
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja (n=35), nein (n=61)	2,037	0,017*	[1,136 ; 3,651]
Klinische Erstlinientherapie als beste aller im PDOC Sphäroidmodell getesteten Optionen bei Chemo-Sensitivität	nein (n=41), ja (n=55)	2,142	0,007*	[1,229 ; 3,731]

4.4.5.4 Klinische Erstlinientherapie war nicht die effektivste aller verfügbaren Wirkstoffe

Betrachtet man die 43 Patientinnen genauer, bei welchen gemäß der *in-vitro* Testung die klinische Erstlinientherapie nicht die beste aller verfügbaren Wirkstoffe gewesen ist, so liegen bei allen die Werte der metabolischen Restaktivität der klinischen Erstlinientherapie über dem statistisch ermittelten und prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA. Zudem sind bei diesen 43 Patientinnen jene zwölf Teilnehmerinnen enthalten, bei denen keine einzige Substanz (-kombination) gefunden wurde, welche das Sphäroidwachstum um mehr als 50% hemmte, weswegen sie als Chemo-resistent klassifiziert wurden und deswegen in folgenden weiterführenden Analysen nicht enthalten sind. Sie wurden zuvor in Kapitel 5.6.4.2 ausführlich dargestellt. In Tabelle 27 sind alle als effektiver und/oder gleichwertig zur klinischen Erstlinientherapie betrachteten Wirkstoffe der 31 Patientinnen aufgelistet.

Tabelle 27: Besser wirksame und äquieffektive Therapieoptionen von 31 bzw. 19 Patientinnen in Relation zur klinisch erhaltenen Erstlinientherapie

Legende zu Tabelle 27: * = Carboplatin als klinische Erstlinientherapie erhalten; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doxo = Doxorubicin; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan; Vino = Vinorelbin; Cis = Cisplatin

Ergebnisse

Batch-Nr.	mRA der klin. Ther. (%)	besser wirksame Optionen im Vergleich zur klinischen Therapie					äquieffektive Optionen im Vergleich zur klinischen Therapie				
		Platin-haltig			Platin-frei		Platin-haltig			Platin-frei	
4959	18,61*	C/G: 5,44			Treo: 2,34		C/P: 12,84			Vino: 16,69	
4928	21,91*	C/G: 11,03	C/P: 11,81		Treo: 2,79						
5223	30,65*	C/G: 19,59					C/P: 22,26	C/PLD: 24,65			
5523	43,55*	C/G: 27,85	C/P: 33,14	C/PLD: 32,70						Treo: 41,02	
5242	44,02*	C/PLD: 28,49	C/G: 30,41		Treo: 33,17		C/P: 39,97				
4751	52,02*	C/G: 20,29	C/P: 41,08		Treo: 23,57	Topo: 41,00				Vino: 45,97	
4855	34,55				Treo: 18,08						
4912	71,68	C/G: 31,50	C: 45,99		Treo: 28,82						
4953	32,03	C/G: 15,90			Treo: 7,31						
5003	45,18				Treo: 19,28		C/G: 40,00				
5048	24,33	C/G: 11,42			Treo: 4,37						
5064	75,14				Treo: 44,42						
5070	15,65				Treo: 5,52		C/G: 13,27				
5097	44,80				Treo: 30,04		C: 35,74				
5121	46,10				Treo: 26,99		C/G: 38,83	C: 45,27		Topo: 43,08	
5168	35,21	C/G: 23,15			Treo: 11,48					Vino: 28,86	
5196	34,13				Treo: 18,71						
5216	44,26	C/G: 22,07			Treo: 8,58		C/PLD: 42,49			Vino: 35,65	
5253	30,79	C/G: 19,46								Vino: 27,07	
5277	55,79	C/G: 40,18									
5289	30,91	C/G: 20,54					C/PLD: 24,39	Cis/P: 29,15	Cis: 22,40		
5290	31,45	C/G: 16,68					C/PLD: 30,83	Cis/P: 28,03		Treo: 29,80	
5295	70,42				Treo: 44,35						
5310	68,60				Treo: 44,70						
5332	20,65				Treo: 9,45		C/G: 15,90	Cis/P: 15,78	Cis: 18,98		
5344	31,93				Treo: 10,93		C/G: 26,91				
5378	63,17				Treo: 43,21						
5397	16,54	C/Doxo: 1,45					C/G: 13,01	C/PLD: 15,31		Treo: 8,13	Doxo: 7,35
5490	42,55	# C/Doxo: 28,61			# Doxo: 25,01		C/G: 40,75				
5506	56,30	# C/Doxo: 24,21			# Doxo: 36,46	Treo: 44,29					
5547	27,60	C/G: 13,47			Treo: 8,82		C/PLD: 24,99			Vino: 26,61	

Insgesamt wurden bei den verbleibenden 31 Patientinnen 51 effektivere Therapieoptionen im Vergleich zur klinischen Therapie identifiziert. Klinisch erhielten 25 der 31 Patientinnen Carboplatin/Paclitaxel, wobei sechs Patientinnen eine Carboplatin-Monotherapie als Erstlinienbehandlung erhalten haben. Median und Mittelwert der 51 identifizierten effektiveren Behandlungen lagen mit 22,07% und 22,94% (Spannweite: 1,45% - 45,99%) deutlich niedriger als 34,55% und 39,06% von ausschließlich Carboplatin/Paclitaxel (Spannweite: 11,81% - 75,14%). Dabei entfallen 51,0% (n=26/51) der 51 effektiveren Optionen auf Platin-freie Wirkstoffe, wobei die verbleibenden 49,0% (n=25/51) aus Platin-basierten Therapien bestehen. Diese Ergebnisse werden im Rahmen der Diskussion in Kapitel 5.6.4.2 erneut aufgegriffen.

Von diesen 31 Patientinnen, bei denen die mRA der klinischen Therapie jeweils >14,93% betrug, erreichten effektivere Optionen von neun Patientinnen *in-vitro* metabolische Restaktivitäten von $\leq 14,93\%$ (siehe Abbildung 17). Dies waren jeweils Patientinnen, deren klinische Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel bestand. Die Ergebnisse dieser Patientinnen wurden zuvor in Kapitel 4.4.2.1 bereits beschrieben. Auch wenn der identifizierte Grenzwert von 14,93% mRA nur für die klinischen Erstlinientherapien der 101 Studienpatientinnen und somit die Substanzen Carboplatin/Paclitaxel (n=91/101), Carboplatin (n=9) und Carboplatin/Gemcitabin (n=1) gilt (siehe Tabelle 2), so könnte mit Einsatz dieser besser wirksamen Behandlungen in der Erstlinie gegebenenfalls eine günstigere Prognose für diese Patientinnen erreicht werden. Bei den elf effektiveren Optionen dieser neun Patientinnen handelte es sich wie bereits dargelegt in 72,7% um Treosulfan, in 18,2% um Carboplatin/Gemcitabin und in 9,1% um Carboplatin/Doxorubicin als überlegen zu Carboplatin/Paclitaxel, was jeweils die klinische Therapie dieser Patientinnen war.

Bei 19 der 31 Patientinnen konnten neben besser wirksamen auch insgesamt 34 äquieffektive Therapieoptionen neben der klinischen Erstlinientherapie identifiziert werden. Diese bestanden zu 67,6% (n=23/34) aus Platin-basierten und zu 32,4% (n=11/34) aus Platin-freien Wirkstoffen. Sie sind ebenfalls in Tabelle 27 abgebildet und werden im Kapitel 5.6.4.2 diskutiert. Für drei dieser 19 Patientinnen wäre es mittels der jeweils äquieffektiven Option neben der klinischen Erstlinientherapie möglich gewesen, eine mRA von $\leq 14,93\%$ und somit bei klinischer Verabreichung mutmaßlich eine günstigere Überlebensprognose zu erreichen (Batch-Nr.: 4959, 5070, 5397).

4.4.5.5 Therapieansprechen bei Patientinnen mit non-HGSOC

Tabelle 28: Überlebensdaten und Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung mit besseren oder äquifektiven Therapieoptionen bzw. zusätzlichen –alternativen zu Carboplatin/Paclitaxel von 17 Patientinnen mit non-HGSOC

Legende zu Tabelle 28: * = gemäß den Ergebnissen der *in-vitro* Testung als Chemo-resistente Patientin klassifiziert; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; endometr. = endometrioid; MMM = Maligner Müllerscher Mischtumor; G = Grading; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Treo = Treosulfan; Vino = Vinorelbin; Doxo = Doxorubicin; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Topo = Topotecan; Cis = Cisplatin

Batch-Nr.	Histologischer Subtyp/ Grading	Klinische Erstlinientherapie	mRA (%) der klinischen Erstlinientherapie	SD	mRA von C/P (%)	SD	Bessere Therapieoptionen neben C/P (mRA, %)	Äquieffektive Therapieoptionen neben C/P (mRA, %)	Zusätzliche Therapiealternativen ne- ben C/P (mRA, %)	tumorbedingter Tod, 5-Jahres-OS (Monate)	Progress	5-Jahres-PFS (Monate)
Gruppe 1												
4730	MMM, G3	C/P	siehe rechts		15,01	2,77		C/G: 12,03		ja (4,7)	ja	2,9
4751	MMM, G3	C	52,02	2,79	41,08	3,93	C/G: 20,29; Treo: 23,57	Topo: 41,00		ja (1,8)	ja	1,7
4833	MMM, G3	C/P	siehe rechts		5,81	0,99			C/G: 6,89; Treo: 5,99	ja (23,1)	ja	5,3
5523	MMM, G3	C	43,55	1,85	33,14	3,01		C/G: 27,85; C/PLD: 32,70		ja (7,5)	ja	6,9
Gruppe 2												
5168	serös- papillär, G1	C/P	siehe rechts		35,21	1,38	Treo: 11,48; C/G: 23,15	Vino: 28,86		nein (62,3)	nein	62,3
5199	serös- papillär, G1	C/P	siehe rechts		30,81	1,63		C/G: 20,93		ja (30,6)	ja	14,0
5390	serös- papillär, G1	C/P	siehe rechts		4,86	0,56		C/PLD: 2,26	C: 9,96; C/G: 7,44; Doxo: 11,72	nein (63,7)	ja	26,3
4855	serös- papillär, G2	C/P	siehe rechts		34,55	0,48	Treo: 18,08			ja (27,4)	ja	19,2
5226	serös- papillär, G2	C/G	35,83	1,60	30,88	0,68				nein (63,0)	nein	63,0
5188	serös, G2	C/P	siehe rechts		10,06	0,67		C/G: 7,46	Treo: 14,25	nein (63,5)	nein	63,5
Gruppe 3												
5289	gemischt, G3	C/P	siehe rechts		30,91	1,36	C/G: 20,54	C/PLD: 24,39; Cis: 22,40; Cis/P: 29,15		ja (6,9)	ja	3,0
5396	gemischt, G3	C/P	siehe rechts		9,79	0,82		C/Doxo: 4,37	C/G: 13,03	ja (3,5)	ja	2,0

Ergebnisse

5048	endo-metr., G3	C/P	siehe rechts		24,33	5,35	Treo: 4,37; C/G: 11,42		ja (38,2)	ja	11,2	
5088	endo-metr., G3	C/P	siehe rechts		11,85	1,06		C/G: 7,96	C: 12,44	ja (17,7)	ja	16,7
5290	endo-metr., G3	C/P	siehe rechts		31,45	4,19	C/G: 16,68	C/PLD: 30,83; Treo: 29,80; Cis/P: 28,03		ja (45,1)	ja	31,4
5242	endo-metr., G3	C	44,02	4,05	39,97	9,74	C/PLD: 28,49	C/G: 30,41; Treo: 33,17		ja (32,2)	ja	17,5
* 5200	klarzellig, G3	C/P	siehe rechts		68,64	3,50				nein (64,8)	ja	42,5

Diese Subgruppe präsentiert sich wie in Tabelle 28 erkennbar ist sehr heterogen, wobei sie in drei Gruppen zu unterteilen sind und diese in der Diskussion im Kapitel 5.6.4.6 erneut thematisiert werden.

Gruppe 1 umfasst vier Patientinnen mit Malignen Müllerschen Mischtumoren, Gruppe 2 besteht aus sechs Patientinnen mit low-grade serös (-papillären) Karzinomen (G1/2) und Gruppe 3 beinhaltet sieben Patientinnen, deren Karzinome zwar als high-grade klassifiziert wurden, jedoch keinen serös (-papillären) Histologietyp aufwiesen. Eine univariate Überlebenszeitanalyse im Kaplan-Meier-Schätzer ergab nur zwischen Gruppe 1 und 2 einen signifikanten Überlebensunterschied (Breslow: $p=0,002^*$; Log-Rank: $p=0,001^*$; siehe Tabelle A 4). Aufgrund geringer Fallzahlen und vor dem klinischen Hintergrund erfolgten alle Analysen hinsichtlich des histologischen Subtyps bzw. des Gradings zwischen HGSOE gegenüber den verbleibenden 17 und als non-HGSOE zusammengefassten Patientinnen.

Insgesamt erlitten 14 der 17 (82,4%) Patientinnen innerhalb von 60 Monaten einen Progress, wobei im Verlauf zwölf Patientinnen (70,6%; $n=12/17$) verstarben. Gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA lassen sich fünf Patientinnen mit sehr gutem Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel identifizieren, weitere elf Patientinnen liegen auch im Chemo-sensitiven Bereich und weisen ebenfalls überwiegend bessere, gleichwertige und/oder zusätzliche Therapieoptionen und -alternativen auf. Auch eine als Chemo-resistent klassifizierte Patientin mit schlechtem Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel und keinen anderen identifizierten Behandlungsmöglichkeiten ist in dieser Subgruppe ebenfalls enthalten.

In jeder dieser Gruppen zeigen sich sowohl Patientinnen mit gutem Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel ($mRA \leq 14,93\%$), als auch Patientinnen, deren Therapieansprechen eine $mRA > 14,93\%$ ergab. Diese Verteilung zeigt einmal mehr die enorme

Heterogenität innerhalb des primären non-HGSOC, wobei sich das Ansprechen auf verschiedene Therapien basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 28 im Gegensatz zur deutschen S3-Leitlinie von 2013, welche low-grade Karzinomen im Allgemeinen ein schlechteres Chemo-Ansprechen attribuiert (257) (258), nur schwer für konkrete histologische Subtypen oder Grading-Typen verallgemeinern lässt. Auf die Besonderheiten im Ansprechen der verschiedenen non-HGSOC wurde bereits in der Einleitung im Kapitel 1.1.2.4 eingegangen. Von allen 24 anhand des Testergebnisses als falsch-positiv oder -negativ klassifizierten Patientinnen bezogen auf das tumorbedingte Versterben innerhalb von fünf Jahren entfallen sechs davon auf Patientinnen mit non-HGSOC (Batch-Nr.: 4833, 5168, 5226, 5396, 5088, 5200).

Insgesamt wurden für diese 17 Patientinnen mittels *in-vitro* Testung somit 36 therapeutische Ausweichmöglichkeiten neben Carboplatin/Paclitaxel identifiziert. Dies belegt, dass die erfolgreiche Durchführung der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell nicht auf Patientinnen mit HGSOC beschränkt ist.

4.4.5.6 Therapieansprechen und klinischer Verlauf von Patientinnen mit ≥ 4 Zyklen einer anderen Erstlinientherapie als Carboplatin/Paclitaxel

Tabelle 29: A) Überlebensdaten und Ergebnisse der *in-vitro* Wirkstofftestung von sieben Patientinnen, welche mindestens 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Carboplatin bzw. Carboplatin/Gemcitabin anstelle von Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben; B) Multivariate Analyse dieser Patientinnen neben den klinisch-pathologischen Variablen der S3-Leitlinien mit dem 5-Jahres-OS (Gesamtsignifikanz des COX-Modells: $p < 0,001^*$, Fallzahl: $n = 96$)

Legende zu Tabelle 29: n = Anzahl von Patientinnen; # = kein zweiter Progress, da Tod im Rahmen des ersten Progresses; * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; mRA = metabolische Restaktivität (%); OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; Progressintervall 2 = Intervall zwischen erstem und zweitem Progress; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Treo = Treosulfan; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; AUC = area under the curve

A	FIGO-Stadium	Makroskopischer Residualtumor	Schema der med. Erstlinientherapie, Zyklen	Modifikation der Erstlinientherapie	mRA der klinischen Erstlinientherapie (%)	mRA von C/P (%)	Progress	5-Jahres-PFS (Monate)	tumorbedingter Tod, 5-Jahres-OS (Monate)
4928	IIIA	nein	C, 6	nein	21,91	11,81	nein	62,5	nein (62,5)
5242	IIIC	ja	C, 6	nein	44,02	39,97	ja	17,5	ja (32,2)
5325	IIIC	nein	C, 6	nein	11,43	7,64	ja	32,1	ja (42,0)

Ergebnisse

5362	IV	ja	C, 6	AUC 2	17,80	22,69	ja	30,8	ja (31,1)
5387	IIIB	ja	C, 6	nein	9,34	6,35	nein	66,3	nein (66,3)
5523	IV	ja	C, 6	ab 2. Zyklus: AUC2	43,55	33,14	ja	6,9	ja (7,5)
5226	IIIC	nein	C/G, 4	1. Zyklus: G 75%	35,83	30,88	nein	63,0	nein (63,0)

B Parameter	Gruppen und Anzahl	COX-Regression		
		Hazardrate	p-Wert	95%-Konfidenzintervall
Alter (Median)	≥66 Jahre (n=48), <66 Jahre (n=48)	1,837	0,023*	[1,086 ; 3,106]
FIGO-Stadium	IV (n=29), II/III (n=67)	1,562	0,112	[0,901 ; 2,708]
Makroskopischer Residualtumor	ja (n=41), nein (55)	4,085	<0,001*	[2,317 ; 7,200]
Histologischer Subtyp/ Grading	non-HGSOC (n=17), HGSOC (n=79)	1,897	0,057	[0,980 ; 3,672]
≥4 Zyklen von Carboplatin (/Gemcitabin) als klinische Erstlinientherapie	nein (n=90), ja (n=6)	2,741	0,107	[0,805 ; 9,326]

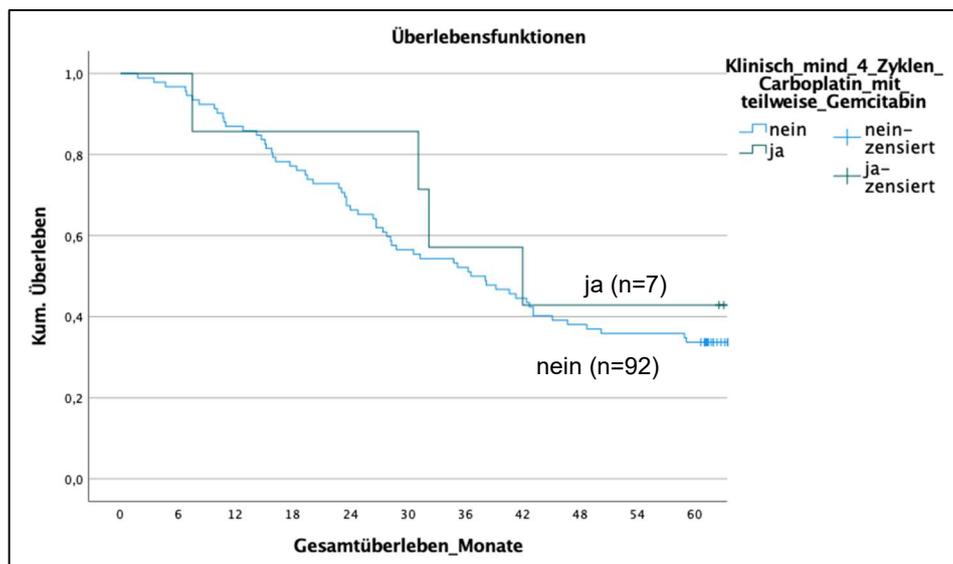


Abbildung 30: Ergebnis der univariaten Analyse des Faktors „≥4 Zyklen Carboplatin bzw. Carboplatin/Gemcitabin erhalten“ mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (Breslow: $p=0,531$; Log-Rank: $p=0,578$)

In Tabelle 29 A sind Überlebensdaten und Ergebnisse der Wirkstofftestung von sieben Patientinnen aufgelistet, welche klinisch nicht Carboplatin/Paclitaxel, sondern Carboplatin bzw. in Ergänzung mit Gemcitabin erhalten haben und für mindestens vier Zyklen damit therapiert wurden. Zum Einen wurde bereits in Kaplan-Meier-Analysen ein hoch signifikanter Überlebensunterschied zwischen <4 und ≥4 Zyklen einer

Chemotherapie unabhängig von den verwendeten Substanzen gezeigt (siehe Tabellen 4, 6 und 8). Zum Anderen wurde die Wirkstofftestung im PDOC Sphäroidmodell immer in der in den Leitlinien empfohlenen maximalen PPC durchgeführt, weswegen Patientinnen mit einem oder zwei Zyklen einer Chemotherapie nicht mit vollständig therapierten Patientinnen vergleichbar sind (Batch-Nr.: 4751, 4959, 5223). Unter den zehn Patientinnen, welche nicht Carboplatin/Paclitaxel als Erstlinientherapie erhalten haben, lassen sich drei identifizieren, welche im Nachsorgezeitraum von 60 Monaten weder einen tumorbedingten Progress erlitten haben noch tumorbedingt verstorben sind, obwohl sie nicht das in den S3-Leitlinien empfohlene Erstlinientherapieschema erhalten haben (Batch-Nr.: 4928, 5226, 5387). Die mRA der klinisch erhaltenen Therapie lag bei einer Patientin unter und bei zwei Patientinnen über dem prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA (Carboplatin: 21,91%; Carboplatin/Gemcitabin: 35,83%; Carboplatin: 9,34%), bei allen jedoch im Chemo-sensitiven Bereich. Dieser wurde so definiert, dass in der *in-vitro* Testung mindestens eine Substanz (-kombination) identifiziert werden konnte, deren mRA $\leq 50\%$ betrug. Die Mediane dieser drei Patientinnen von 5-Jahres-PFS, PFI und 5-Jahres-OS liegen mit 63,0 Monaten, 56,7 Monaten und 63,0 Monaten deutlich über den Gesamtmedianen (5-Jahres-PFS: 20,7 Monate; PFI: 15,8 Monate; 5-Jahres-OS: 38,1 Monate).

Die verbleibenden vier Patientinnen erkrankten alle an einem Progress und verstarben innerhalb des Nachsorgezeitraums. Die genannten Mediane liegen mit 24,2 bzw. 19,6 und 31,7 Monaten wenige Monate über bzw. unter den Gesamtmedianen. Die Ansprechraten auf die klinischen Erstlinientherapie dieser Patientinnen, die jeweils Carboplatin monotherapeutisch war, liegen ebenfalls im Chemo-sensitiven Bereich: bei zwei Patientinnen betragen sie 43,55% bzw. 44,02% mRA und bei jeweils einer Patientin liegen sie knapp über bzw. unter dem Grenzwert mit 17,80% bzw. 11,43% mRA. Letztere ist somit eine derjenigen Patientinnen, welche basierend auf den *in-vitro* Ergebnissen des Erstlinientherapieschemas als falsch-negativ einzuordnen ist (siehe Tabelle 17 A), da sie trotz guter Ansprechrate im Nachsorgezeitraum tumorbedingt verstorben ist.

In der univariaten Überlebenszeitanalyse dieser Variable im Kaplan-Meier-Schätzer (siehe Abbildung 30) zeigt sich v.a. grafisch, dass diese sieben Patientinnen im Vergleich zu allen anderen kein signifikant schlechteres 5-Jahres-OS aufweisen, obwohl sie sich nicht sechs Zyklen von Carboplatin/Paclitaxel unterzogen haben (Breslow: $p=0,531$; Log-Rank: $p=0,578$). Untersucht man den Stellenwert dieses Faktors weiterführend im multivariaten COX-Regressionsmodell neben den anderen bereits

analysierten klinisch-pathologischen Basisvariablen, so ist er ebenfalls nicht signifikant mit dem 5-Jahres-OS assoziiert (siehe Tabelle 29 B).

4.4.5.7 Anwendung unterschiedlicher PPC im Modell

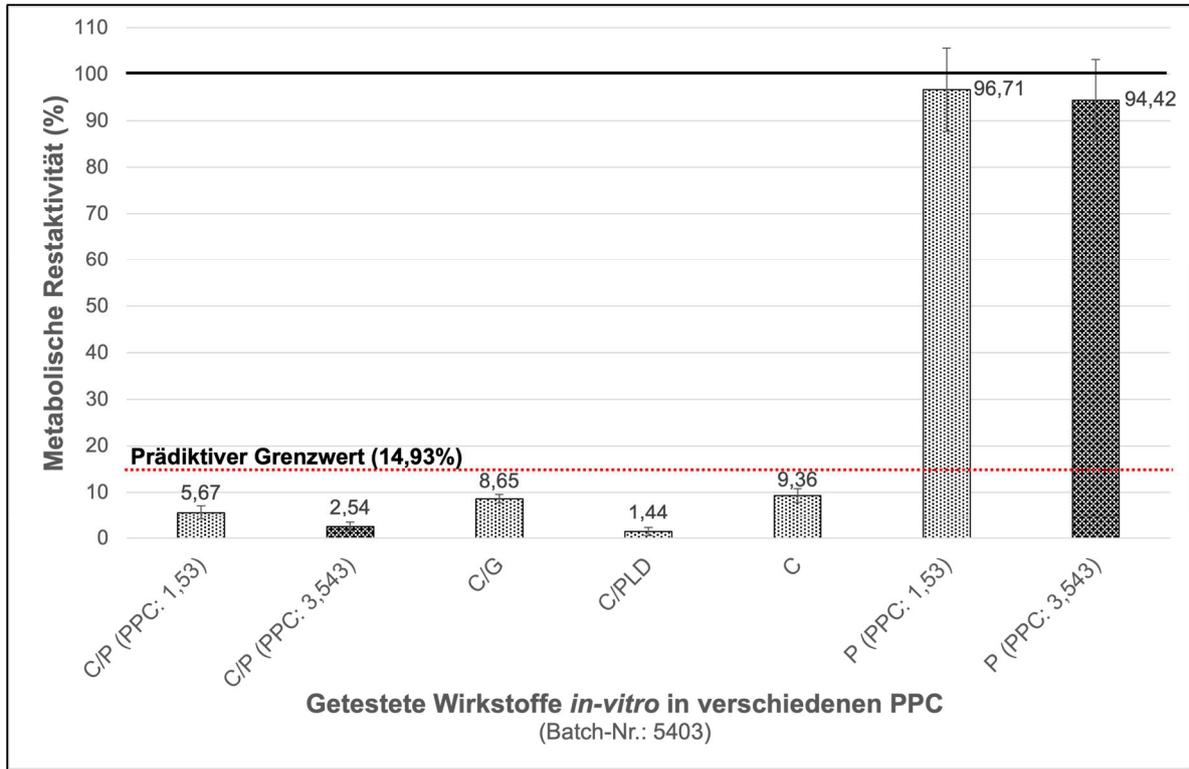


Abbildung 31: *In-vitro* Ergebnisse der PPC-Modifikation von Carboplatin/Paclitaxel und Paclitaxel anhand einer Studienpatientin (Batch-Nr.: 5403)

Legende zu Abbildung 31: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; PPC = peak plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Wie bereits beschrieben wurde für die präklinische Wirkstofftestung jeweils die maximale Plasmakonzentration (PPC) der jeweiligen Substanzen verwendet. In wenigen Fällen untersuchte man zusätzlich die Effekte der doppelten PPC, welche anhand eines Beispiels in Abbildung 31 dargestellt ist. Es zeigt sich hierbei am Beispiel der Patientin 5403, dass durch Verdoppelung der Konzentration von Paclitaxel nur ein vernachlässigbar geringer Zugewinn an Hemmung der Tumorstoffwechselaktivität erzielt werden kann.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Das Ziel der sich in dieser Dissertation im Zentrum befindenden prospektiven, nicht-interventionellen Spheroid-Studie war es, prädiktives Potential der individualisierten Wirkstofftestung mittels PDOC Sphäroidmodell in der Vorhersage des primären Endpunkts des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom nachzuweisen. Bei jeder Studienteilnehmerin wurde die klinische Erstlinientherapie sowie in zahlreichen Fällen auch Wirkstoffe der aktuellen und ehemaligen Zweitlinie an innerhalb von sieben Werktagen individuell generierten Sphäroiden getestet. Von allen rekrutierten Patientinnen, von denen Gewebeproben ins Zentrallabor eingingen und aufgearbeitet wurden, konnten in 97,0% (n=164/169) erfolgreich individuelle Ergebnisse der *in-vitro* Testung verschiedener Substanzen ohne einen einzigen Fall von Probenkontamination generiert werden. Mittels ROC-Analyse wurde aus der metabolischen Restaktivität der 101 jeweils klinisch erhaltenen Therapien ein Grenzwert in Höhe von 14,93% mRA ermittelt, für den sich in einer auf etablierte klinisch-pathologische Faktoren adjustierten COX-Regressionsanalyse sowohl für den primären Endpunkt des 5-Jahres-OS ($p=0,002^*$) als auch für die beiden sekundären Endpunkte des 5-Jahres-PFS ($p=0,027^*$) und des PFI ($p=0,031^*$) ein unabhängiger, signifikanter prädiktiver Stellenwert in der 5-Jahres-Überlebensprädiktion nachweisen ließ.

Die Chance des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren konnte anhand des individuellen Ergebnisses gemessen am prädiktiven Grenzwert mit einer Sensitivität und PPW von jeweils 81,5% und einer Spezifität und NPW von jeweils 64,7% vorhergesagt werden. In einigen prognostisch ungünstigen klinischen Subgruppen war die Testgüte des PDOC Sphäroidmodells in der Überlebensprädiktion höher verglichen mit dem Gesamtkollektiv. So ergaben sich bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest eine Sensitivität von 89,7% und eine Spezifität von 100,0%, bei Patientinnen im Stadium FIGO IV Werte von 84,6% und 100,0% und bei jenen mit ≥ 66 Jahren bei Erstdiagnose Werte von 91,9% und 57,1%. Es sind überwiegend diese Patientinnen, welche aufgrund genannter klinischer Gegebenheiten ohnehin eine schlechtere Prognose aufweisen und welche somit besonders von der präklinischen Testung profitieren könnten (11) (27) (26) (31) (34).

Klinisch erhielten 90,1% (n=91/101) der Patientinnen Carboplatin/Paclitaxel als medikamentöse Erstlinientherapie, wobei der Median der metabolischen Restaktivität

dieser Kombination in-vitro bei 21,89% lag. Daneben erhielten neun Patientinnen klinisch eine Carboplatin-Monotherapie mit einem Median der mRA von 21,91% und eine Patientin Carboplatin/Gemcitabin mit 35,83% mRA. Neben der Effektivität zytostatischer Substanzen spielt auch die klinische Verträglichkeit der Therapeutika mit den individuellen Nebenwirkungsprofilen eine große Rolle. So konnte für 96,6% der als Chemo-sensitiv klassifizierten Patientinnen mittels präklinischer Wirkstofftestung im PDOC Sphäroidmodell mindestens eine vergleichbar oder besser wirksame Behandlung als Carboplatin/Paclitaxel identifiziert werden. Daneben war es auch möglich, bei zwölf Patientinnen das Vorliegen von Chemo-Resistenz festzustellen, bei welcher keines aller getesteten Zytostatika zu einer effektiven Stoffwechselhemmung der PDOC Sphäroide führte. Bei diesen Patientinnen gilt es, andere Therapieansätze wie zielgerichtete Substanzen oder Immuntherapien auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen, um im Rahmen der personalisierten Diagnostik individuelle, die Überlebenschance der Patientinnen optimierende Behandlungen zu identifizieren (89) (90) (87) (98) (99) (102) (95) (96) (92) (11). Trotz zahlreicher Anstrengungen, welche in der Identifikation weiterer Therapiemöglichkeiten des primären Ovarialkarzinoms unternommen werden, konnten jedoch bisher in den S3-Leitlinien bis auf den Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab sowie die PARP-Inhibitoren für die Primärtherapie keine weiteren Behandlungsempfehlungen neben Carboplatin/Paclitaxel ausgesprochen werden (11).

5.2 Vergleich der Spheroid-Patientinnen mit weiteren Studienkollektiven

5.2.1 Gegenüberstellung der Spheroid-Studie mit multizentrischen Studien hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisdaten

Im Folgenden wird das Studienkollektiv mit sechs multizentrischen Studien gegenübergestellt und auf vergleichbare Zusammensetzung hinsichtlich der klinisch-pathologischen Basisvariablen geprüft. Hierbei wurde sich auf jene Studien, welche Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom untersuchten und zum Zeitpunkt dieser Arbeit bereits finale Ergebnisse vorwiesen, beschränkt. Die Gegenüberstellung in Tabelle 30 konzentriert sich hierbei auf Kategorien, die in den meisten Vergleichsstudien berichtet wurden.

Neben folgender Gegenüberstellung erfolgt die vergleichende Betrachtung hinsichtlich klinisch-pathologischer Basisvariablen auch im Kapitel 5.5, wenn die Ergebnisse der prospektiven Studie mit Sphäroiden von Shuford et al. mit jenen der Spheroid-Studie verglichen werden (229).

Tabelle 30: Vergleich des Spheroid-Kollektivs mit sechs multizentrischen Therapiestudien zum primären Ovarialkarzinom hinsichtlich des Studiendesigns, der Endpunkte, der Nachsorge und der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen

Legende zu Tabelle 30: F.A. = fehlende Angabe; Pat. = Patientin; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; KI = Konfidenzintervall; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; Z.n. = Zustand nach; TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); mRT = makroskopischer Residualtumor; mikr. = mikroskopisch; multizentr. = multizentrisch

Studienname und -nummer	Spheroid	PAOLA-1 (NCT02477644)	AGO-OVAR 17 BOOST/ GINECO OV118/EN-GOT Ov-15 (NCT01462890)	IMagn050/ GOG 3015/ ENGOT-OV39 (NCT03038100)	ICON8 (NCT01654146)	GOG-0262 (NCT01167712)	AGO-OVAR 12 (NCT01015118)
Referenz, Autor (en)	/	(79) (259) (260) Ray-Coquard et al., 2023; Ray-Coquard et al., 2019; González-Martín et al., 2022	(261) Pfisterer et al., 2023	(98) Moore et al., 2021	(262) (263) Clamp et al., 2019; Clamp et al., 2022	(264) Chan et al., 2016	(90) (265) Ray-Coquard et al., 2020; du Bois et al., 2016
Anzahl an Studienpat.	101	806	927	1301	1566	692	1366
Studien-design	prospektiv, diagnostisch, nicht-interventionell, multizentr. (n=5 Zentren)	randomisiert, doppelt verblindet, Phase III, multizentrisch (n=163 Kliniken)	randomisiert, zwei-armig, Phase III, multizentr. (n=161 Kliniken)	randomisiert, doppelt verblindet, Phase III, Placebo-kontrolliert, multizentr. (n=268 Kliniken)	randomisiert, Phase III, multizentrisch (n=117 Kliniken)	randomisiert, Phase III, multizentr. (n=209 Kliniken)	randomisiert, doppelt verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase III, multizentr. (n=22 Länder)
Endpunkte zum Überleben	primär: OS sekundär: PFS, PFI	primär: PFS sekundär: OS, etc.	primär: PFS sekundär: OS, etc.	primär: PFS, OS	primär: PFS, OS	primär: PFS sekundär: OS, etc.	primär: PFS sekundär: OS, etc.
Follow Up (Median)	63,4 Mon. (95%-KI: 62,7-64,1 Mon.), je mind. 60 Mon.	<u>Gruppe 1:</u> 61,7 Mon. (IQR: 57,5-67,0 Mon.) <u>Gruppe 2:</u> 61,9 Mon. (IQR: 58,1-66,8 Mon.)	<u>Gruppe 1:</u> 84 Mon. <u>Gruppe 2:</u> 86 Mon. 95%-KI: 82-86 Mon., je mind. 60 Monate	<u>Gruppe 1:</u> 19,9 Mon. (IQR: 15,1-23,6 Mon.) <u>Gruppe 2:</u> 19,8 Mon. (IQR: 15,4-23,5 Mon.)	69 Mon. (IQR: 61-75 Mon.)	28 Mon.	60,9 Mon. (IQR: 60,5-61,3 Mon.), je ca. 60 Monate
Alter (Median)	66 Jahre	<u>Gruppe 1:</u> 61 Jahre <u>Gruppe 2:</u> 60 Jahre	<u>Gruppe 1:</u> 61 Jahre <u>Gruppe 2:</u> 60 Jahre	<u>Gruppe 1:</u> 60 Jahre <u>Gruppe 2:</u> 59 Jahre	<u>Gruppe 1:</u> 63 Jahre <u>Gruppe 2:</u> 61 Jahre <u>Gruppe 3:</u> 62 Jahre	<50 Jahre: 15,2% 50-59 J.: 30,3% 60-69 J.: 33,7% ≥70 J.: 20,8%	<u>Gruppe 1, 2:</u> je 58 Jahre
Lokalisation des Primärtumors (Organ)	Ovar: 74,3% Tube: 14,8% Perit.: 7,9% F.A.: 3,0%	Ovar: 86,1% Tube: 6,2% Perit.: 7,7%	Ovar: 83,7% Tube: 8,0% Perit.: 8,3%	Ovar 74,2% Tube 16,2% Perit.: 9,6%	Ovar: 81,6% Tube: 4,6% Perit.: 13,5% F.A.: 0,3%	Ovar: 79,5% Tube: 9,8% Perit.: 10,7%	Ovar: 86,7% Tube: 5,6% Perit.: 7,4% F.A.: 0,3%

Diskussion

Studienname und -nummer	SpherolD	PAOLA-1 (NCT02477644)	AGO-OVAR 17 BOOST/ GINECO OV118/EN- GOT Ov-15 (NCT01462890)	IMagyn050/G OG 3015/ ENGOT- OV39 (NCT03038100)	ICON8 (NCT01654146)	GOG-0262 (NCT01167712)	AGO-OVAR 12 (NCT01015118)
Histologischer Subtyp, seröser Anteil	serös (-papillär): 89,0%	serös: 95,8%	serös: 84,0%	F.A.	F.A.	serös: 88,3%	serös 71,8%
Grading (kombiniert mit Histologie)	G3: 94,0% G1/2: 6,0% HGSOC: 82,7%	high-grade: 100% HGSOC: 95,8%	F.A. HGSOC: 78,7%	HGSOC: 76,3%	HGSOC: 68,5%	G3: 86,0% HGSOC: F.A.	schlecht bzw. undifferenziert: 61,7% HGSOC: F.A.
FIGO-Stadium	II: 5,0% III: 64,3% IV: 30,7%	III: 70,0% IV: 30,0%	IC: 0,1% II: 6,6% III: 71,9% IV: 21,4%	III: 68,9% IV: 31,1%	IC, IIA: 10,4% IIB/C: 8,4% III: 61,5% IV: 19,7%	II: 2,6% III: 67,1% IV: 30,3%	II: 10,1% III: 65,6% IV: 24,3%
Operationsverfahren	100% primäre OP: 1) Debulking: 45,5% 2) radikal: 50,5% 3) palliativ: 4,0%	prim. Debulking: 50,7% Intervall-OP: 41,9% keine OP: 7,4%	prim. OP: 95,7%; keine OP: 4,3%	prim. OP: 74,5%; Intervall-OP: 25,5%	prim. OP: 47,6%; Intervall-OP: 49,7%; keine OP: 2,7%	prim. OP: 87,3%; Intervall-OP: 12,7%	prim. Debulking/ Z.n. LSK-Sicherung (keine genaueren Angaben)
Makroskopischer Residualtumor	41,6%	bei Z.n. Debulking-OP: 40,1% bei Z.n. Intervall-OP: 29,6%	42,2%	bei Z.n. prim. OP: 1) kein mRT: 7,4% 2) ≤1cm: 51,5% 3) >1cm: 41,1%	bei Z.n. Intervall-OP: 1) F.A.: 23,9% 2) kein MRT: 42,5% 3) (sub-)optimal: 32,0% 4) inoperabel: 1,6%	63,3% mikr. Residualtumor: 24,0% F.A. 12,7%	49,3%
TSIC (Median)	36 Tage	F.A.	F.A.	F.A.	36 Tage	F.A.	Gruppe 1: 37 Tage Gruppe 2: 36,5 Tage

Bei allen Vergleichsstudien handelt es sich um Therapiestudien in Phase III in randomisiertem Design, wohingegen die SpherolD-Studie als prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie angelegt ist. Als primärer Endpunkt wurde bei allen gezeigten sechs Referenzen das PFS festgelegt, wobei bei Clamp et al. sowie Moore et al. auch das OS als gleichwertiger primärer Endpunkt betrachtet wurde (263) (98). Für die SpherolD-Studie war ein individueller Nachsorgezeitraum von fünf Jahren für die Erfassung der auftretenden Ereignisse vorgegeben, was in diesem Umfang auch in den Studien ICON8, AGO-OVAR 12 und 17 sowie in der PAOLA-1 Studie verfolgt wurde (265) (90) (261) (79).

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im SpherolD-Kollektiv bei 66 Jahren, während in Deutschland vom ZfKD des RKI für die Jahre 2019 und 2020 ein mittleres Erkrankungsalter von 68 Jahren genannt wird (1). Von allen gegenübergestellten Studien liegt der Altersmedian der SpherolD-Studie am höchsten.

Gemäß Lheureux et al. präsentieren sich ca. 75% der Patientinnen bei Erstdiagnose bereits in fortgeschrittenen Tumorstadien (44). Dabei wurden auch in Deutschland in den Jahren 2019 und 2020 73% der Patientinnen in den FIGO Stadien III und IV diagnostiziert (1). In der Spheroid-Studie liegt der Anteil an Patientinnen in diesen Stadien bei 95,1% (n=96/101). Davon lagen bei 30,7% (n=31/101) der Patientinnen bereits in der Ausgangssituation Fernmetastasen vor.

Hinsichtlich der Verteilung der Tumor-bezogenen Charakteristika liegen zwischen dem Spheroid- und den Vergleichskollektiven keine relevanten Unterschiede vor: der Großteil der Karzinome hatte seinen Ursprung im Ovar (Spannweite: 74,2% - 86,7%, Spheroid: 74,3%), war von seröser Histologie (Spannweite: 71,8% - 95,8%, Spheroid: 89,0%) und bestand überwiegend aus schlecht bzw. undifferenzierten Zellen (Spannweite: 61,7% - 100,0%, Spheroid: 94,0%). Der Anteil an HGSOC betrug insgesamt zwischen 68,5% und 95,8% (Spheroid: 82,7%). Seit Jahren mehren sich Hinweise darauf, dass HGSOC zu einem Großteil ihren Ursprung in Tubengeewebe haben, was Unterschiede im Staging und der FIGO-Einteilung zur Folge hat, weswegen die histopathologische Aufarbeitung hinsichtlich potentieller STIC auch an makroskopisch unveränderten Tuben empfohlen wird (266) (267) (268) (269) (270).

Zum direkten Vergleich der FIGO-Stadienverteilung eignen sich primär die Kollektive von Pfisterer et al., Clamp et al., Chan et al. sowie Ray-Coquard et al. (2020), da bei den anderen Studien nur Patientinnen in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV eingeschlossen wurden. Insgesamt betrachtet lag der Anteil bei Patientinnen im bereits fernmetastasierten Stadium FIGO IV zwischen 19,7% und 31,1% (Spheroid: 30,7%) (261) (263) (264) (90).

Während im vorliegenden Kollektiv ausschließlich der adjuvante Therapieansatz im Sinne einer primären Operation mit darauffolgender Chemotherapie Anwendung fand, wurde bei fünf der sechs Vergleichsstudien entweder eine primäre Tumoreoperation oder ein Intervalleingriff nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie gewählt. Betrachtet man die Häufigkeit makroskopischen Tumorrests nach primärer Tumoreoperation, so sind die Ergebnisse der Studien PAOLA1- und AGO-OVAR 17 mit 40,1% und 42,2% am besten mit den 41,6% des Spheroid-Kollektivs vergleichbar. Auch das Zeitintervall zwischen dem OP-Zeitpunkt und dem Beginn der adjuvanten Therapie (=TSIC) beträgt bei den zwei diese Information enthaltenden Studien im Median 36 bzw. 37 Tage und ist somit deckungsgleich zu 36 Tagen im vorliegenden Kollektiv.

Die umfassende Heterogenität der jeweils im Zentrum der aufgeführten Studien stehenden untersuchten Erstlinientherapien führt zu lediglich eingeschränkter Vergleichbarkeit mit dem SpherID-Kollektiv, wobei jedoch allen die Platin-basierte Kombinationstherapie gemein ist. Während bei den Vergleichsstudien jeweils Substanzen der Platin- und Taxan-Wirkstoffklassen zeitgleich verabreicht wurden, traf dies im SpherID-Kollektiv auf 90,1% zu, da die verbleibenden Patientinnen entweder eine Monotherapie mit Carboplatin oder die Kombination mit Gemcitabin erhalten haben.

Vor dieser kritischen Gegenüberstellung zeichnet sich das 101 umfassende SpherID-Kollektiv durch ein mit anderen Studien vergleichbares Verteilungsprofil der wichtigsten klinisch-pathologischen Parameter aus und kann somit als repräsentatives Kollektiv betrachtet werden.

5.2.2 Prüfung auf Repräsentativität hinsichtlich der Modifikationen der Erstlinientherapie

Die retrospektive Kohortenstudie der TU München aus 2023, in der die Häufigkeit und Art der vorgenommenen Modifikationen der Erstlinientherapie ausführlich und transparent beschrieben sind, wurde bereits in der Einleitung im Kapitel 1.1.2.5 dargelegt (64). Von den 192 analysierten Patientinnen wurde bei 44,8% eine Modifikation der Erstlinientherapie vorgenommen. Davon wurde in 39,5% die Therapie vorzeitig abgebrochen, in 19,8% die Dosis reduziert, in 18,6% der geplante Zyklus zeitlich verschoben, in 11,6% sowohl die Dosis vermindert als auch der Behandlungszyklus verschoben und in 10,5% eine verminderte Dosis in kürzerer zeitlicher Abfolge verabreicht.

Am häufigsten traten dabei beispielsweise Übelkeit und Erbrechen in 13,7%, Fatigue in 12,3%, Polyneuropathie in 9,7%, Obstipation, Leukopenie und Anämie in jeweils 8,4% und Schmerzen in 8,2% der Fälle auf (64). Verglichen zu Patientinnen, bei denen die medikamentöse Therapie nicht modifiziert werden musste, kam es signifikant häufiger zu gastrointestinalen Symptomen mit Übelkeit und Erbrechen sowie hämatotoxischen Nebenwirkungen wie Anämie und Leukopenie. Sowohl für das OS als auch für das PFS ergaben sich signifikant kürzere Überlebenszeiten für jene Patientinnen, bei denen die Chemotherapie angepasst wurde, wobei die Art der vorgenommenen Modifikation jeweils keine signifikanten Unterschiede ergab.

Verglichen zu Ergebnissen der SpherID-Studie wurde bei 40,6% (n=41/101) der Patientinnen eine oder mehrere Modifikationen vorgenommen. Insgesamt wurde bei 37,6% (n=38/101) der Studienteilnehmerinnen aus verschiedenen Gründen weniger als die von den S3-Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie verabreicht. Bei 23 dieser 38 Patientinnen war nur eine Anpassung nötig, welche nun zur Gegenüberstellung mit dem genannten Kollektiv dient. Am häufigsten wurde mit 56,5% (n=13/23) ebenfalls eine Reduktion der Dosis veranlasst, wobei bei 17,3% (n=4/23) nur eine Carboplatin-Monotherapie, welche ebenfalls als Modifikation betrachtet wurde, verabreicht und bei 13,0% (n=3/23) eine reduzierte Zyklusanzahl erfasst wurde, welche inhaltlich mit der o.g. Modifikation des vorzeitigen Therapieabbruchs gleichzusetzen ist. Bei jeweils 4,4% (n=1/23) wurde entweder eine Substanz abgesetzt, durch eine Substanz derselben Wirkstoffklasse ersetzt oder eine Terminverschiebung im Sinne einer Intervallspreizung vorgenommen. Bei den verbleibenden 4,4% (n=1/23) des Gesamtkollektivs wurden jene Modifikationen vorgenommen, welche den 10,5% des TU-Kollektivs entsprachen, bei denen eine verminderte Dosis in kürzerer zeitlicher Abfolge verabreicht wurde. Auch im SpherID-Kollektiv waren wie bei Hatsy et al. die Therapie-bedingte Polyneuropathie sowie hämatotoxische Nebenwirkungen unter den häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen. Weitere Faktoren, welche bei Hatsy et al. entgegen dem SpherID-Kollektiv signifikant mit Therapieanpassungen verbunden waren, waren ein makroskopischer Tumorrest, vaskuläre Vorerkrankungen sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (64).

Einige weitere Veröffentlichungen sind inhaltlich teilweise deckungsgleich, teilweise konträr zu von Hatsy et al. berichteten Ergebnissen sowie Resultaten der SpherID-Studie. So ergab sich bei Liutkauskiene et al. ein signifikant verkürztes OS, wenn ein Behandlungszyklus um mehr als zehn Tage verschoben werden musste (63). Nachdem nur eine Patientin im SpherID-Kollektiv eine inhaltlich mit dieser Modifikation vergleichbare und sogenannte Intervallspreizung erhalten hat, mangelt es an objektiver Vergleichbarkeit dieses Ergebnisses, wenngleich das 5-Jahres-OS bei dieser Patientin 27,4 Monate gegenüber dem Median der Gesamtgruppe von 38,1 Monaten betrug. Auch Seebacher et al. zeigten, dass eine Verzögerung um mindestens neun Tage ein signifikant verkürztes PFS sowie OS zur Folge hat (271). Joseph et al. wiesen speziell bei Patientinnen mit ≥ 65 Jahren ebenfalls einen signifikanten Überlebensnachteil auf das OS nach, sofern mindestens ein Zyklus verschoben werden musste (37). Entgegen den Ergebnissen dieser Veröffentlichungen ergab sich bei Nagel et al. kein signifikant kürzeres Überleben, wenn Therapiezyklen später als

geplant verabreicht wurden (62). Dies trifft gemäß Nagel et al. auch auf vorgenommene Dosisreduktionen zu, wobei Hanna et al. zu dem Ergebnis kamen, dass eine Dosisverminderung auf <85% mit signifikant kürzerem OS entgegen dem PFS bei diesen Patientinnen assoziiert ist (272). Zu ähnlichem Ergebnis kamen auch Olawaiye et al., welche für Patientinnen mit Dosisreduktionen von mindestens 15% signifikant kürzeres OS feststellen konnten (273). Dazu konsistent ergab sich im Spheroid-Kollektiv für jene 25 Patientinnen mit Dosisreduktionen unabhängig von deren Ausmaß nur für das 5-Jahres-OS ein (grenzwertig) signifikantes Ergebnis in der univariaten Überlebenszeitanalyse (Breslow: $p=0,048^*$, Log-Rank: $p=0,092$). Wright et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer der medikamentösen Erstlinientherapie und dem Gesamtüberleben, wobei jene Patientinnen, welche sich mit einer geringeren Zyklusanzahl und einer Gesamtdauer der zytostatischen Behandlung von ≤ 3 Monaten unterzogen, ein signifikant kürzeres OS aufwiesen als jene, deren Behandlung drei bis sieben Monate andauerte (274). Auch im Spheroid-Kollektiv ergab sich für das 5-Jahres-OS ein hoch signifikanter und für das 5-Jahres-PFS sowie das PFI ein (grenzwertig) signifikanter Überlebensnachteil, sofern eine Therapiemodifikation in Form einer Zyklusreduktion notwendig war (siehe Tabelle 4, 6 und 8).

Vor dem Hintergrund der aufgeführten und nicht vollständig konsistenten Daten mit teilweise übereinstimmenden und teilweise konträren Ergebnissen zeigt sich das Spheroid-Kollektiv auch hinsichtlich der Frequenz und Art von Therapiemodifikationen überwiegend repräsentativ.

5.2.3 Vergleich hinsichtlich Überlebensdaten und Nachsorge-bezogener Ereignisse

In der zusammenfassenden Explorativanalyse der drei prospektiven randomisierten Phase III-Studien AGO-OVAR 3, 5 und 7 beim fortgeschrittenen EOC wurden insgesamt 3126 Patientinnen betrachtet (26). Die Kennzahlen der Spheroid-Studie werden im Folgenden zu dieser Analyse in Relation gesetzt. Der Nachsorgezeitraum der Spheroid-Studie umfasste im Median 63,4 Monate gegenüber 53,9 Monaten der Explorativanalyse (26). Vor Beginn der Spheroid-Studie war das 5-Jahres-OS als primärer Endpunkt festgelegt worden. Die Überlebensrate nach 5 Jahren lag inner-

halb des Spheroid-Kollektivs bei 34,3%, was mit 39,0% der Explorativanalyse vergleichbar ist (26). Dies ist auch annähernd vergleichbar mit Zahlen des ZfKD des RKI, welches 2019 für die BRD eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 42,0% berichtete, wobei hier auch Ovarialkarzinome nicht-epithelialen Ursprungs miteingeflossen sind (275). Der Median des 5-Jahres-OS lag bei den 101 Studienpatientinnen bei 38,1 Monaten (95%-KI: 28,6 – 47,6 Monate) gegenüber 44,1 Monaten (95%-KI: 42,3 – 46,4 Monate) der genannten 3126 Patientinnen (26).

Als gleichwertige sekundäre Endpunkte der Spheroid-Studie waren das 5-Jahres-PFS sowie das PFI definiert worden. 81,2% der Studienpatientinnen erfuhren innerhalb von fünf Jahren einen Progress, was sehr nahe an der Rate von 80% liegt, welche von Luvero et al. sowie Pignata et al. genannt wurde (276) (14). Auch in der genannten Explorativanalyse liegen mit 77,4% vergleichbare Ergebnisse vor (26). Gemäß Pignata et al. erleiden dabei ca. 23% bereits innerhalb von sechs Monaten nach abgeschlossener Erstlinientherapie einen Progress, was sich auch im Spheroid-Kollektiv mit 23,2% (n=19/82) widerspiegelt (14) (26). Der Median des 5-Jahres-PFS im Spheroid-Kollektiv lag bei 20,7 Monaten (95%-KI: 16,4 – 25,0 Monate) gegenüber 18,2 Monaten (95%-KI: 17,3 – 19,1 Monate) der Explorativanalyse (26). Bereits im Kapitel 4.2.1.2 der Ergebnisse wurden die Überlebensintervalle nach Diagnose des ersten, zweiten und dritten Progresses dargelegt. Nach diesem ersten Progress re-rezidierten 45 der 82 Patientinnen erneut, wobei das Intervall zwischen erstem und zweitem Progress (=Progressintervall 2) im Median 9,2 Monate (95%-KI: 7,3 – 11,1 Monate) betrug. Eine weitere Explorativanalyse der drei genannten AGO-OVAR-Studien ergab für dieses Intervall 10,2 Monate (95%-KI: 9,6 – 10,7 Monate) (15). Von diesen bereits zwei Mal rezidierten Patientinnen erlitten 18 Studienteilnehmerinnen im Median nach 6,1 Monaten (=Progressintervall 3; 95%-KI: 4,0 – 8,3 Monate) einen dritten Progress, wobei dieses Intervall wie von Hanker et al. dargelegt in der Explorativanalyse 6,4 Monate (95%-KI: 5,9 – 7,0 Monate) umfasste. Vom 101 Patientinnen umfassenden Gesamtkollektiv erlitten somit 45 Patientinnen zwei und 18 Patientinnen sogar drei Progressse innerhalb von fünf Jahren (15).

Wie bereits im Kapitel 4.2.1.2 in Abbildung 4 grafisch dargestellt und auch von Hanker et al. analysiert verkürzen sich die Zeitspannen zwischen den Progressen mit zunehmender Progressanzahl (15). Während der Median der Zeit zum ersten Progress bei 20,7 Monaten liegt (=PFS bzw. Progressintervall 1), betragen die Progressintervalle 2 und 3 nur 9,2 und 6,1 Monate. Die Zeit zwischen erstem, zweitem und

drittem Progress bis zum tumorbedingten Versterben innerhalb von 60 Monaten betrug im Median 8,9 Monate (95%-KI: 7,0 – 10,8 Monate), 5,8 Monate (95%-KI: 4,8 – 6,8 Monate) und 1,5 Monate (95%-KI: 1,0 – 2,1 Monate).

Im Spheroid-Kollektiv erreichten nur jene Patientinnen, welche eine Zweitlinientherapie erhalten haben, ein signifikant längeres 5-Jahres-OS, nicht jedoch jene Patientinnen, die eine Drittlinie oder weitere Rezidivtherapien absolvierten. Dazu konsistent postulierten Hanker et al., dass jenseits der Drittlinientherapie kein weiterführender Vorteil für Patientinnen erreicht werden könne (15).

Die dargelegte Analyse des klinischen Verlaufs hinsichtlich aufgetretener Progression und Überlebenszeiten unterstreicht den beschleunigten Krankheitsverlauf, sobald der erste Progress des Ovarialkarzinoms diagnostiziert ist und verstärkt die dringende Notwendigkeit, von Beginn an die effektivste Therapie einzusetzen, um so die Rezidiv-freie Zeit und somit gegebenenfalls auch das Gesamtüberleben der Patientinnen zu verlängern. Somit ergibt diese vergleichende Analyse, dass das Spheroid-Kollektiv auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs als repräsentative Studiengruppe zu betrachten ist.

5.3 Qualitätsanalyse der Spheroid-Studie

Um die Qualität einer Studie strukturiert bewerten und kritisch analysieren zu können, bedarf es eines standardisierten Schemas. Zur Bewertung von Kohortenstudien, welche den Beobachtungsstudien zugerechnet werden, existieren zahlreiche Verfahrensanleitungen verschiedener Arbeitsgruppen und Organisationen (277). Die folgende Studienanalyse basiert auf einem Schema der STROBE-Initiative (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) (278). Dies umfasst 22 Punkte (siehe Tabelle A 28 im Anhang), wobei im Folgenden auf die wesentlichen Merkmale und Ergebnisse der Studienbewertung eingegangen wird. Grundlegende Informationen wie eine konkrete Studienbeschreibung im Titel, ein zusammenfassendes Abstract, die klare Formulierung von Zielsetzungen sowie umfassend und transparent dargelegtes Vorgehen wie zum Beispiel bei der Datenerhebung und -nachsorge, der Sphäroidgenerierung und der statistischen Auswertung im Rahmen der Methodik sind bei der Spheroid-Studie erfolgt und in dieser Arbeit aufgeführt. Auch das Studiendesign und die vor Studienbeginn definierten Endpunkte sowie Ein- und Ausschlusskriterien mit der jeweiligen Anzahl an Patientinnen

wurden beschrieben. Ein Großteil der ausgeschlossenen Patientinnen wurde im Rahmen des Studien-internen Kontrollkollektivs hinsichtlich der klinisch-pathologischen Basisdaten sowie des 5-Jahres-OS beschrieben und wurde jeweils klar vom Studienkollektiv differenziert. Auch die klinisch-pathologischen Basisdaten beider Kollektive wurden ausführlich beschrieben. Die Ergebnisse der bei 101 Studienpatientinnen erfolgten präklinischen Wirkstofftestung in nicht-interventionellem Studien-setting wurden deskriptiv, bei verschiedenen klinischen Subgruppen und hinsichtlich ihrer Testgüte betrachtet. Zudem erfolgte eine ausführliche und transparente Darlegung des klinischen Verlaufs mit Progressereignissen und tumorbedingtem Versterben im Studienkollektiv. Des Weiteren wurden verschiedene Wirkstoffe mit ihrer in-vitro Effektivität zur empfohlenen Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel in Relation gesetzt und so als therapeutische Ausweichmöglichkeiten identifiziert.

5.3.1 Stärken der Spheroid-Studie

Gemäß dem Schema in Tabelle A 28 wurden alle eine qualitativ hochwertige Kohortenstudie definierenden Parameter im Rahmen der Spheroid-Studie erfüllt und sind somit als Stärken dieses Projekts zu interpretieren. Das primäre Studienziel wurde mit erfolgreichem Belegen des prädiktiven Stellenwerts in der 5-Jahres-Überlebensvorhersage der untersuchten Technologie auf alle drei definierten Endpunkte erreicht.

Mit Amendment IV (Ethikreferenz Nr. 278/04) der Ethikkommission der LMU München wurde die ethische Angemessenheit dieses Projekts bestätigt. Zudem erfolgten zwei Mal jährlich TÜV-Audits, wobei sowohl die konsequente Einhaltung von Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP) überprüft wurden, als auch alle labor-internen und externen Prozesse gemäß ISO 9001:2008 und ISO 9001:2015 kontrolliert wurden. Die anhand von individuellen Patientinnenproben, welche im Rahmen ihrer Tumoroperation gewonnen wurden, durchgeführte Technologie des PDOC Sphäroidmodells machte bei den Studienteilnehmerinnen keinen zusätzlichen Eingriff erforderlich, was ebenfalls als großer Vorteil einzuordnen ist. Mit Teilnahme von fünf qualifizierten Prüfzentren konnte zum Einen die Rekrutierungszeit bis zum Erreichen der notwendigen Anzahl an Patientinnen verringert werden, zum Anderen führen multizentrische Studien auch zu höherer Generalisierbarkeit der Daten (279).

Bereits vor Studienbeginn erfolgte eine Fallzahlplanung, welche primär die notwendige Power einer Studie garantiert, wobei eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 95%, eine Power von 80% sowie eine Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art von 5% angenommen wurden (280). Vor diesem Hintergrund ergaben die Berechnungen eine Mindestanzahl von 50 Patientinnen im Stadium c/pM0 sowie 35 Patientinnen mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Insgesamt wurden in die SpherolD-Studie 69 Patientinnen im Stadium M0 aufgenommen und 31 Patientinnen als M1-klassifizierte Patientinnen, womit jene berechneten Mindestanzahl nur knapp unterschritten wurde.

Von den 193 verfügbaren Patientinnen waren 101 Patientinnen zur definitiven Aufnahme in die SpherolD-Studie geeignet. Bei den verbleibenden 92 Patientinnen lagen jedoch bei 86 Patientinnen klinisch-pathologische Basisdaten vor, welche grundsätzlich eine Studienteilnahme zugelassen hätten. Allerdings wurden 87 Patientinnen aus klinischen und fünf Patientinnen aus labortechnischen Gründen nicht zur Studie zugelassen (siehe Abbildung 2 A und C). So lag beispielsweise kein geeignetes Gewebe eines Primarius vor oder die Patientin hat aus verschiedenen Gründen keine medikamentöse Erstlinientherapie erhalten. Bei 86 dieser 92 Patientinnen wurden ebenfalls ausführliche klinisch-pathologische Basisdaten sowie Nachsorgeinformationen zu eventuellem tumorbedingtem Versterben erhoben und daraus ein sogenanntes Studien-internes Kontrollkollektiv gewonnen. Dies wurde jedoch darüber hinausgehend in keine weiteren Analysen miteinbezogen und diente der internen Gegenüberstellung mit dem SpherolD-Kollektiv.

Für die Objektivierung der Qualität der gemessenen Daten sorgten zum Einen das standardisierte und protokollkonforme Aufarbeiten jeder einzelnen Probe. Zum Anderen wurden im Rahmen des Qualitätsmanagements auch jährliche Audits in den an der SpherolD-Studie beteiligten Bereichen des Studienzentrums durchgeführt.

Auch der primäre und beide sekundäre Endpunkte waren vor Studienbeginn klar definiert worden, wobei das 5-Jahres-OS als primärer Endpunkt bei 98,0% und das 5-Jahres-PFS sowie das PFI als gleichwertige sekundäre Endpunkte bei 100,0% des SpherolD-Kollektivs ausgewertet wurden. Der fünf Jahre umfassende Nachsorgezeitraum war für die diese Endpunkte definierenden Ereignisse von Interesse im Sinne von Progress und tumorbedingtem Versterben ebenfalls angemessen und gilt als vergleichbar zu anderen Studien mit Überlebensdaten beim primären Ovarialkarzinom (276) (26) (14). Auch die Vielzahl der im Vergleich zu den gezeigten Studien (siehe Tabelle 30) zusätzlich erhobenen Daten sowie die Ausführlichkeit der

Nachsorge-bezogenen Ereignisse sind als Stärken der Spheroid-Studie auszulegen.

Alle sieben im Rahmen dieser Arbeit im Voraus festgelegten Fragestellungen wurden in dieser Dissertation beantwortet (siehe Kapitel 5.11).

5.3.2 Limitationen der Spheroid-Studie und sich ergebende Chancen

In der kritischen Studienbewertung ergeben sich auch wenige Limitationen, welche die Qualität der Spheroid-Studie etwas schmälern. So wurde das Studien-interne Kontrollkollektiv nicht in einem randomisierten Verfahren gewonnen, sondern aus Patientinnen zusammengestellt, welche für die in-vitro-Testung nicht geeignet waren. Dies erklärt auch die teilweise unterschiedliche Zusammensetzung beider Kollektive, welche im Ergebnisteil dargelegt wurde (siehe Tabelle 2 und 10 in Kapitel 4.2.1.1 und 4.2.2.1).

Des Weiteren beträgt die Rate an Screening Failures 40,2% (n=130/323). Bei 78 dieser Patientinnen war zum Zeitpunkt der Rekrutierung für die Spheroid-Studie aufgrund des noch ausstehenden histopathologischen Ergebnisses unklar, ob es sich um ein Karzinom ovariellen, tubaren oder peritonealen Ursprungs oder einen benignen Tumor handelte. Bei den verbleibenden 52 dieser 130 als Screening Failure deklarierten Patientinnen war zum Zeitpunkt der Rekrutierung zwar klar, dass diese Patientinnen aufgrund eines zu geringen FIGO-Stadiums, eines Rezidivs oder einer neoadjuvanten Chemotherapie sich nicht zur Studienteilnahme qualifizieren. Jedoch wurden die Gewebeproben dieser Patientinnen trotzdem ins Zentrallabor zur Aufarbeitung geschickt. Dieses Vorgehen gilt es im Rahmen der geplanten randomisierten Interventionsstudie, welche im Ausblick vorgestellt wird, zu optimieren. Auch die Auswahl spezifischer und für diese Interventionsstudie geeigneter Charakteristika aus dem Pool der 21 verschiedenen Studiendesigns im Rahmen der personalisierten Medizin, wie sie 2022 im Reviewartikel von Superchi et al. voneinander abgegrenzt wurden, sollte präzise erfolgen (281). So wären beispielsweise von den vier Hauptkategorien mit insgesamt 21 verschiedenen Studientypen das sogenannte Master Protocol oder das sogenannte Randomise-All-Prinzip mögliche Designs der Interventionsstudie, wobei beiden eine Randomisierung zugrunde liegt. Zudem wäre eine selektive Auswahl bestimmter Patientinnensubgruppen denkbar, da im Kapitel

4.3.5 bereits die höhere Treffsicherheit des Verfahrens bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest, bei jenen im Stadium FIGO IV, bei jenen mit ≥ 66 Jahren bei Erstdiagnose, bei Patientinnen mit HGSOc und bei jenen mit Leitlinien-gerechter Erstlinientherapie gezeigt werden konnte. Außerdem wurden im Rahmen der Spheroid-Studie keine Informationen über den BRCA-Mutationsstatus der Teilnehmerinnen erfasst. Dies liegt jedoch darin begründet, dass gemäß der im Rekrutierungszeitraum der Spheroid-Studie gültigen S3-Leitlinie von 2013 die genetische Testung auf Mutationen der Brustkrebsgene noch nicht im klinischen Alltag etabliert war und in diesem Zeitraum auch in anderen klinischen Studien nur selten erhoben wurde (21) (261). Auch die Erfassung Therapie-bedingter Nebenwirkungen sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden nicht standardisiert erfasst.

5.3.3 Fazit

Bei inhaltlicher Betrachtung der Spheroid-Kollektivs kommt man wie in Tabelle 30 und den Kapiteln 5.2.1 bis 5.2.3 aufgeführt zu dem Ergebnis, dass dieses Studienkollektiv als repräsentativ einzuordnen ist. Nach weiterer kritischer Betrachtung lässt sich zudem feststellen, dass die Spheroid-Studie trotz geringer Defizite alle offiziellen Anforderungen an eine prospektive Kohortenstudie erfüllt und folglich eine hohe Studienqualität aufweist.

5.4 Kritische Analyse der Technologie des PDOC Sphäroidmodells mit Stärken und Limitationen

5.4.1 Stärken des PDOC Sphäroidmodells

Die Erfolgsrate beträgt über alle 169 Proben, welche unabhängig von der finalen Kollektivzugehörigkeit im Zentrallabor aufgearbeitet wurden, 97,0% (n=164/169). Bei diesen Patientinnen war sowohl die Erzeugung Patientinnen-spezifischer Sphäroide als auch der Erhalt von Ergebnissen der jeweiligen Ansprechraten auf die getesteten Wirkstoff (-kombinationen) erfolgreich.

Der statistisch ermittelte Grenzwert von 14,93% mRA, welcher aus den jeweiligen Ansprechraten auf die klinisch erhaltene Erstlinientherapie der 101 Studienpatientinnen und dem Endpunkt des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren generiert wurde, wurde in einem multivariaten COX-Regressionsmodell, welches auf klinisch-pathologische Faktoren adjustiert wurde, auf seine Assoziation mit dem 5-Jahres-OS, dem 5-Jahres-PFS sowie dem PFI untersucht (siehe Tabelle 14, 16 und 17). Für den primären Endpunkt des 5-Jahres-OS erzielte das Ergebnis der präklinischen Wirkstofftestung gemessen am statistisch identifizierten Grenzwert von 14,93% mRA nach dem Faktor des makroskopischen Tumorrests den zweitgrößten Stellenwert in der Überlebensvorhersage. Patientinnen, deren Sphäroide mit einer Restaktivität von $\leq 14,93\%$ gut auf die jeweils erhaltene klinische Erstlinientherapie ansprachen, wiesen ein signifikant längeres 5-Jahres-OS auf als jene, deren Mikrotumoren *in-vitro* mit metabolischen Restaktivitäten $>14,93\%$ weniger auf die Erstlinientherapie angesprochen haben. Somit wurde der prädiktive Stellenwert des PDOC Sphäroidmodells für den primären Endpunkt gezeigt. Zudem zeigte sich auch für beide sekundären Endpunkte des 5-Jahres-PFS und PFI eine unabhängige prädiktive Aussagekraft des Grenzwerts und er wurde nach dem makroskopischen Residualtumor sowie nach dem Stadium FIGO IV, welches in der Gegenüberstellung zu den Stadien FIGO II und III ebenso statistisch belastbar herangezogen werden kann, als drittstärkster Parameter zur unabhängigen Prädiktion des 5-Jahres-PFS und PFI identifiziert. Daneben ergab sich auch für Patientinnen, welche aus verschiedenen Gründen weniger als die Leitlinien-gerechte medikamentöse Erstlinientherapie erhalten haben, ein signifikant verkürztes 5-Jahres-OS, wohingegen für das 5-Jahres-PFS und das PFI kein signifikanter Überlebensunterschied im Vergleich zu Patientinnen mit Leitlinien-gerechter Erstlinientherapie gezeigt wurde. Da die Ergebnisse der präklinischen Testung der Erstlinientherapie im PDOC Sphäroidmodell die Wahrscheinlichkeit für gutes (mRA $\leq 14,93\%$) gegenüber eingeschränktem (mRA $>14,93\%$) Therapieansprechen gemessen an dem statistisch ermittelten Grenzwert in Höhe von 14,93% mRA verlässlich vorhersagen, handelt es sich somit um einen prädiktiven Biomarker.

Hinsichtlich der Testgüte in der korrekten Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren ergab sich für alle 99 der 101 untersuchten Patientinnen eine Sensitivität und PPW von jeweils 81,5% sowie eine Spezifität und NPW von jeweils 64,7%. Im Subkollektiv von Patientinnen mit makroskopischem Residu-

altumor sowie bei Patientinnen im Stadium FIGO IV ergab sich eine höhere Genauigkeit gemessen an den drei erstgenannten Parametern. Auch bei Patientinnen mit mindestens 66 Jahren waren die Werte für Sensitivität, PPW und NPW höher im Vergleich zur Gesamtgruppe, wobei es bei Patientinnen mit HGSOC und jenen, welche eine unmodifizierte Erstlinientherapie erhalten haben sogar zur Verbesserung aller vier genannten Testgüteparameter kam. Den ersten vier genannten Subkollektiven ist die per se eingeschränkte Überlebensprognose gemein. Speziell für diese Patientinnen ist eine hohe Verlässlichkeit in der korrekten Vorhersage des Überlebens relevant, was durch diese Analyse bestätigt werden konnte.

Das PDOC Sphäroidmodell gilt somit als prädiktives Instrument für das Therapieansprechen bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom. Von Hoffmann et al., einem Mitglied derselben Arbeitsgruppe, wurde auch bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom der prädiktive Stellenwert dieser Technologie bereits gezeigt (235). Aber auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der neoadjuvanten Situation konnte dies im Rahmen der SpheroNEO-Studie erfolgreich nachgewiesen werden (233). Ergebnisse zum Stellenwert des Sphäroidmodells bei PatientInnen mit kolorektalem, Magen- und Pankreaskarzinom befinden sich zum Zeitpunkt dieser Dissertation in der Auswertung. Dies zeigt die Anwendbarkeit dieser Technologie auf verschiedene Tumorentitäten, welche auch durch das universell gültige standardisierte Procedere vom Probeneingang bis zum abschließenden Laborergebnis sowie durch die Datenvalidierung durch verschiedene Mitarbeiter garantiert wird.

Im Vergleich zu anderen 3D-Modellen wie bspw. dem PDX oder Langzeit-kultivierten Organoiden besticht das PDOC Sphäroidmodell zudem durch den enormen Vorteil zeitlicher Effizienz, da lediglich sieben Tage zwischen dem Eingang des Gewebes im Zentrallabor und der Erstellung des Patientinnen-spezifischen Ansprechprofils auf die getesteten Therapeutika verstreichen (siehe Abbildung 1). Somit könnte das individuelle Testergebnis in der geplanten randomisierten Interventionsstudie fristgerecht zum interdisziplinären Tumorboard vorliegen.

Zudem war die Durchführung der untersuchten Technologie bei allen histologischen Subtypen innerhalb der EOC, welche in der Rekrutierungsphase allesamt mit eingeschlossen wurden, um die Heterogenität innerhalb epithelialen Ovarialkarzinome abzubilden, erfolgreich möglich.

Qualitätsmerkmale funktioneller Assays in der Präzisionsonkologie und deren Zutreffen auf das PDOC Sphäroidmodell

Wie 2023 in dem Reviewartikel von van Renterghem et al., welcher Ergebnisse und den Stellenwert verschiedener personalisierter funktioneller Assays bei verschiedenen Tumorentitäten beinhaltet, aufgeführt wurde, gibt es vier Charakteristika, welche von hoher Qualität eines solchen Modells zeugen (282). Neben einer ausreichend hohen Erfolgsrate der jeweiligen Technologie sollten Ergebnisse zudem nach einem zeitlich begrenzten Intervall vorliegen, um den Prozess der Therapiefindung nicht zu verzögern. Des Weiteren bedarf es eines strukturierten und standardisierten Vorgehens in der Durchführung des jeweiligen Assays, um reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen. Abschließend ist auch ein verlässlicher und validierter Grenzwert bei der Unterstützung einer klinischen Therapieentscheidung von großer Relevanz (282).

Im Rahmen der Spheroid-Studie wurden drei dieser vier konkreten Anforderungen erfüllt und belegen die hohe Qualität der untersuchten Technologie im Rahmen der personalisierten Diagnostik. Die Erfolgsrate des PDOC Sphäroidmodells gemessen an allen aufgearbeiteten Gewebeproben beträgt 97,0% (n=164/169). Aus ihnen konnten erfolgreich Patientinnen-spezifische Sphäroide generiert und in-vitro Ergebnisse mit individuellen Ansprechraten auf diverse Wirkstoffe erzielt werden. Zudem kam es bei keiner einzigen aufgearbeiteten Probe im Verlauf zu einer bakteriellen oder Pilz-bedingten Kontamination. Die Ergebnisse lagen innerhalb von lediglich sieben Tagen seit Probeneingang vor, was die zeitliche Effizienz dieser Technologie unterstreicht. In der geplanten Interventionsstudie lägen die individuellen Testergebnisse somit pünktlich zur Diskussion im interdisziplinären Tumorboard vor. Das standardisierte Procedere in der Abwicklung aller an dieser Technologie beteiligten Vorgänge, welches jährlich durch Audits des TÜV gemäß der ISO 9001 kontrolliert wird, ist bereits seit Jahren etabliert, was wie bereits aufgeführt auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom sowie jenen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom gezeigt wurde (234) (235).

Lediglich das letzte der vier Charakteristika, welches die Verwendung eines validierten Grenzwerts fordert, wird in der Spheroid-Studie nur teilweise erfüllt. Zwar konnte statistisch erfolgreich ein Grenzwert ermittelt werden, welcher schließlich auch in multivariaten Analysen auf seinen Stellenwert in der Überlebensvorhersage geprüft wurde. Jedoch ist dieser Grenzwert bisher noch an keinem weiteren Kollektiv mit Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom validiert worden. Dies gilt es im Rahmen

der geplanten Interventionsstudie mit Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom umzusetzen.

Diese kritische Betrachtung anhand des Schemas von van Renterghem et al. belegt somit die hohe Qualität des PDOC Sphäroidmodells beim primären Ovarialkarzinom.

5.4.2 Limitationen des PDOC Sphäroidmodells

Jedoch weist die Technologie des Sphäroidmodells auch Limitationen auf. So kann das Ansprechen auf den zugelassenen und seit Jahren etablierten Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab in-vitro nicht untersucht werden (21) (11) (57). Klinisch konnte allerdings nachgewiesen werden, dass zwar alle Patientinnen mit einer signifikanten Verlängerung des PFS durch die Gabe von Bevacizumab profitieren, wohingegen das OS nur für Patientinnen mit FIGO IV oder HGSOc verlängert werden konnte (10) (9). Dazu konsistent ergaben sich auch im Spheroid-Studienkollektiv wie in Tabelle 4, 6 und 8 sowie in den Abbildungen A 3 bis 5 dargelegt im Log-Rank-Test der univariaten Kaplan-Meier-Analyse für keinen der drei Endpunkte signifikante Ergebnisse, wohingegen im Breslow-Test signifikante Überlebensunterschiede festgestellt wurden. So wiesen Patientinnen, welche eine additive Gabe von Bevacizumab erfahren haben, im Vergleich zu Patientinnen ohne Bevacizumab etwa in der ersten Hälfte des Nachsorgezeitraums signifikant längere Intervalle für das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS und das PFI auf. Dabei ergab sich für Patientinnen mit gegenüber jenen ohne Bevacizumab-Gabe ein medianes 5-Jahres-OS von 42,4 Monaten gegenüber 26,4 Monaten (Breslow: $p=0,041^*$; Log-Rank: $p=0,294$), ein medianes 5-Jahres-PFS von 22,9 Monaten gegenüber 13,5 Monaten (Breslow: $p=0,028^*$; Log-Rank: $p=0,698$) sowie ein medianes PFI von 18,2 Monaten gegenüber 8,9 Monaten (Breslow: $p=0,024^*$; Log-Rank: $p=0,684$).

Auch der in-vitro Effekt weiterer antiangiogenetischer Substanzen wie Trebananib, Pazopanib und Nintedanib, welche im Rahmen von Phase III-Studien beim Ovarialkarzinom auf ihre Wirksamkeit geprüft werden, kann am PDOC Sphäroidmodell nicht untersucht werden. Gefäße sind ein essenzieller Bestandteil innerhalb der Tumorstruktur und sind maßgeblich an immunologischen Prozessen und der Verteilung von Metaboliten und antitumorösen Wirkstoffen beteiligt (283). Seit einigen Jah-

ren werden daher vermehrt Anstrengungen unternommen, im Rahmen des sogenannten tissue-engineering ein dreidimensionales angiogenetisches System in-vitro zu konstruieren (284). Diese sollen als eines der bereits in der Einleitung in Kapitel 1.2.2.2 dargelegten organ-on-a-chip-Modelle grundlegende Eigenschaften des imitierten Organs möglichst genau abbilden, um schließlich präklinische Wirkstofftestung von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen zu ermöglichen. Bisher unterscheiden sich jedoch die mechanischen, physiologischen und strukturellen Eigenschaften der Modelle zu sehr vom nativen Gewebe (285). Somit ist trotz zahlreicher Forschungsansätze bisher in keinem Modell und mit keinem Biomarker die individuelle Prädiktion des antiangiogenetischen Therapieeffekts bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom verlässlich möglich oder klinisch etabliert (78) (87) (88) (89) (90).

Neben der unmöglichen Abbildung des Gefäßsystems in-vitro wird im Sphäroidmodell zudem die ursprüngliche im zugrundeliegenden Primarius vorherrschende räumliche Anordnung aller in der Gewebeprobe enthaltenen Bestandteile durch die erforderliche mechanisch-enzymatische Aufarbeitung zerstört, wodurch der Aufbau des ursprünglichen Mikromilieus verloren geht. Dies wiederum ist bei in der Einleitung in Kapitel 1.2.2.2 bereits dargelegten sogenannten Explants nicht der Fall, da in diesem 3D-Modell alle zugrundeliegenden Tumorstrukturen erhalten bleiben (202) (203).

Des Weiteren wurden am PDOC Sphäroidmodell jeweils die Leitlinien-gerechte maximale Plasmakonzentrationen der Zytostatika getestet, weswegen der Effekt von Dosisreduktionen nicht erfasst werden konnte.

5.5 Gegenüberstellung des PDOC Sphäroidmodells mit publizierten 3D-Modellen beim primären Ovarialkarzinom

Nach Belegen der Repräsentativität des Spheroid-Kollektivs sowie der kritischen Qualitätsanalyse der Studie und der Technologie folgt nun die Gegenüberstellung mit weiteren Studien, welche anhand verschiedener funktioneller 3D-Modelle das Ansprechen (siehe Tabelle 31) und bereits in der Einleitung in den Kapiteln 1.2.2.2 und 1.2.5 kurz eingeführt wurden. Hierbei wurde sich auf publizierte prospektive Studien zum primären Ovarialkarzinom beschränkt.

Tabelle 31: Vergleich des PDOC Sphäroidmodells mit zwei weiteren in prospektiven Studien untersuchten 3D-Technologien beim primären Ovarialkarzinom hinsichtlich der Studiencharakteristika, der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen und der Ergebnisse

Legende zu Tabelle 31: F.A. = fehlende Angabe; HDRA = histoculture drug resistance assay; PDOC = patient-derived ovarian cancer; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; Mon. = Monat; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; CA-125 = Cancer-Antigen 125; CTX = Chemotherapie; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; LSK = Laparoskopie; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; SS = sensitiv auf Carboplatin und Paclitaxel; R = resistent gegen Carboplatin und/oder Paclitaxel; neoadj. = neoadjuvant; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; # = 11 Zytostatika: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Topotecan, Gemcitabin, Ifosfamid, Belotecan, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel, Paclitaxel

Parameter	PDOC Sphäroidmodell	HDRA (187) (Jung et al., 2013)	Sphäroidmodell (229) (Shuford et al., 2019)
Studienteilnehmerinnen	101	104	n=92 Behandlungs-naiv (davon: n=44 experimentelle und klinische Daten)
Rekrutierungszeitraum und -ort	01/2012 - 11/2016, Deutschland	2007 - 2012, Korea	11/2014 - 11/2018, USA
Studiendesign	prospektiv, diagnostisch, multizentrisch, non-interventionell	prospektiv, monozentrisch, non-interventionell	prospektiv, multizentrisch, non-interventionell
Follow Up (Median)	63,4 Monate (95%-KI: 62,7 - 64,1 Mon.)	26,0 Monate (Spannweite: 0 - 60 Mon.)	12 Monate (Spannweite: 0 - >20 Mon.)
Endpunkte der Korrelation des <i>in-vitro</i> Ansprechens	primär: 5-Jahres-OS sekundär: 5-Jahres-PFS, PFI	PFS, OS, CA-125	PFS, CA-125
Alter (Median)	66 Jahre	58 Jahre	F.A.
Histologischer Subtyp/Grading	serös (-papillär): 89,0% HGSOc: 82,7%	serös (-papillär): 87,5% HGSOc: F.A.	serös: 77,3% HGSOc: 70,5%
FIGO-Stadien	II: 5,0% III: 64,3% IV: 30,7%	III: 76,9% IV: 23,1%	I/II: 13,6% III: 59,7% IV: 11,0% F.A.: 15,7%
Makroskopischer Residualtumor	41,6%	F.A. zur Anzahl (je 1cm^3)	F.A.
Erstlinientherapie	100%: OP → adjuvante CTX	100%: OP → adjuvant C/P	-79,6% (n=35/44): primäre OP → adjuvante CTX -20,4% (n=9/44): LSK-Biopsie → Ansprechen in neoadj. Situation (C/P)
Getestete Substanzen	11 Zytostatika	11 Zytostatika (#)	5 Zytostatika, Olaparib
Ausleseverfahren	ATP-Assay	MTT-Assay	ATP-Assay
Therapiedauer	72 Stunden	76 Stunden	72 Stunden
Gesamter Zeitaufwand zwischen Probeneingang und Ergebnis	7 Tage	F.A.	7 Tage
Überlebenszeitanalyse	multivariat	univariat	univariat
Progressrate	5-Jahres-Progressrate: 81,2%	<u>gesamt: 53,8%:</u> - SS: 29,2%, - R: 71,4% (signifikant)	F.A.
Endpunkt PFS/(PFI)	5-Jahres-PFS, Median: 20,7 Mon. PFI, Median: 15,8 Mon.	<u>PFS:</u> - SS: 34,0 Mon., - R: 16,0 Mon. (signifikant) am Ende des Beobachtungszeitraums: 87,5%	<u>PFS:</u> - Responder: >20 Mon., - Non-Responder: 9 Mon. (signifikant)
Überlebensrate	nach 5 Jahren: 34,3%	bei geringer Fallzahl nicht ermittelt	F.A.
Endpunkt OS	5-Jahres-OS, Median: 38,1 Mon.	bei geringer Fallzahl nicht ermittelt	F.A.
Testgüte	<u>prim. Endpunkt</u> (tumorbedingter Tod):	F.A.	<u>für Platin-Sensitivität</u> (adjuvant):

	siehe Tab. 16+17: Sens., PPW: 81,5% Spez., NPW: 64,7% Treffsicherheit: 75,8% <u>sek. Endpunkt (Progress):</u> siehe Tab. A 21+22		Sens.: 87% Spez.: 100% sog. accuracy: 88,6%
Erfolgsrate der Technologie	97,0%	F.A.	90,2%

Die von der koreanischen Arbeitsgruppe um Jung et al. beschriebene Technologie besteht im HDRA, dessen Ergebnisse zur Einteilung der Patientinnen in sensitiv auf sowohl Carboplatin und Paclitaxel (SS) oder in resistent (R) gegen eine oder beide getesteten Substanzen führte (187). Dabei konnte für die als sensitiv gegenüber den als resistent klassifizierten Patientinnen ein signifikant verlängertes PFS sowie eine signifikant geringere Progressrate detektiert werden. Der im Median 26 Monate umfassende Nachsorgezeitraum ermöglichte keine Aussagen zum OS in dieser Studie. Bezüglich der Erfolgsrate der Technologie sowie der Testgüte werden im Rahmen dieser Studie keine exakten Angaben getroffen, sondern es wird auf ältere Ergebnisse des HDRA sowie auf jene anderer Tumorentitäten verwiesen. Wie bereits in der Einleitung im Kapitel 1.2.2.2 dargelegt wurde, wurden diese Ergebnisse jedoch 2021 von einer ebenfalls koreanischen Arbeitsgruppe in einer retrospektiven Analyse erneut betrachtet. Hierbei konnte die von Jung et al. gezeigte Vorhersagbarkeit von Platin-Sensitivität nicht bestätigt werden, weswegen diese 3D-Technologie beim primären Ovarialkarzinom weiterhin kritisch zu betrachten ist (188).

Der zweiten prospektiven Vergleichsstudie von Shuford et al. aus 2019 liegt ebenfalls ein 3D-Sphäroidmodell zugrunde. Diese beinhaltet jedoch keine Nachsorgegedanken hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens oder dem Gesamtüberleben, da der Nachsorgezeitraum von im Median ca. zwölf Monaten zu kurz für diese Aussagen war (229) (99) (16). Auch diese Arbeitsgruppe behandelte nach der Sphäroidformation die Mikrotumoren für 72 Stunden mit verschiedenen Substanzen und nutzte schließlich einen ATP-basierten Assay als Ausleseverfahren. Neben den auch in der Spheroid-Studie sowie bei Jung et al. untersuchten Tumorproben, welche im Rahmen der primären Operation gewonnen wurden und somit das Ansprechen in der adjuvanten Situation bewerteten, wurde bei einem Fünftel dieses Studienkollektivs (n=9/44) das Gewebe im Rahmen einer laparoskopischen Biopsie entnommen und folglich das Ansprechen im neoadjuvanten Setting untersucht (187). Mit Fokus auf die Patientinnen in der adjuvanten Therapiesituation ergab sich ein signifikant län-

geres PFS für jene, welche in-vitro ein Ansprechen auf die jeweilige Erstlinientherapie gezeigt haben gegenüber jenen, welche schlechte Ansprechraten am Sphäroidmodell ergaben.

Im Vergleich zur Spheroid-Studie mangelt es den beiden anderen Studien an einem ausreichend langen Nachsorgezeitraum. Ebenso wurden einige grundlegende klinisch-pathologischen Parameter der eingeschlossenen Patientinnen wie das Alter sowie Informationen über den Anteil von Patientinnen mit HGSOE und makroskopischem Residualtumor nicht ausreichend transparent oder detailliert beschrieben. Des Weiteren erfolgte die Überlebenszeitanalyse sowohl bei Jung et al. als auch bei Shuford et al. im univariaten Kaplan-Meier-Modell (187) (229). Dem gegenüber ergab sich in der multivariaten Überlebenszeitanalyse im COX-Regressionsmodell für das PDOC Sphäroidmodell der Spheroid-Studie ein jeweils von anderen klinisch-pathologischen Faktoren unabhängiger signifikanter Zusammenhang mit dem primären Endpunkt des 5-Jahres-OS und den beiden sekundären Endpunkten des 5-Jahres-PFS und des PFI.

Die Testgüte weist bei Shuford et al. ebenso wie in der Spheroid-Studie genaue Angaben inklusive 95%-Konfidenzintervallen auf, wobei die Ergebnisse insgesamt eine etwas höhere Testgüte berichten als diese, welche beim PDOC Sphäroidmodell berechnet wurde (187) (229). Hervorzuheben ist die hohe Erfolgsrate beim PDOC Sphäroidmodell, da in 97,0% bei Erhalt von Gewebeproben auch erfolgreich individuelle Ergebnisse erzielt wurden. Auch beim Sphäroidmodell in der Arbeitsgruppe um Shuford et al. lag mit 90,2% eine zufriedenstellende Erfolgsrate vor (229). Anhand dieser Gegenüberstellung zeigt sich somit, dass neben der Spheroid-Studie auch in anderen Studien ermutigende Ergebnisse, welche den prädiktiven Stellenwert von funktionellen 3D-Modellen beim primären Ovarialkarzinom untermauern, erzielt wurden.

Betrachtet man diese beiden Studien anhand des zuvor in Kapitel 5.4.1 vorgestellten Schemas von van Renterghem et al. zur kritischen Bewertung funktioneller Assays in der personalisierten Medizin, besticht das vorgestellte Sphäroidmodell um Shuford et al. ebenso durch das kurze Zeitintervall von sieben Tagen bis zum Vorliegen von Ergebnissen sowie die Erfolgsrate der Technologie von 90,2% (282) (229). Auch alle Prozesse bei Shuford et al. waren standardisiert. Analog zum in dieser Arbeit behandelten PDOC Sphäroidmodell wurden auch die Ergebnisse von Shuford et al. noch nicht an einem anderen als dem dargelegten Kollektiv validiert.

In der Arbeit von Jung et al. fehlen sowohl genaue Angaben zum Zeitaufwand des HDRA, als auch zur Erfolgsrate dieser Technologie (187). Dies gilt auch für Informationen zum standardisierten Prozedere. Da die Technologie des HDRA jedoch bei diversen Tumorentitäten wie dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom oder dem kolorektalen Karzinom angewendet wird, ist hierbei jeweils von standardisierten Abläufen auszugehen (286) (287). Vor dem Hintergrund der 2021 veröffentlichten Ergebnisse einer retrospektiven Analyse dieser Arbeit, welche die von Jung et al. dargelegte Prädiktion von Platin-Sensitivität nicht bestätigen konnte, bleibt auch der Aspekt der Validierung dieser Ergebnisse fragwürdig (188).

Nachdem nun ausführlich auf zwei publizierte prospektive Studien zu 3D-Modellen beim primären Ovariakarzinom eingegangen wurde, folgt nun in Tabelle 32 eine weitere Gegenüberstellung mit retrospektiven Analysen zu den 3D-Modellen des Organoids und Explants.

Tabelle 32: Vergleich des PDOC Sphäroidmodells mit weiteren 3D-Technologien beim primären Ovariakarzinom hinsichtlich der Studiencharakteristika, der Verteilung klinisch-pathologischer Basisvariablen und der Ergebnisse

Legende zu Tabelle 32: F.A. = fehlende Angabe; n = Anzahl von Patientinnen; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; G = Gemcitabin; V = Vinorelbin; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan; Cyclo = Cyclophosphamid; Cis = Cisplatin; Doce = Docetaxel; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; CA-125 = Cancer-Antigen 125; AUC = area under the curve; * = beispielhafte Zytostatika innerhalb der 1135 Wirkstoffe mit Übereinstimmung zur Spheroid-Studie: Carboplatin, Cisplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan, Doxorubicin, Cyclophosphamid

Parameter	Organoid (288) (de Witte et al., 2020)	Organoid (289) (Ito et al., 2023)	Explant (290) (Mendes et al., 2022)
Studienteilnehmerinnen	23	61	9
Rekrutierungszeitraum und -ort	01/2016 - 09/2019, Niederlande	F.A., Japan	2018 - 2020, Portugal
Studiendesign	retrospektiv, zwei Zentren, non-interventionell	retrospektiv, zwei Zentren, non-interventionell	retrospektiv, monozentrisch, non-interventionell
Follow Up	17 Monate	>4 Jahre	10 Monate
Endpunkte der Korrelation des in-vitro Ansprechens	Nachsorgestatus nach 6 bzw. 17 Monaten bei n=5/23	RECIST, PFS, OS bei n=42/61	Nachsorgestatus nach 10 Mon. bei n=9/9
Alter (Median)	69 Jahre	F.A.	62 Jahre
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOc: 100,0%	50,8% serös Grading: F.A.	HGSOc: 88,9%
FIGO-Stadien	IIIC: 20,0% IV: 80,0%	IA-C: 34,4% IIA-B: 8,2% IIIA-C: 41,0% IV: 16,4%	IIIB: 11,1% IIIC: 88,9%
Makroskopischer Residualtumor	bei 100,0% Intervall-OP: - 40,0%: kein mRT - 60,0%: mRT <1cm	F.A.	F.A.
Erstlinientherapie	100,0% neoadjuvant C/P	77,1% adj. C/P/(B) 22,9% weitere Therapien	100% C/P: - 66,7% adjuvant - 33,3% neoadjuvant
Getestete Substanzen	3 Zytostatika: C, P, C/P, G 12 zielgerichtete Substanzen	1135 FDA-zugelassene Wirkstoffe (*)	C, P, C/P
Ausleseverfahren	ATP-Assay	ATP-Assay	LDH-Assay

Therapiedauer	5 Tage	7 Tage	Monotherapie: 7 Tage Kombi-Therapie: 14 Tage
Zeitaufwand der Technologie	20 Tage	F.A.	F.A.
Lebensdauer des Modells	F.A.	F.A.	21 Tage
Überlebenszeitanalyse	deskriptiv <u>nach 6 Mon.:</u>	univariat	deskriptiv <u>nach 10 Monaten:</u>
Endpunkt PFS/ Progressrate	- 60,0%: kein Progress - 40,0%: Progress	keine signifikante Korrelation zwischen <i>in-vitro</i> Ansprechen und PFS	- 55,6%: Progress, nicht verstorben
Endpunkt OS/ Überlebensrate	<u>nach 17 Mon.:</u> 80,0%: nicht verstorben 20,0%: verstorben	keine signifikante Korrelation zwischen <i>in-vitro</i> Ansprechen und OS	- 33,3%: kein Progress - 11,1%: Progress, verstorben
Testgüte	F.A.	F.A.	10 Metaboliten: 88% Treffsicherheit (AUC = 0,980) 20 Metaboliten: 90% Treffsicherheit (AUC = 0,980)
Erfolgsrate der Technologie	F.A.	Organoidbildung: 100,0% <i>in-vitro</i> Testung: 84,0%	F.A.

Neben den beiden 3D-Modellen des HDRA und des Sphäroidmodells wird derzeit in zahlreichen laufenden Studien das Potential weiterer 3D-Modelle, welche in der Einleitung bereits dargelegt wurden, im Kontext der personalisierten Diagnostik beim primären Ovarialkarzinom untersucht (190) (291) (192) (292) (205) (293). Bisher mangelt es dabei jedoch an prospektiven Studien, weswegen im Folgenden und wie in Tabelle 32 aufgeführt einige Ergebnisse retrospektiver, klein angelegter Studien dargelegt werden. Im Folgenden werden die beiden Studien zum Organoid von de Witte et al. und Ito et al. sowie die Studie von Mendes et al. zu Explants vorgestellt (289) (288) (290).

Von de Witte et al. wurden insgesamt 36 PDO von 23 Patientinnen analysiert, zu welchen jeweils auch genomische Charakteristika der WGS-Sequenzierung bekannt waren (288). Allerdings waren nur bei fünf Patientinnen und deren insgesamt sieben Organoiden Informationen zum klinischen Verlauf mit Angaben zu PFS und OS gegeben, welche allesamt neoadjuvant mit Carboplatin/Paclitaxel therapiert wurden und somit eine Intervall-OP erhielten. Nur auf diese fünf Patientinnen wird im Folgenden näher sowie in Tabelle 32 eingegangen. Eine statistische Korrelation war zwar hinsichtlich der Überlebenszeiten nicht möglich, jedoch ließ sich zwischen dem *in-vitro* Ansprechen an den Organoiden und dem klinischen Ansprechen gemessen an RECIST-Kriterien, dem Wert von CA-125 nach der Erstlinientherapie sowie dem Ergebnis einer histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe der Intervall-OP eine signifikante Korrelation feststellen. Bezogen auf alle 23 in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte durch die Testung verschiedener Zytostatika und zielgerichteter Therapien für 22 Patientinnen auf mindestens eine Substanz (-kombination) gutes *in-vitro* Ansprechen detektiert werden. Dieser Studie mangelt es

hingegen auch an einem ausreichend langen Nachsorgezeitraum sowie an einer ausreichend hohen Fallzahl von Patientinnen mit Informationen zum jeweiligen klinischen Verlauf.

Bei Ito et al. wurden von 61 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom aus Tumor- oder Aszitesproben mit einer Erfolgsrate von 100,0% Organoide generiert, wobei die in-vitro Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel in 84,0% der 50 Patientinnen, bei denen zudem auch Informationen zum klinischen Verlauf verfügbar waren, erfolgreich war (289). Schließlich wurde das in-vitro Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel u.a. auf eine Korrelation mit dem Überleben der Patientinnen untersucht, wobei für den etwa vier Jahre umfassenden Nachsorgezeitraum weder für das PFS noch für das OS ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Ansprechrate am Organoid und dem klinischen Verlauf nachgewiesen werden konnte (289).

Mendes et al. analysierten neun Patientinnen daraufhin, ob mittels durch in-vitro Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel frei gewordene Metaboliten das Ansprechen auf diese Behandlung an PDE quantifiziert und vorhergesagt werden kann (290). Die Teilnehmerinnen wurden entweder adjuvant oder neoadjuvant mit Carboplatin/Paclitaxel therapiert, wobei Informationen über einen Progress oder tumorbedingtes Versterben bereits nach zehn Monaten erhoben wurden. Anhand der kombinierten Betrachtung von zehn bis 20 Bestandteilen des Metaboloms war es mit einer Treffsicherheit von 88% bis 90% möglich, zwischen Patientinnen mit gutem gegenüber jenen mit eingeschränktem Ansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel zu differenzieren. Allerdings gilt es, auch diese Ergebnisse in einer größer angelegten Studie zu validieren.

Beide Modelle, sowohl das Organoid als auch das Explant, sind - wie bereits in der Einleitung im Kapitel 1.2.2.2 ausführlich dargelegt wurde - in der Lage, die molekularen Eigenschaften sowie die Heterogenität des Primärtumors in ihrer dreidimensionalen Struktur abzubilden (290) (288) (289). Das große Potential dieser Modelle anhand der aufgeführten Ergebnisse gilt es somit in prospektiven Studien mit höherer Fallzahl und ausführlichen Angaben zum klinischen Verlauf weiter zu untersuchen.

Trotz zahlreicher derzeit laufender, überwiegend experimenteller Studien mit geringen Fallzahlen zu verschiedenen 3D-Technologien beim primären Ovarialkarzinom mangelt es insgesamt noch an finalen Ergebnissen prospektiver Studien, welche mit ausreichend hoher Patientinnenzahl den Einfluss des jeweiligen Modells in der Vor-

hersage des klinischen Verlaufs hinsichtlich dem Überleben oder klinischen Ansprechraten untersuchen (294). Derzeit befinden sich einige Studien in der Rekrutierung oder Auswertung wie die 3D-PREDICT-Studie, deren Ergebnisse ab Juni 2024 zu erwarten sind. Sie ist als prospektive, non-interventionelle Beobachtungsstudie angelegt und untersucht an individuell generierten Sphäroiden das Therapieansprechen an Ovarialkarzinomen und Gliomen (NCT03561207 (295)). Auch Organoiden werden derzeit in einigen laufenden prospektiven Studien zum primären Ovarialkarzinom auf ihren Stellenwert in der personalisierten Medizin untersucht, wobei die im Voraus berechneten Fallzahlen in den drei allesamt chinesischen Studien zwischen 30 und 64 Patientinnen liegen (NCT04768270 (296); NCT05175326 (297); NCT05290961 (298)). So werden bei ihnen jeweils Organoiden aus Gewebe der primären Tumoroperation oder dem Intervalleingriff generiert und schließlich mittels NGS und immunhistochemischen Untersuchungen charakterisiert und auf Übereinstimmung mit dem zugrundeliegenden Primarius geprüft. Schließlich erfolgt die Korrelation zwischen dem Ansprechen auf Chemotherapeutika und zielgerichtete Substanzen in-vitro mit dem klinischen Ansprechen.

Daneben wird in der für 248 Patientinnen in UK angelegten Phase-II-Studie CURESPONSE, deren erste Ergebnisse im Laufe des Jahres 2024 erwartet werden, an individuellen ex-vivo Organ-Kulturen das Vermögen der Vorhersage des Therapieansprechens untersucht (NCT04599608 (299)). Somit bleibt abzuwarten, ob mit diesen mannigfaltigen dreidimensionalen Ansätzen ein weiterer und manifester Fortschritt in der personalisierten Diagnostik und Therapie beim primären Ovarialkarzinom erzielt werden kann.

Abschließend kann nach geschilderten Analysen in den Kapiteln 5.2 bis einschließlich 5.5 das PDOC Sphäroidmodell, welches im Rahmen der qualitativ hochwertigen Spheroid-Studie untersucht wurde, als aussagekräftige und potente Technologie betrachtet werden und besticht im Vergleich zu den aufgeführten Studien und Ansätzen durch seine fundierten und vielversprechenden Ergebnisse sowie die transparente und bereits etablierte Methodik.

Somit liegt laut derzeitigem Informationsstand bisher keine randomisierte Studie vor, welche den Stellenwert dreidimensionaler funktioneller Modelle im Kontext der personalisierten Medizin beim primären Ovarialkarzinom untersucht.

5.6 Klinischer Kontext medikamentöser Therapien und Behandlungsempfehlungen basierend auf den Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells

5.6.1 Therapieinkohärenzen im Rahmen der Erstlinie

Wie in der multivariaten COX-Regressionsanalyse, welche auf aussagekräftige klinisch-pathologische Parameter sowie den statistisch identifizierten Grenzwert des PDOC Sphäroidmodells in Höhe von 14,93% mRA adjustiert wurde (siehe Tabelle 14), gezeigt werden konnte, wiesen Patientinnen, welche aus verschiedenen Gründen weniger als die vollumfängliche in den deutschen S3-Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie erhalten haben, ein signifikant kürzeres 5-Jahres-OS auf als jene, bei denen keinerlei Therapiemodifikationen nötig waren. Bereits in der Einleitung in Kapitel 1.1.2.5 sowie in dem vorausgehenden Kapitel 5.2.2 der Diskussion wurde die retrospektive Analyse der TU München mit 192 Patientinnen thematisiert, bei der der Anteil an Patientinnen mit einer oder mehreren Modifikationen der Erstlinientherapie bei 44,8% lag (64). Im Spheroid-Kollektiv erhielten insgesamt 37,6% nicht die vollumfängliche Behandlung. Betrachtet man jene 38 Patientinnen genauer, so waren diese wie in der Korrelationsmatrix im Anhang in Tabelle A 7 aufgeführt signifikant häufiger 66 Jahre oder älter ($p=0,001^*$). Auch waren es signifikant häufiger Patientinnen mit HGSOE als jene mit G1/2 oder nicht serös (-papillärem) Subtyp ($p=0,012^*$) sowie jene, welche nicht radikal operiert werden konnten und somit nur eine Operation geringeren Ausmaßes erhalten haben ($p=0,041^*$). 15 der 38 Patientinnen erfuhren zwei oder drei Modifikationen und verstarben wie in der univariaten Analyse gezeigt hoch signifikant schneller als jene, bei denen nur eine Modifikation vorgenommen wurde (Breslow, Log-Rank: $p<0,001^*$; siehe Tabelle 4).

Wie in Tabelle 2 aufgelistet ist war mit 65,8% ($n=25/38$) die häufigste vorgenommene Therapiemodifikation eine Verminderung der Dosis. Davon wurden mit 44,0% ($n=11/25$) am häufigsten beide Substanzen der Kombinationstherapie reduziert, gefolgt von singulären Dosisverringernungen von Paclitaxel in 28,0% ($n=7/25$) und Carboplatin in 24,0% ($n=6/25$) der Fälle. Der Zusammenhang zwischen Überleben und Dosisverringernung unabhängig von deren Ausmaß ergab für das 5-Jahres-OS gegenüber dem 5-Jahres-PFS und PFI ein (grenzwertig) signifikantes Ergebnis (5-Jahres-OS: Breslow: $p=0,048^*$, Log-Rank: $p=0,092$; siehe Tabelle 4, 6 und 8). Davon abzugrenzen ist die multivariate Analyse, in der nicht nur der Einfluss einer Dosismodifikation auf das 5-Jahres-OS sowie beide sekundäre Endpunkte untersucht

wurde, sondern alle Patientinnen betrachtet wurden, welche weniger als die Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie erhalten haben (siehe Tabelle 5 und 15). Dies beinhaltet mehrere Modifikationen neben der Dosisreduktion. Sofern es bei Carboplatin und/oder Paclitaxel zu einer Dosisreduktion kam, wurde jeweils mit 52,9% (n=9/17) und 77,8% (n=14/18) am häufigsten nur 75% der empfohlenen Chemo-Dosierung verabreicht.

Am zweithäufigsten kam es in 29,0% (n=11/38) der Fälle zu einer Therapiemodifikation in Form einer Verringerung der Zyklusanzahl, wobei dies die einzige aller vorgenommenen Modifikationen ist, welche in der univariaten Analyse sowohl für das 5-Jahres-OS, als auch für das 5-Jahres-PFS und PFI hoch signifikante Werte ergab (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$; siehe Tabelle 4, 6 und 8). So rezidierten und verstarben jene, welche einen bis drei Zyklen ihrer Erstlinientherapie erhalten haben, hoch signifikant schneller als jene, welche mindestens vier Behandlungszyklen absolvierten.

Neben der Modifikation von Dosierung und Zyklusanzahl waren in insgesamt acht Fällen auch der Wechsel oder das Absetzen einer Substanz vorgenommene Therapieanpassungen. In jedem der acht Fälle handelte es sich bei der betroffenen Substanz um Paclitaxel. Auch eine in neun Fällen nur aus Carboplatin bestehende Erstlinientherapie oder der zeitliche Aufschub eines oder mehrerer Zyklen im Sinne einer Intervallspreizung bei einer Patientin waren vorgenommene Modifikationen der Primärtherapie.

Insgesamt waren in der Spheroid-Studie die drei häufigsten Gründe für eine Abweichung von der Leitlinienempfehlung eine generelle Verschlechterung des Zustands der Patientinnen, Taxan-bedingte Polyneuropathie sowie hämatotoxische Nebenwirkungen. Das Ergebnis, dass bereits ab vier absolvierten Chemo-Zyklen ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für das 5-Jahres-OS, als auch für das 5-Jahres-PFS und das PFI besteht (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$) könnte einen grundlegenden Pfeiler im Therapiemanagement von Patientinnen darstellen und diese somit motivieren, trotz Behandlungs-bedingter Nebenwirkungen zumindest vier Zyklen durchzuhalten, um ihre Überlebenschance zu steigern.

Vor diesem Hintergrund gilt es schließlich, effektive Therapieoptionen neben Carboplatin/Paclitaxel mittels Testung am PDOC Sphäroidmodell zu identifizieren und diese auch im Hinblick auf die Verträglichkeit der Therapie gemäß des zu erwartenden Nebenwirkungsprofils für die individuelle Patientin auszuwählen.

5.6.2 Auswirkungen systemischer Therapien auf die Lebensqualität der Patientinnen

Aufgrund der sich häufig bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelnden Chemo-Resistenz kommt es zu konsekutivem Fortschreiten der Erkrankung in Form von Progressen (15) (300). Bei Auftreten eines Progresses findet die konsekutive Therapie lediglich palliative Anwendung und bei den meisten Patientinnen kommt es zu wiederholten Rezidiven oder unkontrollierbarem Progress, was auch für das SpherID-Kollektiv bestätigt werden konnte und bereits im Kapitel 4.2.1.2 dargelegt wurde (301) (302) (303). Hierbei mangelt es jedoch jenseits der Zweitlinientherapie an ausführlichen Berichten über die Auswirkungen auf das Überleben und somit auch an konkreten Behandlungsempfehlungen des zweiten und weiterer Rezidive (15) (304) (21) (11). Dies zeigte sich auch in der stark ausgeprägten Heterogenität der Drittlinien- und darauffolgenden Therapien im SpherID-Kollektiv, da konkrete Handlungsempfehlungen in den S3-Leitlinien für die behandelnden Ärzte fehlen (siehe Abbildung 5 A).

In weiterführenden univariaten Analysen, welche den Stellenwert der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie nur bei den jeweils rezidierten Patientinnen untersuchten, ergab sich im SpherID-Kollektiv Folgendes: nur durch den Erhalt einer medikamentösen Zweitlinientherapie, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen und eventuellen Modifikationen, konnte für diese 65 Patientinnen beim ersten Rezidiv ein hoch signifikanter Überlebensvorteil im 5-Jahres-OS jenen 17 Patientinnen gegenüber festgestellt werden, welche keine Zweitlinie erhalten haben (Breslow, Log-Rank: $p < 0,001^*$).

Wie bereits dargelegt existieren in den deutschen S3-Leitlinien zwischen 2013 und 2022 keine Handlungsanweisungen zur Therapie von Rezidiven jenseits der Zweitlinie (21) (11). Dies begründet die enorme Heterogenität der Rezidivbehandlungen jenseits des ersten Rezidivs (siehe Abbildung 5 A). In der univariaten Überlebenszeitanalyse wiesen entgegen des gezeigten Überlebensvorteils durch eine Zweitlinientherapie jene 35 bzw. 13 Patientinnen mit einer Dritt- oder Viertlinientherapie kein signifikant längeres 5-Jahres-OS auf als jene zehn bzw. fünf Patientinnen ohne diese Rezidivbehandlungen (Drittlinie: Breslow $p = 0,306$, Log-Rank $p = 0,639$; Viertlinie: Breslow $p = 0,847$, Log-Rank $p = 0,909$). Dies unterstreicht, dass der Nutzen medikamentöser Therapien speziell in der Erst- und Zweitlinie besteht und zumindest

im Spheroid-Kollektiv für weitere Therapien kein additiver Überlebensvorteil nachgewiesen konnte. Somit gilt es primär, bereits bei Erstdiagnose die effektivste Therapie zu wählen und somit die Rezidiv-freie Zeit und dadurch gegebenenfalls auch das Gesamtüberleben dieser Patientinnen zu verlängern. Jedoch auch in der ersten und weiteren Rezidivsituationen sollten individuelle Wirkstofftestungen am PDOC Sphäroidmodell durchgeführt werden, um auch bei Tumorprogressen jeweils die Wirkstoffe mit der größten Tumorchemmung zu verabreichen.

Neben dem Einfluss der Rezidivtherapien auf das Überleben der Betroffenen spielen auch die klinische Verträglichkeit und Patientenwünsche eine große Rolle in der individuellen Therapiefindung. Als Maß hierfür werden gemäß der FDA direkt von Patienten berichtete sogenannte PROs (patient-reported outcomes) angesehen, welche Symptome, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder erfolgten Therapien stehen, und körperliche oder geistige Verfassungen umfassen, betrachtet, und lassen somit einen mehrdimensionalen Blick auf die Lebensqualität der Patientinnen zu (305) (306). So sind in der Phase der operativen und medikamentösen Erstlinientherapie Beschwerden in Form von Haarausfall, Fatigue, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Parästhesien, veränderter Geschmackswahrnehmung, Obstipation, Appetitverlust und sexueller Funktionsstörungen die vordergründigen Symptome (305) (307) (308). Konkrete Nebenwirkungen der Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel sowie der verwandten Substanzen Cisplatin und Docetaxel werden im Kapitel 5.6.4.4 dargelegt. Die Ziele der zuvor bereits genannten palliativen Chemotherapie sind die Verzögerung des Erkrankungsprogresses, die Minderung der Erkrankungs-bedingten Symptomatik, die Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens bei zugleich angestrebter moderater Toxizität der Therapien (305). Der Effekt der palliativen Behandlung wurde bisher jedoch nur selten und häufig wenig fundiert im klinischen Alltag oder im Rahmen klinischer Studien erfasst (305) (309). Angesichts dessen erfasste die sogenannte Symptom Benefit Study der Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) die Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen, welche sich bereits drei oder mehr Rezidivtherapien unterzogen haben. So berichtete mehr als die Hälfte des GCIG-Kollektivs von moderaten bis schweren Bauchschmerzen und Symptomen psychischer Natur, wobei sich nur bei ca. 15% eine Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen der jeweiligen Chemotherapie einstellte (305) (310).

Neben diesem Ergebnis, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen mit palliativen Chemotherapien in Form einer Verbesserung der Lebensqualität profitiert, wurde

zuvor bereits für das Spheroid-Kollektiv dargelegt, dass auch für das Überleben durch eine Dritt- oder Viertlinientherapie kein Vorteil erzielt werden konnte. Da bei insgesamt 48 der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen Treosulfan als diejenigen Substanz identifiziert wurde, welche als vergleichbar wirksame therapeutische Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel gilt (siehe Tabelle 20), wäre auch in der Rezidivsituation ein positiver Einfluss auf das Überleben durch diesen Wirkstoff denkbar. Von Hoffmann et al. konnte dies 2022 im PDOC Sphäroidmodell für 22 von 30 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom bereits nachgewiesen werden (235).

Die dargelegten Ergebnisse verdeutlichen den zu erwartenden infausten klinischen Verlauf und die massive Beeinträchtigung der Patientinnen sobald sie einmal einen Progress erlitten haben und untermauert somit die These über die dringende Notwendigkeit, ihnen von Beginn an die effektivste und zugleich individuell mutmaßlich am besten verträgliche Therapieoption zukommen lassen zu müssen, um den ersten und somit auch eventuelle weitere Progresse hinauszuzögern und dadurch gegebenenfalls auch ihr Gesamtüberleben zu verlängern (303).

5.6.3 Auswirkungen des TSIC auf das Überleben der Studienpatientinnen

Es wurde in univariaten Überlebenszeitanalysen für alle drei Endpunkte auch der Stellenwert des zeitlichen Intervalls zwischen der Tumoroperation und dem Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie (=TSIC) untersucht (siehe Tabelle 4, 6 und 8). Hierbei ergab sich im Vergleich von Patientinnen mit einem TSIC von maximal 36 Tagen, was dem Median entspricht, gegenüber jenen mit längerem TSIC weder für das 5-Jahres-OS, noch für das 5-Jahres-PFS oder PFI ein signifikantes Ergebnis. Eine übergreifende und weiterführende Auswertung der Studien AGO-OVAR-3, -5 und -7, welche bereits zur Prüfung auf Repräsentativität hinsichtlich des Überlebens und des klinischen Verlaufs der Spheroid-Patientinnen herangezogen wurde (siehe Kapitel 5.2.3), ergab wie von Mahner et al. dargelegt ein medianes TSIC von lediglich 19 Tagen (311). Ein mehr als 19 Tage umfassendes TSIC ergab bei Patientinnen ohne Residualtumor ein signifikant kürzeres OS, wobei es bei jenen mit Residualtumor ein signifikant längeres PFS zur Folge hatte.

Wendet man diesen 19 Tage betragenden Grenzwert zur Differenzierung zwischen kürzerem und längerem TSIC am Spheroid-Kollektiv an, so ergibt sich für diese

sechs Patientinnen unabhängig von makroskopischem Tumorrest für alle drei Endpunkte ein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test, wobei das Überleben jeweils bei den sechs Patientinnen mit maximal 19 Tage betragendem TSIC kürzer war (5-Jahres-OS: $p=0,004^*$; 5-Jahres-PFS: $p=0,033^*$; PFI: $p=0,044^*$). Dies zeigt, dass auch der Zeitpunkt der medikamentösen Erstlinientherapie signifikant mit dem Überleben der Betroffenen assoziiert ist und im Therapiemanagement berücksichtigt werden sollte.

5.6.4 Therapieempfehlungen anhand von Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells

Im Kapitel 4.4.2 des Ergebnisteils wurden anhand Abbildung 16 die Ergebnisse der *in-vitro* Testung für 101 Studienpatientinnen dargelegt. Dabei ist es basierend auf den Ergebnissen aller getesteten Wirkstoff (-kombinationen) möglich, 89 Chemosensitive von zwölf Chemo-resistenten Patientinnen zu differenzieren. Es erfolgte die Abgrenzung zwischen besser wirksamen, äquieffektiven Therapieoptionen und zusätzlichen Alternativen jeweils in Relation zur in den S3-Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel (siehe Abbildung 12 und 14). Es gilt zum Einen, die maximal effiziente Chemotherapie zu wählen. Zum Anderen spielt jedoch auch die individuelle Verträglichkeit der gewählten Behandlung vor dem Hintergrund der zu erwartenden Nebenwirkungen eine große Rolle in der Substanzauswahl. Je nach Ausmaß des Ansprechens auf Carboplatin/Paclitaxel ist eines der beiden genannten Ziele vordergründig: wurde für Carboplatin/Paclitaxel kein hohes Ansprechen und somit eine $mRA > 14,93\%$ nachgewiesen, so gilt es hierbei v.a. besser wirksame Therapien zu finden, um die Überlebensprognose der Patientin zu verbessern. Aufgrund der sich unterscheidenden Nebenwirkungsspektren bestünde in den jeweils identifizierten Zytostatika nicht nur die Chance, wirkungsvollere Therapieoptionen zu finden, sondern auch die Möglichkeit, die Behandlung individuell auf das Vorerkrankungsprofil und Wünsche der individuellen Patientin anzupassen. Wie in Abbildung 16 schematisch dargestellt wurde für 96,6% ($n=86/89$) des Chemosensitiven Subkollektivs einer oder mehrere Wirkstoffe identifiziert, welcher als therapeutische Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel infrage käme.

Hingegen ist bei denjenigen Patientinnen, welche ohnehin ein gutes Ansprechen mit einer mRA $\leq 14,93\%$ ergaben, primär von Interesse, individuell potenziell besser verträgliche Behandlungen abgestimmt auf Vorerkrankungen oder Wünsche der Patientin zu finden, welche aber zugleich ebenso effektiv wirken.

Im Folgenden werden anhand eines weiterführenden Schemas in Abbildung 32, welche Inhalte aus Abbildung 16 und Inhalte aus dem Kapitel 4.4.2 vereint, die Ergebnisse zum *in-vitro* Ansprechen und deren Integration in den klinischen Kontext der jeweiligen Patientinnengruppen diskutiert. Dabei liegt der Fokus auf Ergebnissen, welche für den behandelnden Onkologen bei Anwendung dieser Technologie außerhalb des Studiensettings von höchster Relevanz sind.

Bisher wurde in allen Analysen die Fragestellung verfolgt, ob therapeutische Ausweichmöglichkeiten zur empfohlenen Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel ausgemacht werden können. Jedoch haben nur 91 der 101 Studienpatientinnen klinisch auch Carboplatin/Paclitaxel erhalten. Neun der zehn Patientinnen wurden ausschließlich mit Carboplatin therapiert, wobei eine Patientin in der Erstlinie Carboplatin/Gemcitabin erhalten hat. Im Folgenden werden nun Aussagen darüber getroffen, ob die klinische Therapie die beste aller *in-vitro* getesteten Wirkstoffe war. Eine Tabelle mit allen therapeutischen Ausweichmöglichkeiten zur klinischen Therapie befindet sich im Anhang in Tabelle A 25 A. Diese unterscheidet sich von Tabelle 20 inhaltlich lediglich um die Ergebnisse für die zehn Patientinnen, welche klinisch nicht Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben.

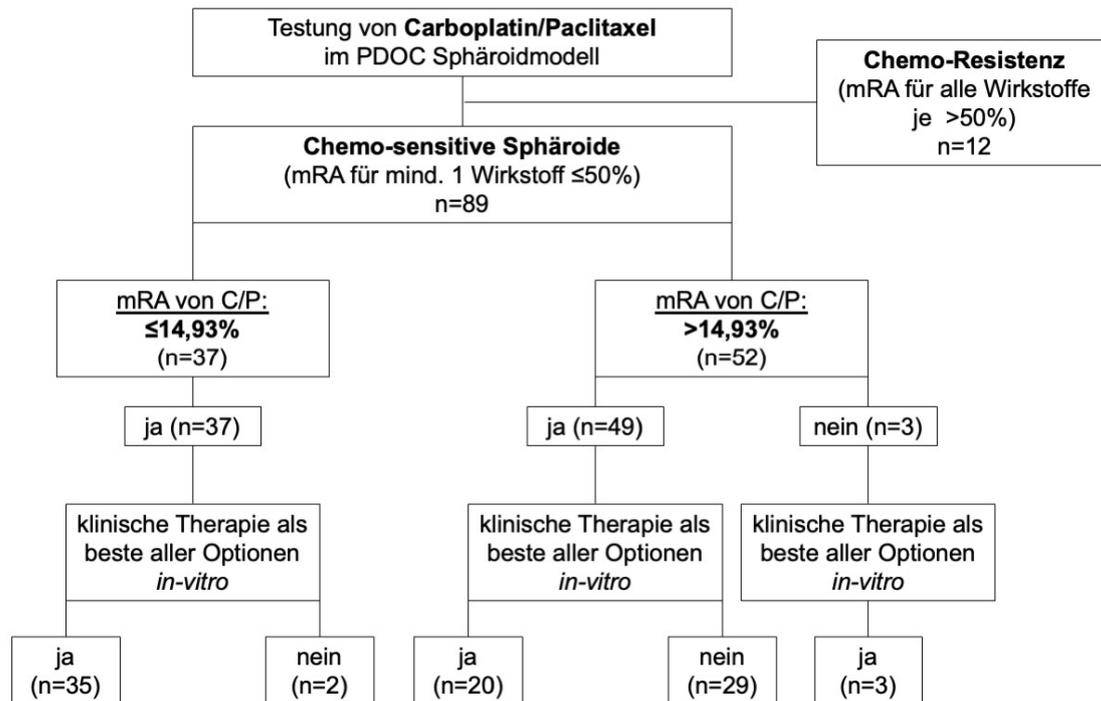


Abbildung 32: Flussdiagramm über Ergebnisse der *in-vitro* Testung von 101 Studienpatientinnen mit weiterführenden Informationen über die klinische Erstlinientherapie bei 89 Chemo-sensitiven Patientinnen

Legende zu Abbildung 32: mRA = metabolische Restaktivität (%); PDOC = patient-derived ovarian cancer; n= Anzahl von Patientinnen; C = Carboplatin; P = Paclitaxel

5.6.4.1 Klinische Erstlinientherapie als beste Therapieoption *in-vitro*

Im Kapitel 4.4.5.3 wurden bereits die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse jener 58 Patientinnen dargelegt, bei denen bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität die klinisch erhaltene Therapie die beste aller verfügbaren Behandlungsoptionen gewesen ist (siehe Tabelle 26 und Abbildung 29). Von diesen 58 Patientinnen erhielten 54 Patientinnen klinisch Carboplatin/Paclitaxel, drei Patientinnen Carboplatin und eine Patientin Carboplatin/Gemcitabin. Betrachtet man diese 58 Patientinnen hinsichtlich ihrer klinischen Ausgangssituation (siehe Tabelle 33), so ist die Verteilung der Basisvariablen im Vergleich zum Gesamtkollektiv überwiegend deckungsgleich. Hingegen ist der Anteil an Patientinnen mit postoperativ verbleibendem makroskopischem Tumorrest deutlich geringer. In der Korrelation dieser 58 Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest wurde im exakten Fisher-Test (siehe Korrelationsmatrix im Anhang in Tabelle A 12) ein signifikanter Zusammenhang festgestellt: bei Patientinnen ohne Residualtumor war die klinische Erstlinientherapie signifikant häufiger die beste aller getesteten Wirkstoffe ($p=0,005^*$). Dies ist vermutlich auf eine

geringere Tumorlast, weniger aggressive Tumorbilologie sowie ein höheres Maß an Platin-Sensitivität dieser Subgruppe zurückzuführen.

Auch die Progress- und Mortalitätsraten dieser 58 Patientinnen sind jeweils geringer als jene in der gesamten Studienpopulation, wobei die Mediane von 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI jeweils 3,3 bis 9,6 Monate länger sind. Somit sind die Ergebnisse der *in-vitro* Testung auch in den jeweiligen klinischen Kontext dieser Patientinnen übertragbar. Dies verdeutlicht, welchen hohen Stellenwert die effektivste Behandlung in der Überlebensprognose der individuellen Krebspatientin besitzt.

Tabelle 33: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 58 Patientinnen, deren klinisch erhaltene Erstlinientherapie bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität die beste aller in-vitro getesteten Therapieoptionen war, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs

Legende zu Tabelle 33: n = Anzahl von Patientinnen; mRA = metabolische Restaktivität (%); OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; * = Auswertung an n=99/101; ** = Auswertung an n=56/58; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer

Vergleichsparameter	klinische Therapie als effektivste Therapieoption <i>in-vitro</i> bei Chemo-Sensitivität (n=58)	Gesamtkollektiv (n=101)
Alter, ≥66 Jahre	50,0%	52,5%
FIGO IV	34,5%	30,7%
HGSOC	86,0%	82,7%
Makroskopischer Residualtumor	29,3%	41,6%
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie erhalten	41,4%	37,6%
mRA der klinischen Therapie (%), Median	12,54%	21,91%
tumorbedingter Tod innerhalb von 60 Monaten	55,4% **	65,7% *
5-Jahres-OS, Median (Monate)	47,7 **	38,1 *
Progress innerhalb von 60 Monaten	77,6%	81,2%
5-Jahres-PFS, Median (Monate)	24,0	20,7
PFI, Median (Monate)	19,1	15,8
Auftreten eines 2. Progresses	43,1%	44,6%
Auftreten eines 3. Progresses	15,5%	17,8%

Auch, wenn es bei diesen 58 Patientinnen keine effektiveren Therapieoptionen als die jeweilige klinische Erstlinientherapie gab, so wurden für 56 Patientinnen insgesamt 98 äquieffektive Therapieoptionen und/oder 56 zusätzliche Alternativen zur klinischen Therapie identifiziert. Da in den uni- und multivariaten Analysen gezeigt wurde, dass für alle 58 Patientinnen, bei denen die klinische Therapie die beste aller getesteten Behandlungen war, gegenüber den verbleibenden 43 Patientinnen ein

signifikanter Überlebensvorteil besteht, stellen diese 154 weiteren Therapeutika eine zusätzliche Möglichkeit in der individuellen Therapiefindung dar. Denn bei diesen Patientinnen steht primär nicht nur die Prognoseverbesserung im Vordergrund, sondern auch die individuell möglichst hohe Verträglichkeit der gewählten Therapie.

Von diesen 154 als äquieffektive Option oder zusätzliche Alternative klassifizierten Wirkstoffen entfielen 79,2% (n=122/154) auf Platin-basierte Therapien. Davon bestanden 41,8% (n=51/122) aus Carboplatin/Gemcitabin, 18,0% (n=22/122) aus Carboplatin monotherapeutisch, 14,8% (n=18/122) aus Carboplatin/PLD, 8,2% (n=10/122) aus Cisplatin/Paclitaxel, 4,9% (n=6/122) aus Carboplatin/Docetaxel, je 3,3% (n=4/122) aus Cisplatin monotherapeutisch, Carboplatin/Doxorubicin bzw. in PLD-PPC und 2,4% (n=3/122) aus Carboplatin/Paclitaxel. Der eindeutig überwiegende Anteil an Platin-basierten Therapien mit vergleichbarem Wirkpotential zur klinisch erhaltenen Therapie zeigt das hohe Maß an Platin-Sensitivität dieses Subkollektivs.

Lediglich 20,8% (n=32/154) der äquieffektiven Optionen und zusätzlichen Alternativen bestehen aus Platin-freien Monotherapien, wobei davon mit 68,8% (n=22/32) erneut der größte Anteil auf Treosulfan entfällt, gefolgt von Vinorelbin in 12,6% (n=4/32), Doxorubicin in 9,3% (n=3/32), Topotecan in 6,2% (n=2/32) und Doxorubicin in PLD-PPC in 3,1% (n=1/32).

Es gilt bei allen Patientinnen, eine Kompromisslösung zwischen möglichst hohem therapeutischem Effekt sowie der zu erwartenden Nebenwirkungen und somit der klinischen Verträglichkeit der gewählten Behandlung zu finden. Bei den dargelegten 56 der 58 Patientinnen wurden insgesamt 154 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zur klinischen Erstlinientherapie identifiziert, wobei davon 37,7% (n=58/154) sowohl aus Platin-haltigen, als auch aus Platin-freien Monotherapien bestanden. Somit könnte bei Einsatz dieser Therapien im klinischen Setting zumindest der nebenwirkungsreiche Kombinationspartner Paclitaxel eingespart werden, ohne dadurch große Einbußen in der Effektivität der Therapie zu haben.

5.6.4.2 Klinische Erstlinientherapie war nicht die beste aller *in-vitro* getesteten Therapieoptionen

Für alle der 31 Chemo-sensitiven Patientinnen, bei denen die klinisch erhaltene Erstlinientherapie nicht die effektivste aller *in-vitro* getesteten Therapien war, wären basierend auf den Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells insgesamt 51 besser wirksame Substanz (-kombinationen) verfügbar gewesen (siehe Tabelle A 25 A). Bereits in Kapitel 4.4.5.4 waren diese Patientinnen beschrieben worden. In Tabelle 34 sind diese 31 Patientinnen hinsichtlich ihrer klinisch-pathologischen Eigenschaften sowie ihres klinischen Verlaufs dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt. Dabei liegt der Anteil an Patientinnen im Stadium FIGO IV sowie jenen mit HGSOc deutlich niedriger als jener im Gesamtkollektiv, wobei der Anteil jener mit makroskopischem Tumorrest deutlich größer ist. Mit 77,4% gegenüber 65,7% sind deutlich mehr Patientinnen innerhalb von fünf Jahren tumorbedingt verstorben, bei denen es effektivere Therapien als die jeweils klinisch erhaltene gegeben hätte, wobei auch der Median des 5-Jahres-OS um 5,9 Monate kürzer ist als jener des Gesamtkollektivs. Bei vergleichbarer 5-Jahres-Progressrate liegen auch die Mediane des 5-Jahres-PFS sowie des PFI 3,2 bzw. 3,1 Monate unter jenem des Gesamtkollektivs. Dies zeigt, dass die Ergebnisse der *in-vitro* Testung sich im klinischen Verlauf dieser 31 Patientinnen, welche nicht die beste aller verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten erhalten haben, widerspiegeln.

Tabelle 34: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 31 Patientinnen, deren klinisch erhaltene Erstlinientherapie bei Vorliegen von Chemo-Sensitivität nicht die beste aller in-vitro getesteten Therapieoptionen war, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs

Legende zu Tabelle 34: n = Anzahl von Patientinnen; mRA = metabolische Restaktivität (%); OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; * = Auswertung an n=99/101; ** = Auswertung an n=31/31; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer

Vergleichsparameter	klinische Therapie war nicht die effektivste Therapieoption <i>in-vitro</i> (n=31)	Gesamtkollektiv (n=101)
Alter, ≥66 Jahre	51,6%	52,5%
FIGO IV	22,6%	30,7%
HGSOc	73,3%	82,7%
Makroskopischer Residualtumor	58,1%	41,6%
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie erhalten	41,9%	37,6%
mRA der klinischen Therapie (%), Median	35,21%	21,91%
tumorbedingter Tod innerhalb von 60 Monaten	77,4% **	65,7% *

Diskussion

5-Jahres-OS, Median (Monate)	32,2 **	38,1 *
Progress innerhalb von 60 Monaten	80,7%	81,2%
5-Jahres-PFS, Median (Monate)	17,5	20,7
PFI, Median (Monate)	12,7	15,8
Auftreten eines 2. Progresses	41,9%	44,6%
Auftreten eines 3. Progresses	25,8%	17,8%

Betrachtet man die identifizierten effektiveren Therapeutika, so bestanden diese in 51,0% (n=26/51) aus Platin-freien Behandlungen. Davon entfielen hierbei 88,5% (n=23/26) auf Treosulfan als effektivster Wirkstoff *in-vitro* (Median: 18,71%, Mittelwert: 21,36%, Spannweite: 2,34% - 44,70%). Weitere effektivere Platin-freie Therapien als die jeweils klinisch erhaltene Therapie waren jeweils monotherapeutisch Doxorubicin in zwei und Topotecan in einem Fall.

Insgesamt 49,0% (n=25/51) der effektiveren Therapien entfielen auf Platin-basierte Therapien, wobei davon 64,0% (n=16/25) aus Carboplatin/Gemcitabin, 12,0% (n=3/25) aus Carboplatin/Paclitaxel, jeweils 8,0% (n=2/25) aus Carboplatin/PLD bzw. Carboplatin/Doxorubicin (in PLD-PPC) sowie jeweils 4,0% (n=1/25) aus Carboplatin monotherapeutisch bzw. Carboplatin/Doxorubicin bestanden.

An diesem Punkt ist der große Stellenwert des Treosulfan erneut zu betonen, auf den in Kapitel 5.8.2 erneut eingegangen wird. Zwar ist dieser Wirkstoff weder in den S3-Leitlinien, noch durch die ESMO oder das NCCN zur Rezidivtherapie empfohlen (11) (17) (18). Jedoch gilt es beispielsweise in Dänemark als etablierte effektive und verträgliche Möglichkeit zur Rezidivbehandlung, speziell beim älteren Patientinnenkollektiv (312). Da das Hauptziel bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom ist, das Gesamtüberleben zu verlängern, ist die maximale Effektivität der Erstlinientherapie einer der Grundpfeiler, um eine möglichst lange Rezidiv-freie Zeit zu erzielen. Dabei könnte Treosulfan einen Beitrag leisten, wobei diese Ergebnisse beispielsweise in der geplanten Interventionsstudie auf ihre klinische Übertragbarkeit validiert werden sollten.

5.6.4.3 Patientinnen mit Chemo- und Platin-Resistenz

Wie in der Einleitung im Kapitel 1.2.1 dargelegt existieren zahlreiche Mechanismen auf genetischer oder zellulärer Ebene, welche einen Einfluss auf die Entstehung oder Aufrechterhaltung von Resistenzen gegen Wirkstoffe haben. Innerhalb des 101

Patientinnen umfassenden Spheroid-Kollektivs wurden mittels Testung verschiedener Wirkstoffe auch zwölf Patientinnen identifiziert, deren Sphäroide auf alle der getesteten Mono- oder Kombinationstherapien metabolische Restaktivitäten von >50% aufwiesen und welche somit als Chemo-resistent klassifiziert wurden (siehe Abbildung 16).

Wie in Tabelle 35 dargestellt sind diese Patientinnen älter, haben häufiger ein Karzinom vom HSGCO-Typ, weisen bereits bei Erstdiagnose häufiger Fernmetastasen im Stadium FIGO IV auf und wurden seltener komplett tumorfrei operiert als im Gesamtkollektiv. Auch Progressereignisse und tumorbedingtes Versterben innerhalb von fünf Jahren waren häufiger und auch die Mediane der Überlebenszeiten sind um 8,1 bis 16,6 Monate kürzer als im Gesamtkollektiv. Die Ergebnisse der *in-vitro* Testung sind somit auf die klinische Ausgangssituation sowie den klinischen Verlauf dieser Patientinnen übertragbar.

Tabelle 35: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von zwölf als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs

Legende zu Tabelle 35: n = Anzahl von Patientinnen; mRA = metabolische Restaktivität (%); OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; * = Auswertung an n=99/101; ** = Auswertung an n=12/12; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer

Vergleichsparameter	Chemo-Resistenz (n=12)	Gesamtkollektiv (n=101)
Alter, ≥66 Jahre	66,7%	52,5%
FIGO IV	33,3%	30,7%
HGSOC	91,7%	82,7%
Makroskopischer Residualtumor	58,3%	41,6%
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie erhalten	8,3%	37,6%
mRA der klinischen Therapie (%), Median	76,60%	21,91%
tumorbedingter Tod innerhalb von 60 Monaten	83,3% **	65,7% *
5-Jahres-OS, Median (Monate)	21,5 **	38,1 *
Progress innerhalb von 60 Monaten	100,0%	81,2%
5-Jahres-PFS, Median (Monate)	12,6	20,7
PFI, Median (Monate)	7,1	15,8
Auftreten eines 2. Progresses	58,3%	44,6%
Auftreten eines 3. Progresses	8,3%	17,8%

Insgesamt könnten speziell die als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen von zielgerichteten Therapien profitieren. Bisher wird jedoch weder durch das NCCN noch die ESMO eine zielgerichtete Therapie in der Primärsituation außerhalb der PARP-Inhibitoren sowie des Angiogenesehemmers Bevacizumab empfohlen (17)

(18). Trotz intensiver Anstrengungen, welche in Kapitel 1.1.3 bereits dargelegt wurden, konnten bisher außerhalb dieser beiden Wirkstoffklassen keine weiteren zielgerichteten Therapieansätze oder Immuntherapien zur Zulassung gebracht werden. Auf die Technologie des Next-Generation-Sequencing wurde bereits in der Einleitung im Kapitel 1.2.1 ausführlich eingegangen. Die Leitlinien der NCCN und ESMO empfehlen NGS bei allen Patientinnen mit fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom zur Detektion von BRCA1/-2-Mutationen und folglich zur gezielten Auswahl von PARP-Inhibitoren (313) (314) (315). Auch im rezidierten Setting wird durch die NCCN eine genetische Testung, welche neben BRCA1 und -2 auch Mikrosatelliteninstabilitäten (MSI) und DNA-Reparaturgene inkludieren sollte, empfohlen (314). Der Nutzen für größere Gen-Panels wird jedoch durch die ESMO als kritisch angesehen, da dadurch nur geringfügig mehr Therapie-sensitive Patientinnen identifiziert würden, weswegen dies beim Ovarialkarzinom nicht empfohlen wird (313). Ein komplementärer Ansatz, welcher Daten aus genomischen Sequenzierungen mit der funktionellen 3D-Technologie des PDOC Sphäroidmodells vereint, wäre nicht nur bei Chemo-resistenten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom ein denkbarer Ansatz in der individuellen Behandlungsfindung. So werden beispielsweise in der pädiatrischen Onkologie bereits komplementäre Ansätze angewandt, welche zuerst mittels sogenanntem molecular profiling Zielstrukturen identifizieren, wobei in Subgruppen mit der jeweiligen Zielstruktur schließlich eine funktionelle Wirkstofftestung an Zebrafischembryos erfolgt (316). Aber auch in der personalisierten Diagnostik bei Sarkomen werden genomische Analysen mit funktioneller Therapietestung kombiniert (317).

Zusätzlich zu diesen zwölf Chemo-resistenten Patientinnen wurden im PDOC Sphäroidmodell vier weitere Proben identifiziert, bei denen mit keiner Platin-basierenden Mono- oder Kombinationstherapie metabolische Restaktivitäten $\leq 50\%$ erzielt wurden, welche jedoch auf eine Platin-freie Behandlung Chemo-sensitiv waren. Diese Patientinnen wurden somit als Platin-resistent bezeichnet, wobei ihre Ergebnisse der in-vitro Testung in Tabelle 36 aufgelistet sind.

Tabelle 36: Ergebnisse der in-vitro-Testung von vier als Platin-resistent klassifizierten Patientinnen (sie wurden im PDOC Sphäroidmodell zwar als Chemo-sensitiv klassifiziert, allerdings ergaben alle Platin-basierenden Therapien mRA $>50\%$; Platin-freie Wirkstoffe hingegen erzielten mRA $\leq 50\%$, weswegen sie als Platin-resistent und nicht als Chemo-resistent klassifiziert wurden)

Legende zu Tabelle 36: mRA = metabolische Restaktivität (%); * = nicht getestet; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin

Getestete Wirkstoffe <i>in-vitro</i> (mRA, %)	5378	5295	5064	5310
Carboplatin/Paclitaxel	63,17	70,42	75,14	68,60
Carboplatin/Gemcitabin	66,18	73,56	67,80	62,00
Carboplatin/PLD	*	68,42	*	57,82
Carboplatin/Docetaxel	57,14	72,01	*	73,37
Carboplatin/Doxorubicin	55,01	*	*	*
Cisplatin/Paclitaxel	70,35	69,90	*	75,23
Carboplatin	71,30	76,54	84,18	55,66
Cisplatin	79,22	72,59	*	71,91
Treosulfan	43,21	44,35	44,42	44,70

Trotz mittlerweile kritischer Betrachtung des PFI, welches lange Zeit und überwiegend auch derzeit noch als klinisches Maß für das Ansprechen auf die Platin-basierte Erstlinientherapie betrachtet wird, erfolgt die Definition von Platin-Resistenz weiterhin über diesen Parameter (18) (318) (27) (319) (320). So gelten bei diesen Patientinnen mit einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten gemäß den S3-Leitlinien und der ESMO Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel und PLD jeweils als monotherapeutische Behandlungsoptionen (21) (11) (250) (320) (321) (17) (322). In den Leitlinien des NCCN werden hingegen zusätzlich weitere Therapieoptionen in Form von Docetaxel, Etoposid, Capecitabin, Ifosfamid oder Oxaliplatin für diese Patientinnen genannt (18).

Bei genannten vier Patientinnen wurde jeweils Treosulfan als bessere Platin-freie Therapieoption im Vergleich zur klinischen erhaltenen Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel identifiziert. Dies rechtfertigt die Testung von Treosulfan und zeigt erneut das große Potential dieser Substanz, die weder in den deutschen S3-Leitlinien seit 2013, noch in den Empfehlungen der ESMO und des NCCN als Therapiemöglichkeit beim Platin-resistenten Rezidiv empfohlen wird.

5.6.4.4 Fazit zu PDOC Sphäroidmodell-basierten Therapieempfehlungen

Lediglich für drei der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen (siehe Abbildung 16 und 32) konnte in der *in-vitro* Testung keine therapeutische Ausweichmöglichkeit im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel ausgemacht werden. Jene drei wiesen für deren Erstlinientherapien metabolische Restaktivitäten von 35,83% für Carboplatin/Gemcitabin und 18,24% sowie 32,50% jeweils für Carboplatin/Paclitaxel auf (Batch-Nr.:

5226, 4705, 5056). Im Speziellen bei denjenigen ohne identifizierte vergleichbar effektive Alternativen zu Carboplatin/Paclitaxel gilt es, das Patientenmanagement trotzdem prognoseorientiert zu gestalten. Ebenso wie bei den zwölf als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen gilt es bei diesen drei Patientinnen, auch das *in-vitro* Ansprechen zielgerichteter Substanzen und von Immuntherapien zu untersuchen, um somit gegebenenfalls weitere effektive Behandlungsoptionen zu identifizieren.

Wie in den Ergebnissen gezeigt wurde besteht bei Patientinnen, welche mindestens vier Chemo-Zyklen absolvierten, jeweils ein hoch signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu jenen, welche nur einen bis drei Behandlungszyklen durchliefen. Somit gewannen die Patientinnen, auch bei gegebenenfalls moderater Verträglichkeit der erhaltenen Carboplatin/Paclitaxel-Therapie, zumindest eine bessere Überlebensprognose bereits ab dem Erreichen von vier Zyklen und nicht erst von sechs Zyklen, welche gemäß Leitlinien empfohlen sind.

Bezogen auf alle 234 Wirkstoff (-kombinationen) der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen, welche als therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert wurden, waren innerhalb der Platin-basierten Therapien am häufigsten Carboplatin/Gemcitabin mit 32,1% (n=75/234), gefolgt von Carboplatin monotherapeutisch in 12,0% (n=28/234). Durch diesen hohen Anteil an Patientinnen, welche *in-vitro* auch auf eine Carboplatin-Monotherapie einen vergleichbaren Effekt zu Carboplatin/Paclitaxel erfuhren, wird die Möglichkeit deutlich, diesen Patientinnen bei anzunehmender vergleichbarer Wirkung *in-vivo* den nebenwirkungsreichen Wirkstoff Paclitaxel zu ersparen.

Bei den Platin-freien Therapien wurde am häufigsten Treosulfan mit 20,5% (n=48/234) als therapeutische Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert, gefolgt von Vinorelbin mit 3,4% (n=8/234). Dies unterstreicht erneut das große Potential von Treosulfan, welches mit Abstand am häufigsten als effektive nicht Platin-basierte Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert wurde, auch wenn es seit 2013 in Deutschland nicht mehr explizit zur Rezidivtherapie empfohlen ist. Im Kapitel 5.8.2 wird erneut darauf eingegangen.

Neben den häufigsten als therapeutische Ausweichmöglichkeit identifizierten und bereits genannten Substanzen Carboplatin/Gemcitabin, Carboplatin, Treosulfan und Vinorelbin wiesen zahlreiche weitere Substanz (-kombinationen) ausgeprägtes Potential in der *in-vitro* Tumorchemmung auf. Innerhalb der Platin-basierten Therapien handelte es sich hierbei um Carboplatin/PLD (10,7%; n=25/234), Cisplatin/Paclitaxel

(6,0%; n=14/234), Cisplatin und Carboplatin/Docetaxel (je 3,0%; n=7/234), Carboplatin/Doxorubicin in PLD-PPC (2,6%; n=6/234) und Carboplatin/Doxorubicin (2,1%; n=5/234). Wie im Abschnitt um die Abbildungen 20 und 21 beschrieben ließ sich anhand von 21 Patientinnen kein nennenswerter Unterschied im Wirkpotential von Carboplatin und Cisplatin nachweisen.

Auch der Vergleich zwischen Paclitaxel und Docetaxel, jeweils auch in Kombination mit Carboplatin, erfolgte, wobei es auch bei diesen Substanzen wie in den Abbildungen 20 und 21 an 24 bzw. 21 Patientinnen gezeigt nur marginale Unterschiede im Therapieansprechen gibt. Allerdings konnten beim Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel mit Carboplatin/Docetaxel an wenigen individuellen Patientinnen deutliche Wirkunterschiede *in-vitro* ausgemacht werden. So war bei fünf Patientinnen die Kombination von Carboplatin/Docetaxel *in-vitro* der Kombination mit Paclitaxel überlegen (Batch-Nr.: 5354, 5295, 5310, 5378, 5277; siehe Abbildung 23). Bei ihnen betrug die mRA um mindestens 20 Prozentpunkte weniger als auf Carboplatin/Paclitaxel. Ihnen gegenüber erzielte Carboplatin/Paclitaxel bei fünf anderen Patientinnen eine um mindestens 20 Prozentpunkte geringere mRA und somit besseres Ansprechen als auf Carboplatin/Docetaxel (Batch-Nr.: 5348, 5278, 5290, 5266, 5377). Dies verdeutlicht die interindividuelle Therapiesensitivität innerhalb der Taxane in Kombination mit Carboplatin.

Auf die Wirkstoffgruppen der Platin-haltigen Zytostatika und der Taxane wird im Folgenden erneut eingegangen.

a) Platin-haltige Zytostatika beim primären Ovarialkarzinom

Wie bereits in den Abbildungen 20 und 21 dargelegt wurde, wurde anhand von 21 Patientinnen *in-vitro* sowohl Carboplatin als auch Cisplatin monotherapeutisch sowie in Kombination mit Paclitaxel getestet. Hierbei ergaben sich keine relevanten Unterschiede im Ansprechen dieser beiden Platin-basierten Wirkstoffe. Auch eine vergleichende Analyse von Carboplatin/Paclitaxel mit Cisplatin/Paclitaxel an 798 Patientinnen mit fortgeschrittenem primärem Ovarialkarzinom der AGO-OVAR zeigte hinsichtlich der Auswirkungen auf PFS und OS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien (323). Hinsichtlich der Nebenwirkungen war die Lebensqualität in der Gruppe mit Carboplatin trotz einer höheren Rate an hämatotoxischen Neben-

wirkungen besser als im Vergleich zum Therapiearm mit Cisplatin, in dem es häufiger zu Therapie-assoziiertes Übelkeit oder lang andauernden neurotoxischen Nebenwirkungen kam. Auch monotherapeutisch kommt es bei Cisplatin zu diesen und weiteren Nebenwirkungen wie Nephro-, Oto- und gastrointestinaler Toxizität (324). In den Richtlinien zur klinischen Praxis der ESMO (European Society For Medical Oncology) aus 2023 wird Cisplatin/Paclitaxel nicht als intravenöse Alternative zu Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinientherapie empfohlen (17). In den Leitlinien des NCCN hingegen wird Cisplatin seit Jahren als Behandlungsalternative der Erstlinie genannt (325) (326) (314) (18). Speziell bei Patientinnen mit HGSOE, endometrioidem und klarzelligem EOC oder MMM in den Stadien FIGO II und III nach optimalem Tumordebulking wird Cisplatin in der Erstlinie neben Paclitaxel bevorzugt eingesetzt. Somit wird in den USA je nach Patientinnenkonstellation und auch vor dem Hintergrund der Therapie-bedingten zu erwartenden Nebenwirkungen die individuell am besten verträgliche Therapie ausgewählt. Dies wäre künftig auch basierend auf individuellen, den in-vitro Effekt dieser Substanzen vergleichenden Ergebnissen denkbar.

b) Taxan-haltige Zytostatika beim primären Ovarialkarzinom

Auch die Gegenüberstellung des therapeutischen Effekts von Paclitaxel und Docetaxel sowie jeweils in Kombination mit Carboplatin am PDOC Sphäroidmodell (siehe Abbildungen 22 und 23) zeigte überwiegend gleiche Ansprechraten. Im Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel mit Carboplatin/Docetaxel im Rahmen einer schottischen randomisierten Phase-III-Studie mit 1077 Patientinnen ergaben sich für Paclitaxel und Docetaxel ebenfalls vergleichbare Ergebnisse bei PFS, dem 2-Jahres-OS sowie dem Tumorsprechen (327). Jedoch kam es im Docetaxel-Therapiearm zu signifikant weniger neurotoxischen Nebenwirkungen, wohingegen die Rate an durch Myelosuppression bedingten Nebenwirkungen wie Neutropenie und deren Komplikationen im Vergleich zu Paclitaxel signifikant höher und dies auch bereits Ergebnis einer kleiner angelegten Studie um Hsu et al. war (328). Die erfasste Lebensqualität unterschied sich zwischen beiden Therapiearmen nicht. In den Leitlinien der NCCN wird Docetaxel als Behandlungsalternative zu dem bevorzugten Paclitaxel betrachtet, wobei diese Empfehlung für alle Stadien aller EOC sowie MMM gilt und eine Therapieauswahl somit gemäß Patientinnenwünschen und vor

dem Hintergrund der jeweils häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgt (18) (325) (327) (328). Auch die ESMO spricht zwischen 2013 und 2023 bei vergleichbarem Therapieeffekt die Kombination von Carboplatin/Docetaxel als mögliche Alternative zu Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinie aus, wenn diese Therapie aufgrund einer Unverträglichkeit nicht tolerabel ist (17) (322).

Aufgrund des jeweils vergleichbaren Therapieerfolgs von Carboplatin gegenüber Cisplatin sowie Paclitaxel gegenüber Docetaxel und vor dem Hintergrund der bereits beschriebenen und häufig vorkommenden Therapieinkohärenzen wäre somit zukünftig eine individuelle Therapieanpassung im Sinne einer individuell verträglichen Behandlung gemäß zu erwartendem Nebenwirkungsprofil innerhalb beider Substanzgruppen denkbar.

c) Vergleich des *in-vitro* Ansprechens aller getesteten Platin-basierten Therapien mit Carboplatin/Paclitaxel

In einer weiterführenden explorativen Analyse wurden die metabolischen Restaktivitäten aller Platin-basierten Mono- und Kombinationstherapien in Relation zur mRA auf Carboplatin/Paclitaxel gesetzt. Die Ergebnisse der deskriptiven Gegenüberstellung befinden sich in Tabelle 37.

Unter allen Platin-basierten Kombinationstherapien ergab sich dabei nur zwischen Carboplatin/Doxorubicin und Carboplatin/Paclitaxel ein signifikanter Unterschied ($p=0,014^*$) mit deutlicher Überlegenheit *in-vitro* seitens Carboplatin/Doxorubicin, wobei hierbei lediglich sechs Ergebnisse mit den 101 mRA zu Carboplatin/Paclitaxel verglichen wurden und dieses Ergebnis somit nur eingeschränkt beurteilbar ist. Ein grenzwertig signifikantes Ergebnis mit ebenfalls deutlich eingeschränkter Fallzahl erbrachte der Vergleich zwischen Carboplatin/Doxorubicin in PLD-PPC und Carboplatin/Paclitaxel ($p=0,096$), wobei auch hier Carboplatin/Paclitaxel *in-vitro* unterlegen war. Der Vergleich zwischen Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/Gemcitabin geschah zwischen vergleichbaren Gruppengrößen und ergab ein grenzwertig signifikantes Ergebnis ($p=0,064$) mit einer Überlegenheit *in-vitro* von Carboplatin/Gemcitabin. Dies unterstreicht das Potential der Kombinationstherapie aus Carboplatin/Gemcitabin, welche weder in den S3-Leitlinien, noch in den Handlungsempfehlungen der ESMO oder des NCCN als therapeutische Alternative zu Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinientherapie gilt (18) (17) (21) (11).

Zwar ergab sich auch auf Carboplatin/PLD bei 39 der 101 Patientinnen ein höheres Ansprechen *in-vitro* als auf Carboplatin/Paclitaxel, wobei dieser Unterschied nur auf nicht signifikantem Niveau besteht ($p=0,290$).

Beim Vergleich der Platin-haltigen Monotherapien mit Carboplatin/Paclitaxel ergab sich bei Carboplatin ein signifikantes Ergebnis ($p=0,022^*$), wobei hier die Monotherapie *in-vitro* der in den Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapie unterlegen war. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit, grundsätzlich allen Patientinnen nach Möglichkeit diese empfohlene Behandlung zukommen zu lassen, wobei basierend auf den Ergebnissen des PDOC Sphäroidmodells der Einsatz einer Carboplatin-Monotherapie in der Erstlinie bei individuellen Patientinnen mit vergleichbar gutem Ansprechen zu Carboplatin/Paclitaxel diskutiert werden könnte.

Tabelle 37: In-vitro Ansprechen Platin-basierter Kombinations- und Monotherapien in Relation zum Therapieansprechen auf Carboplatin/Paclitaxel bei 101 Studienpatientinnen sowie Ergebnisse des statistischen Vergleichs des Kruskal-Wallis-Tests

Legende zu Tabelle 37: # Doxorubicin in PLD-PPC; * = signifikantes Ergebnis mit $p<0,05$; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doxo = Doxorubicin; Doce = Docetaxel; Cis = Cisplatin; G = Gemcitabin

Parameter der mRA (%)	C/P (n=101)	Platin-haltige Kombinationstherapien und Anzahl						Platin-haltige Monotherapien und Anzahl	
		C/G (n=99)	C/PLD (n=39)	C/Doce (n=21)	# C/Doxo (PLD) n=7	C/Doxo (n=6)	Cis/P (n=21)	C (n=99)	Cis (n=21)
Median	22,26	16,68	18,62	22,69	19,72	3,67	21,66	30,46	23,37
Mittelwert	30,49	24,93	23,53	32,88	15,05	12,99	30,31	35,77	33,88
Minimum	0,98	0,17	0,16	7,63	1,44	0,94	7,40	1,44	9,17
Maximum	118,33	89,77	68,42	88,80	28,61	54,64	75,23	101,77	79,22
SD	26,00	23,22	18,32	24,26	12,09	20,92	23,97	24,05	24,38
p-Wert (je Vergleich mit Carboplatin/Paclitaxel)		0,064	0,290	0,412	0,096	0,014*	0,852	0,022*	0,273

5.6.4.5 Stimulierende Substanzen *in-vitro*

Neben zwölf Patientinnen, deren Karzinome in der experimentellen Wirkstofftestung als Chemo-resistent eingestuft wurden, wurde auch bei 23 Patientinnen eine Stimulation des Sphäroidwachstums durch Monotherapeutika der Erst- und Zweitlinie sowie wenige weitere Zytostatika detektiert (siehe Abbildung 27). Die inhaltliche Gegenüberstellung dieser 23 Patientinnen mit dem Gesamtkollektiv hinsichtlich der klinisch-pathologischen Ausgangssituation sowie des klinischen Verlaufs ist in Tabelle 38 dargestellt. Bei vergleichbarer Zusammensetzung der klinisch-pathologischen

Variablen zeigt sich jedoch sowohl eine höhere Progress- als auch Mortalitätsrate innerhalb von fünf Jahren im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Dabei beträgt das 5-Jahres-PFS im Median 19,9 gegenüber 20,7 Monaten sowie das 5-Jahres-OS im Median 28,2 gegenüber 38,1 Monaten. Hinsichtlich der *in-vitro* Ergebnisse zeigte auch die jeweils klinisch erhaltene Erstlinientherapie eine über doppelt so hohe mRA mit einem Median von 44,26% gegenüber 21,91% des Gesamtkollektivs. Die einzige der 101 Patientinnen, welche *in-vitro* sogar eine Stimulation durch ihre klinisch erhaltene Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel erfuhr und somit eine mRA von 118,33% aufwies, wird im Verlauf in Kapitel 5.8.5 noch vorgestellt (Batch-Nr.: 5072). Vor diesen Ergebnissen ist bei diesen Patientinnen nicht nur eine Stimulation auf verschiedene Wirkstoffe gesichert, sondern dadurch auch ein geringeres Maß auf die Platin-basierte Erstlinientherapie in der Primärsituation zu vermuten.

Tabelle 38: Überlebensdaten und klinisch-pathologische Basisdaten von 23 Patientinnen, bei denen in-vitro mindestens ein Wirkstoff stimulierte, in Relation zu Ergebnissen des Gesamtkollektivs

Legende zu Tabelle 38: n = Anzahl von Patientinnen; mRA = metabolische Restaktivität (%); OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; * = Auswertung an n=99/101; ** = Auswertung an n=23/23; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer

Vergleichsparameter	Stimulation durch ≥ 1 Wirkstoff <i>in-vitro</i> (n=23)	Gesamtkollektiv (n=101)
Alter, ≥ 66 Jahre	52,2%	52,5%
FIGO IV	30,4%	30,7%
HGSOC	87,0%	82,7%
Makroskopischer Residualtumor	43,5%	41,6%
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie erhalten	26,1%	37,6%
mRA der klinischen Therapie, Median	44,26%	21,91%
tumorbedingter Tod innerhalb von 60 Monaten	78,3% **	65,7% *
5-Jahres-OS, Median (Monate)	28,2 **	38,1 *
Progress innerhalb von 60 Monaten	87,0%	81,2%
5-Jahres-PFS, Median (Monate)	19,9	20,7
PFI, Median (Monate)	12,7	15,8
Auftreten eines 2. Progresses	47,8%	44,6%
Auftreten eines 3. Progresses	13,0%	17,8%

In elf Fällen dieser 23 Patientinnen handelte es sich bei dem das Wachstums des Mikrotumors anregende Agens um Paclitaxel, welches in den deutschen S3-Leitlinien als monotherapeutischer Ansatz für jene Patientinnen empfohlen wird, deren Erkrankungsprogress innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie bei mangelhaftem Ansprechen auf die Platin-basierte

Behandlung eintritt (21) (11). In der Erstlinientherapie hingegen wird Paclitaxel monotherapeutisch nicht eingesetzt. Im Durchschnitt führte Paclitaxel zur Stimulation des Sphäroidwachstums um mehr als ein Drittel des Ausgangswerts von 100% metabolischer Restaktivität (Median: 131,05%; Mittelwert: 134,78%; Spannweite: 102,80% - 188,79%). Alle elf Patientinnen, welche klinisch auch Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als Erstlinientherapie erhalten haben, wiesen eine mRA von >14,93% auf und erlitten einen Progress, bevor sie schließlich tumorbedingt verstarben. Bei fünf der elf Patientinnen konnte zudem mittels Wirkstofftestung keine einzige Substanz (-kombination) identifiziert werden, welche zu mindestens 50% das Tumorwachstum hemmen konnte, womit diese ebenfalls als Chemo-resistent klassifiziert wurden. In Tabelle 25 A und B in Kapitel 4.4.5.2 wurden bereits klinische Basisdaten sowie Ereignisse im Nachsorgezeitraum von acht dieser elf Patientinnen dargestellt, welche sowohl eine Stimulation auf Paclitaxel in-vitro aufwiesen, als auch klinisch mindestens vier Zyklen von Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben. Diese Patientinnen waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv älter und häufiger bei Erstdiagnose bereits im Stadium FIGO IV, wurden seltener makroskopisch tumorfrei operiert, erhielten seltener die Leitlinien-gerechte Therapie und sprachen in-vitro schlechter auf die Erstlinientherapie an. Auch waren Progress- und Mortalitätsraten höher sowie die Überlebenszeiten kürzer. Dies unterstreicht den Stellenwert der präklinischen in-vitro Testung und zeigt die Übertragbarkeit der in-vitro Testergebnisse auf den klinischen Verlauf der Patientinnen.

Docetaxel, ebenfalls ein Wirkstoff innerhalb der Gruppe der Taxane, stimulierte in vier Fällen das Tumorwachstum in-vitro. Insgesamt wiesen somit 13 der 23 Patientinnen eine Taxan-bedingte Stimulation in-vitro auf. Bereits in Kapitel 4.4.4.2 waren die in-vitro Ergebnisse von sechs dieser 13 Patientinnen vorgestellt worden, welche entgegen der stimulierenden Monotherapie mit Pacli- und/oder Docetaxel eine Ansprechrate auf Carboplatin/Paclitaxel im Chemo-sensitiven Bereich verzeichneten. Dies ist mutmaßlich auf synergistische Effekte beider Zytostatika zurückzuführen. Bei einer Behandlung mit zwei verschiedenen Wirkstoffen wie Carboplatin und Paclitaxel kommt es entweder zu synergistischen, additiven oder antagonistischen Effekten (329) (330). 2015 analysierten Jiang et al. das Ausmaß an gebildeten Carboplatin-DNA-Addukten, welche in einer Kombinationstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel entstanden (330). Dabei ergaben sich auf eine Paclitaxel-Gabe höhere Level an genannten Addukten, was von dieser Arbeitsgruppe durch eine durch Paclitaxel verur-

sachte Einschränkung der DNA-Reparatur von Carboplatin-bedingten DNA-Schäden erklärt wird. Dies gilt somit als potenziell denkbarer Synergiemechanismus, welcher auch bei den genannten sechs Patientinnen zugrunde liegen könnte. Xiong et al. untersuchten außerdem die zeitliche Abfolge der Verabreichung dieser beiden Wirkstoffe (329). Hierbei ergaben sich bei einer Gabe von Carboplatin gefolgt von Paclitaxel sowie bei simultaner Verabreichung entgegen der Behandlungsreihenfolge von Paclitaxel gefolgt von Carboplatin antagonistische Therapieeffekte. Dies verdeutlicht die Relevanz der zeitlichen Komponente der zytostatischen Kombinationsbehandlung, die auch im klinischen Alltag berücksichtigt und auch bei der Untersuchung des Therapieeffekts *in-vitro* in die Ergebnisinterpretation miteinbezogen werden sollte.

5.6.4.6 Ergebnisse der *in-vitro* Testung für Patientinnen mit non-HGSOC

Bereits zu Beginn der Rekrutierung für die Spheroid-Studie war sich nicht auf spezielle histologische Subtypen innerhalb der primären epithelialen Ovarialkarzinome festgelegt worden, um die innerhalb der EOC vorherrschende Heterogenität abzubilden (siehe Tabelle 2). Auf die jeweiligen Unterschiede hinsichtlich der Expressionsprofile, Ansprechraten auf Platin-basierte Chemotherapien und deren jeweilige Überlebensprognosen wurde bereits in der Einleitung im Kapitel 1.1.2.4 ausführlich eingegangen. In Tabelle 28 im Kapitel 4.4.5.5 wurden die 17 Patientinnen bereits präsentiert und in drei Subgruppen unterteilt, welche aus verschiedenen Gründen nicht dem häufigsten Subtyp des HGSOC zugeordnet werden konnten.

Insgesamt vier Patientinnen hatten einen Malignen Müllerschen Misch tumor und ergaben Gruppe 1, wobei deren Malignom sowohl aus karzinomatösen, als auch aus sarkomatösen Anteilen besteht (257) (331). Im Vergleich zum HGSOC sind diese Malignome mit höheren intrinsischen Resistenzraten sowie eingeschränkter Überlebensprognose assoziiert (332) (333) (334) (257). Dies spiegelt sich in den bei 100% liegenden Raten an Progress und tumorbedingtem Versterben im Nachsorgezeitraum wider, wobei eine Patientin eine mRA von $\leq 14,93\%$ und drei Patientinnen eine mRA von $>14,93\%$ auf Carboplatin/Paclitaxel aufwiesen. Insgesamt konnten für diese vier Patientinnen acht therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert werden.

Sechs Patientinnen formierten Gruppe 2. Bei ihnen lag zwar ein serös (-papillärer) Subtyp vor, jedoch nicht als high-grade Karzinom, sondern mit den Klassifizierungen G1/2. Zwei dieser sechs Patientinnen erlitten zuerst einen Progress, bevor sie tumorbedingt verstarben, wobei deren mRA für Carboplatin/Paclitaxel jeweils >14,93% waren, weswegen sie als richtig-positiv klassifiziert wurden. Jeweils eine Behandlung, welche in-vitro äquieffektiv oder besser wirkte, wurde identifiziert, jedoch erzielte keine davon eine mRA \leq 14,93%. Eine Patientin erlitt zwar einen Progress, verstarb jedoch nicht im Nachsorgezeitraum bei einer mRA für Carboplatin/Paclitaxel von 4,86%, wobei es vier vergleichbar wirksame Therapieoptionen gegeben hätte. Die verbleibenden drei Patientinnen lebten bis zum Ende des Nachsorgezeitraums progressfrei, wobei die mRA von Carboplatin/Paclitaxel bei 10,06%, 30,88% und 35,21% lagen. LGSOC, welche einen separaten Subtyp innerhalb der EOC ergeben, unterscheiden sich in ihren molekularpathologischen Eigenschaften sowie klinischen Aspekten grundlegend von den HGSOC (257) (335) (336). Karzinome dieser Art zeichnen sich gegenüber den HGSOC durch höhere Raten intrinsischer Chemo-Resistenz und niedrigeren Ansprechraten auf die Erstlinientherapie aus (335) (258) (337). Im rezidierten Setting empfehlen die Richtlinien zur klinischen Praxis der ESMO von 2023 bei diesem Subkollektiv neben einer Studienteilnahme endokrine Therapien wie Aromatasehemmer oder Tamoxifen zur Tumorkontrolle (17).

Aufgrund der geringen Fallzahl dieses Spheroid-Subkollektivs mit lediglich sechs Patientinnen ist bezüglich der Chemo-Sensitivität keine allgemeine Aussage zu treffen, jedoch untermauern die Ergebnisse der in-vitro-Testung diese These, da 66,7% (n=4/6) davon mäßige Ansprechraten auf Carboplatin/Paclitaxel von >14,93% mRA erzielten. Allerdings wurde keine dieser Patientinnen als Chemo-resistent eingestuft. Durchschnittlich wurden auch für diese sechs, mutmaßlich weniger Chemo-sensitiven Patientinnen jeweils 1,8 Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert.

Die verbleibenden sieben Patientinnen wurden in der Gruppe 3 zusammengefasst und weisen allesamt non-seröse high-grade Karzinome auf. Bei vier Patientinnen lagen endometrioid high-grade Karzinome vor, welche - wie auch in gängiger Literatur genannt wird - eine eingeschränkte Überlebensprognose aufweisen und eine jeweils bei 100% liegende Progress- und Mortalitätsrate zur Folge hatten (257) (338). Zwei weitere Patientinnen hatten ein primäres Karzinom gemischter Histologie, wobei auch diese beiden innerhalb von fünf Jahren sowohl rezidierten als auch

tumorbedingt verstarben. Die letzte der sieben zu Gruppe 3 zählenden Patientinnen wies ein klarzelliges Karzinom auf, welches per se als high-grade klassifiziert wird (11) (339).

Konsistent zu Daten über die noch höhere Rate an intrinsischer Chemo-Resistenz gegenüber LGSOC erwies sich diese Patientin in der in-vitro-Testung als Chemo-resistent und erlitt im Nachsorgezeitraum einen Progress, an dem sie jedoch innerhalb von fünf Jahren noch nicht verstorben war (257) (340) (341). Für diese sieben Patientinnen der Gruppe 3 wurden durchschnittlich 2,4 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel anhand des PDOC Sphäroidmodells identifiziert.

Insgesamt wurden von den 17 Patientinnen mit non-HGSOC elf Patientinnen anhand der mRA ihrer jeweils klinisch erhaltenen Erstlinientherapie als richtig-negativ und richtig-positiv hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren klassifiziert.

Für 86 der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen des Gesamtkollektivs konnten durchschnittlich 2,7 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert werden. Betrachtet man diesen Durchschnittswert nur von den elf als richtig-positiv oder -negativ klassifizierten Patientinnen, bei denen das Testergebnis des PDOC Sphäroidmodells somit verlässlich zu interpretieren ist, ergeben sich für diese Patientinnen durchschnittlich 2,5 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel (n=27/11).

5.7 Therapieansprechen *in-vitro* in klinischen Subkollektiven

Wie im Kapitel 4.3.6 in Tabelle 19 beschrieben wurde gibt es bei vier klinischen Subkollektiven signifikante Unterschiede im Ansprechen auf die klinisch erhaltene Erstlinientherapie. Dabei ergab sich für die Variablen des Alters, der Organlokalisierung des Primarius, des makroskopischen Residualtumors sowie des CA-125 nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie ein signifikanter Zusammenhang mit der Einordnung in mRA $\leq 14,93\%$ gegenüber $> 14,93\%$ auf die klinische Erstlinientherapie. Diese Signifikanzen sind in der rechten Spalte von Tabelle 39 erneut und zum Vergleich aufgeführt. In Tabelle 39, in der beim Vergleich dieser vier Variablen mit der metrischen Variable der jeweiligen mRA der 101 Patientinnen ein anderer statistischer Test als bei Tabelle 19 durchgeführt wurde, ergab sich hierbei für drei

dieser vier genannten Subkollektive ebenfalls ein signifikantes Ergebnis, wobei sich für das Alter in dieser Analyse keine Assoziation mit der mRA zeigte (Tabelle 39: $p=0,137$ (Mann-Whitney-U); Tabelle 19: $p=0,012^*$). Trotzdem werden im Folgenden diese vier klinischen Subkollektive genauer betrachtet.

Alle nicht signifikanten Ergebnisse sind der Tabelle A 23 im Anhang zu entnehmen.

Tabelle 39: Signifikante Ergebnisse der Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität der klinischen Erstlinientherapie als metrische Variable

Legende zu Tabelle 39: mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall; CA-125 = Cancer-Antigen 125; med. = medikamentös; * = Signifikanz des Mann-Whitney-U-Tests (Vergleich zwischen dichotomer und metrischer Variable); ** = Signifikanz des exakten Fisher-Tests (s. Tab. 19)

Klinisch-pathologische Variablen	Gruppen	Anzahl der Patientinnen pro Gruppe	Median der mRA (%)	Mittelwert der mRA (%)	Spannweite der mRA (%)	SD	Signifikanz* inkl. Korrelationskoeffizient Spearman-Rho und 95%-KI	Signifikanz** inkl. Odds Ratio und 95%-KI (siehe Tabelle 19)
Alter (Median)	≥66 Jahre	53	25,15	33,77	0,98 - 118,33	26,51	0,137	0,012* (3,143: 1,334 – 7,406)
	<66 Jahre	48	18,15	28,06	1,97 - 99,22	25,33		
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	75	18,61	25,70	0,98 - 99,22	21,52	0,008* (0,270: 0,070 – 0,450)	0,047* (3,347: 1,037 – 10,805)
	andere	23	44,26	44,75	5,58 - 99,10	29,49		
	Tube	15	27,60	39,77	5,58 - 99,10	29,68		
	Peritoneum	8	62,20	54,07	5,67 - 92,49	28,61		
Makroskopischer Residualtumor	ja	42	31,47	37,56	1,97 - 99,22	26,48	0,013* (0,248: 0,050 – 0,428)	0,001* (4,516: 1,731 – 11,783)
	nein	59	16,26	26,43	0,98 - 118,33	24,81		
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (Referenzwert)	unauffällig	49	20,65	29,05	0,98 - 118,33	26,09	0,021* (0,286: 0,039 – 0,499)	0,007* (11,034: 1,353 – 90,026)
	pathologisch	17	34,18	44,18	5,08 - 99,10	27,86		

5.7.1 Subkollektiv: ≥66 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die individuell generierten Sphäroide dieser Patientinnen sprachen signifikant häufiger schlecht auf die klinisch erhaltene Erstlinientherapie an als jene des jüngeren Vergleichskollektivs ($p=0,012^*$; siehe Tabelle 19 bzw. Tabelle 39 rechts). Dies spiegelt sich auch in den univariaten Kaplan-Meier-Analysen wider, wobei hier für das 5-Jahres-OS im Gegensatz zum 5-Jahres-PFS und dem PFI (grenzwertig) signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen gezeigt wurden (5-Jahres-OS: Breslow: $p=0,028^*$, Log-Rank: $p=0,053$; siehe Tabelle 4, 6 und 8).

Von den neun Patientinnen, welche bereits von Beginn an nur mit Carboplatin anstelle der empfohlenen Kombinationstherapie behandelt wurden, waren alle Patientinnen zwischen 69 und 83 Jahren und acht von ihnen hatten eine oder mehrere Vorerkrankungen. Zwei dieser neun Patientinnen konnten aufgrund der hohen Tumorlast nur palliativ operiert werden und bei fünf Patientinnen war zusätzlich eine Reduktion von Dosierung und/oder Zyklusanzahl notwendig. Die Veröffentlichung aus 2021 von Falandry et al. thematisiert die Ergebnisse einer multizentrischen, Phase-II-Studie mit 120 Patientinnen ≥ 70 Jahren und signifikantem Vorerkrankungsprofil in den Stadien FIGO III und IV, anhand welcher das Vermögen, die je sechs Zyklen umfassende Therapie allumfänglich abzuschließen, untersucht wurde (342). Verglichen wurde Carboplatin/Paclitaxel im dreiwöchentlichen Zyklus oder im wöchentlichen Zyklus in geringerer Dosierung mit der beim älteren Patientinnenkollektiv häufig angewandten Carboplatin-Monotherapie alle drei Wochen. Aufgrund signifikant eingeschränkter Überlebensraten bei PFS und OS nach Carboplatin-Monotherapie im Vergleich zu den Kombinationstherapien sowie höheren Unverträglichkeitsraten dieser Therapie wurde die Studie jedoch vorzeitig abgebrochen und konkludiert, entgegen dem häufig klinischen Usus einer Carboplatin-Monotherapie auch älteren Patientinnen nach Möglichkeit Carboplatin/Paclitaxel zukommen zu lassen. Hierzu kamen Sia et al. 2023 durch die GOG-0182-ICON5-Studie zu dem Ergebnis, dass auch das Subkollektiv von mindestens 70-jährigen Patientinnen ebenso häufig die Kombinationstherapie Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinie abschließen könne wie deren jüngeres Vergleichskollektiv, wenngleich die Wahrscheinlichkeit für stark ausgeprägte neurotoxische Nebenwirkungen signifikant höher war (343).

Die eingeschränkte Überlebensprognose des älteren gegenüber des jüngeren Subkollektivs beruht auf einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, beispielsweise in Form des gehäuften Vorkommens von Vorerkrankungen, Polymedikation, allgemeiner Gebrechlichkeit, der geringeren Rate an Operabilität, aggressiveren Tumoren, der späten Diagnose in bereits fortgeschrittenen Stadien und tumorbiologischen Faktoren, welche im Zusammenspiel die Anwendung der optimalen Therapie verhindern (344-347). Wie in einer Subanalyse der AGO-OVAR 3 von Wimberger et al. anhand von 686 Patientinnen in den Stadien FIGO IIB bis IV gezeigt wurde, besteht in der Subgruppe der komplett tumorfrei operierten Patientinnen ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den < 50 , 50-65 und ≥ 65 Jährigen, wobei die Ältesten jeweils signifikant kürzeres PFS und OS aufwiesen (348). Dies verdeutlicht, dass das unterschiedliche Ausmaß des operativen Eingriffs nicht als Hauptgrund für

die schlechtere Überlebensprognose älterer Patientinnen betrachtet werden kann. Fortgeschrittene Tumorstadien bei Erstdiagnose sowie tumorbiologische Unterschiede werden als weitere potentielle Einflussfaktoren gehandelt (349) (350).

Analog zu Falandry und Dion et al., welche anhand derselben Altersgrenze weitere Auswertungen angefertigt haben, ergab eine weiterführende Subgruppenanalyse innerhalb des SpherID-Kollektivs von 19 mindestens 75-jährigen Patientinnen Folgendes (351) (344): die 5-Jahres-Progress- und -Mortalitätsraten lagen mit 89,5% und 82,4% deutlich über den Raten des Gesamtkollektivs mit 81,2% und 65,7%. Auch die Überlebensmediane zum 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI waren mit 23,1 Monaten, 12,2 Monaten und 8,6 Monaten deutlich unter den Medianen des Gesamtkollektivs (5-Jahres-OS: 38,1 Mon.; 5-Jahres-PFS: 20,7 Mon.; PFI: 15,8 Mon.). In einer univariaten Überlebenszeitanalyse zwischen den 48 <66-Jährigen, 34 ≥66- bis 74-Jährigen und 19 ≥75-Jährigen ergab sich nur zwischen den <66-Jährigen und den ≥75-Jährigen ein signifikanter Überlebensunterschied, wobei die Jüngeren ein längeres 5-Jahres-OS im Vergleich zum älteren Kollektiv aufwiesen (Breslow: $p=0,004^*$; Log-Rank: $p=0,007^*$). Für das PFI ergab sich zwischen diesen beiden Gruppen ein (grenzwertig) signifikantes Ergebnis (Breslow: $p=0,047^*$; Log-Rank: $p=0,104$). Beim 5-Jahres-PFS hingegen unterschieden sich sowohl die <66-Jährigen (Breslow: $p=0,027^*$; Log-Rank: $p=0,076$) als auch die ≥66- bis 74-Jährigen (Breslow: $p=0,083$; Log-Rank: $p=0,116$) jeweils (grenzwertig) signifikant von den ≥75-Jährigen.

Mit 61,5% gegenüber 51,4% lagen zudem bei den ≥75-Jährigen deutlich häufiger mehrere Vorerkrankungen vor im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Wie in Tabelle 2 dargelegt wurde erhielten neun von 101 Studienpatientinnen ausschließlich Carboplatin monotherapeutisch zur Primärbehandlung. Davon waren acht Patientinnen 75 Jahre oder älter ($p<0,001^*$). Während der Anteil von Patientinnen, bei welchen die vollumfängliche Erstlinientherapie gemäß Leitlinienempfehlung aus verschiedenen Gründen nicht möglich war, im Gesamtkollektiv bei 37,6% lag, betrug er bei den ≥75-Jährigen 57,9% ($n=11/19$; $p=0,064$), wobei bei 36,4% ($n=4/11$) von ihnen gegenüber 39,5% ($n=15$) der 38 Patientinnen, welche weniger als die Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie erhalten haben, ebenfalls mehrere Modifikationen vorgenommen wurden ($p=0,481$). Der Erhalt einer Carboplatin-Monotherapie stellte sich als einzige Modifikation der medikamentösen Erstlinientherapie heraus, welche beim mindestens 75-jährigen Subkollektiv hoch signifikant häufiger vorgenommen wurde ($p<0,001^*$). Diese gesonderte Charakterisierung zeigt, dass bei

ihnen verhältnismäßig häufig entgegen der Empfehlung lediglich Carboplatin monotherapeutisch anstelle der Kombinationstherapie verabreicht wurde und trotzdem häufig noch weitere Modifikationen der Erstlinientherapie vonnöten waren. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit, auch speziell dem älteren Patientinnenkollektiv neben der Kombination von Carboplatin/Paclitaxel basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen in-vitro Testung vergleichbar effektive Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen, die die Wahrscheinlichkeit der Komplettierung der Chemotherapie ohne Therapieanpassungen gemäß den zu erwartenden Nebenwirkungen erhöhen. Hinsichtlich der in-vitro Ergebnisse dieser neun Patientinnen war bei dreien Carboplatin als zusätzliche Alternative oder äquieffektive Option zu Carboplatin/Paclitaxel und somit als vergleichbar wirksam identifiziert worden. Bei den verbleibenden sechs Patientinnen ergab sich auf Carboplatin durchschnittlich eine 8,28% mehr betragende mRA als auf Carboplatin/Paclitaxel und somit eine Unterlegenheit in-vitro. Insgesamt ergab die in-vitro Testung für diese neun Patientinnen 28 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel. Davon entfielen insgesamt 32,1% (n=9/28) auf Carboplatin/Gemcitabin, 17,9% (n=5/28) auf Treosulfan, 14,4% (n=4/28) auf Carboplatin/PLD, jeweils 7,1% (n=2/28) auf Cisplatin, Cisplatin/Paclitaxel bzw. Carboplatin/Docetaxel und 3,6% (n=1/28) auf Topotecan. 10,7% (n=3/28) entfielen auf Carboplatin monotherapeutisch, was diese drei Patientinnen ohnehin klinisch erhalten haben.

Zudem sollte auch die Testung von 50% und 75% der jeweiligen PPC erfolgen, um den in-vitro Effekt dieser häufig vorgenommenen Dosisreduktionen zu erfassen und bei ebenfalls zufriedenstellendem Ansprechen der Patientin bereits von Beginn an eine reduzierte Dosis, welche mit geringerer Wahrscheinlichkeit zu stark ausgeprägten Nebenwirkungen führt, verabreichen zu können.

In der Arbeit von Bengrine et al. wurden 2022 einige Grundprinzipien herausgearbeitet, auf denen vor dem Hintergrund geriatrischer Bewertung die Therapieplanung bei älteren Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom basieren sollte (345). So gilt es auch hier, mittels maximal möglicher Operation makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, wobei einige Subkollektive wie Patientinnen über 75 Jahre, jene im Stadium FIGO IV oder Patientinnen mit Vorhandensein geriatrischer Risikofaktoren nicht von maximaler Tumorchirurgie profitieren und höhere Letalitätsraten aufweisen (352). Auch vor diesem Hintergrund sind bei diesen Patientinnen Modifikationen der adjuvanten Chemotherapie in Form von Dosisreduktion, Intervallspreizung und Mono- anstelle von Kombinationstherapie zu erwarten (353) (354). Zuletzt gilt es

auch, eine neoadjuvante Chemotherapie zur Verbesserung der Operabilität und zur Senkung des Risikos für perioperative Komplikationen als mögliche Behandlungsalternative bei älteren Patientinnen in Betracht zu ziehen, wobei auf diesen Ansatz im Kapitel 5.7.3 noch eingegangen wird.

5.7.2 Subkollektiv: Patientinnen mit primär peritonealem Karzinom

Innerhalb der primären Ovarialkarzinome, zu denen gemäß der gängigen Zusammenfassung aufgrund ähnlicher molekularpathologischer Muster auch primäre Tuben- und Peritonealkarzinome gezählt werden, unterscheiden sich auch die Ansprechraten abhängig vom Ursprungsgewebe des jeweiligen Primarius (355) (356). Während Gewebeproben ovariellen Ursprungs am Chemo-sensitivsten waren, ergaben primär peritoneale Karzinome die niedrigsten Ansprechraten mit einem Median der mRA von 62,20% ($p=0,008^*$; siehe Tabelle 39).

Wie von Eisenhauer et al. gezeigt, weisen primäre Peritonealkarzinome im Vergleich zu Karzinomen primär ovariellen Ursprungs initial ähnliche Ansprechraten auf Platinbasierte Kombinationstherapie auf, sind jedoch schließlich mit signifikant kürzerem PFS und OS assoziiert und zeigen nach sechs Monaten häufiger Platin-Resistenz (357). Wie im Reviewartikel von Sørensen et al. zusammengetragen ist wurden allerdings auch einige Unterschiede zwischen primären Peritonealkarzinomen und Karzinomen ovariellen bzw. tubaren Ursprungs nachgewiesen, wobei sich Ovarial- von Tubenkarzinomen untereinander deutlich weniger unterscheiden (358). So sind peritoneale Karzinome durch eine andere Tumorbilogie als Ovarialkarzinome charakterisiert und weisen häufiger eine HER-2/neu Überexpression und seltener ER- und PR-positive Status auf als Ovarialkarzinome, was wiederum zur Vorhersage kürzeren Überlebens herangezogen werden könnte (358) (359) (360) (361) (362) (363) (364). Auch die Überexpression des Proliferationsmarkers Ki67 stellt einen Unterschied zum Ovarialkarzinom dar und lässt eine aggressivere Tumorbilogie vermuten (360) (365). Vor diesem Hintergrund ist das primäre Peritonealkarzinom laut verschiedenen Studienergebnissen mit schlechteren Überlebensraten als das Ovarialkarzinom assoziiert (358) (366) (367) (368) (357) (369).

Hinsichtlich der Entstehung dieser Malignome scheint jedoch die Tube eine Schlüsselrolle einzunehmen, da für sie wie im Reviewartikel von Vang et al. 2022 zusammengetragen wurde in Form von STIC ein Ausgangspunkt für die Entstehung aller

drei Karzinome nachgewiesen wurde (370) (358) (371) (372). Jedoch gibt es auch Hinweise dafür, dass Peritonealkarzinomen noch andere Entstehungsmechanismen zugrunde liegen können als Ovarial- und Tubenkarzinomen (358). Auch diesen komplexen Hintergrund gilt es beim Finden der individuell abgestimmten Behandlungsmöglichkeit im Rahmen der personalisierten Medizin zu berücksichtigen.

5.7.3 Subkollektiv: Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest

Auch Patientinnen mit postoperativem makroskopischem Tumorrest weisen, was in der Literatur bekannt ist und auch in uni- und multivariaten Analysen am Spheroid-Kollektiv gezeigt wurde, den größten signifikanten Effekt mit Verkürzung von 5-Jahres-OS, 5-Jahres-PFS und PFI auf (siehe Tabelle 4 bis 9, 15 bis 17 und 20) (26) (24) (373) (11). Zudem besteht zwischen makroskopischem Tumorrest und dem Ansprechen in-vitro ein signifikanter Zusammenhang. So liegt der Median der metabolischen Restaktivität dieser Patientinnen mit 31,47% gegenüber 16,26% mRA fast doppelt so hoch wie der jener Studienteilnehmerinnen, welche komplett tumorfrei operiert werden konnten ($p=0,013^*$; siehe Tabelle 39). Wie von Pölcher et al. berichtet herrscht eine unklare Datenlage darüber, ob die signifikant bessere Überlebensprognose von makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen auf den maximalen Operationserfolg zurückzuführen ist, oder dies eher mit einer höheren Ansprechrate auf die adjuvante Chemotherapie dieser Subgruppe zusammenhängt (374).

Wenn nun aufgrund massiver Tumorausbreitung und konsekutiv zu erwartender Inoperabilität die betroffenen Patientinnen nur unter Verbleiben makroskopischen Residualtumors operiert werden können, so gilt es vor allem für jene, effektive Behandlungsmöglichkeiten zu finden und so die Überlebensprognose zu verbessern. Eine Möglichkeit, die Chance auf eine mittels Operation erzielbare Tumorfreiheit zu erhöhen, besteht in dem bereits seit Jahren kontrovers diskutierten Ansatz der neoadjuvanten Therapie beim primären Ovarialkarzinom (326). In einigen prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien wurde der Effekt neoadjuvanter Therapie und konsekutiver Intervall-Operation mit dem des standardisierten Vorgehens mit auf die Operation folgenden adjuvanten Chemo-Zyklen untersucht (18). Zwar wurden in einigen Studien nach neoadjuvanter Therapie bessere OP-Ergebnisse erzielt bei zugleich geringeren postoperativen Mortalitätsraten (375-378). Jedoch ergab sich hin-

sichtlich des Überlebens mit PFS und OS in den beiden vordergründigen RCT E-ORTC 55971 und CHORUS keine Unterlegenheit des neoadjuvanten gegenüber des adjuvanten Studienarms (18) (375) (377). Die TRUST-Studie, deren Ergebnisse im Laufe des Jahres 2024 erwartet werden (NCT02828618 (379)), untersucht den Effekt auf das OS zwischen adjuvant und neoadjuvant behandelten Patientinnen in den Stadien FIGO IIIB bis IV. Entgegen der beiden zuvor genannten Studien wird hierbei größerer Fokus auf den Anteil an Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest gelegt, da zuvor gezeigt wurde, dass bei neoadjuvanten Patientinnen nur ein Überlebensvorteil erreicht wurde, wenn komplett makroskopisch tumorfrei operiert wurde (375) (380) (381).

In der im Rekrutierungszeitraum der Spheroid-Studie gültigen S3-Leitlinie von 2013 wurde aufgrund der Unmöglichkeit, den Operationserfolg präoperativ vorherzusagen, der adjuvante Therapieansatz definitiv empfohlen (21). Auch die aktuell gültige Version von 2022 empfiehlt klar die primäre Tumoroperation mit darauffolgender medikamentöser Therapie (11). Sowohl in den Leitlinien des NCCN als auch der ESMO hingegen wird die neoadjuvante Behandlung als alternatives Verfahren für jene Patientinnen in Erwägung gezogen, welche die Stadien FIGO III oder IV aufweisen, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnose aufgrund massiver Vorerkrankungen nicht operabel sind und bei denen man sich durch die primäre Applikation einer Chemotherapie eine Reduktion der Tumorlast und folglich eine Verbesserung des Zustands der Patientin erhofft (17) (326) (18). Schließlich bleibt es bei kontroversen Diskussionen über das optimale Behandlungsvorgehen angesichts individueller Vor- und Nachteile sowie Indikationen der jeweiligen Ansätze und es bedarf der Findung des individuell am besten geeigneten therapeutischen Vorgehens (382) (27) (383) (384).

5.7.4 Subkollektiv: Patientinnen mit pathologisch erhöhtem CA-125 nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie

Zuletzt zeigte sich auch ein nach abgeschlossener Erstlinientherapie weiterhin pathologisch erhöhter Tumormarker CA-125 signifikant mit höheren metabolischen Restaktivitäten am PDOC Sphäroidmodell assoziiert. Diese lag bei ihnen mit einem Median von 34,18% signifikant höher als bei jenen Patientinnen mit normwertigem CA-125 nach Abschluss der medikamentösen Therapie mit 20,65% ($p=0,021^*$, siehe

Tabelle 39). CA-125 ist ein Tumormarker, der u.a. von epithelialen ovariellen Neoplasien exprimiert wird und zu verschiedenen Zeitpunkten, beispielsweise bei Frühdiagnostik und Nachsorge des primären Ovarialkarzinoms Anwendung findet (11) (21) (385). Unter partiellem oder komplettem Therapieansprechen gemessen am CA-125 wird gemäß der GCIG mindestens die Halbierung dessen nach Abschluss der Erstlinientherapie in zwei, einen Monat auseinanderliegenden Messungen, verstanden (386) (387). Gemäß dieser Definition lag im Spheroid-Kollektiv somit bei 96,8% (n=60/62) derjenigen Patientinnen, für welche Werte des CA-125 sowohl präoperativ als auch nach Abschluss der medikamentösen Erstlinientherapie verfügbar waren, ein Therapieansprechen vor.

Zwar ergaben die retrospektiven Analysen aus 2010 und 2005 von Tanner et al. sowie Santillan et al. anhand von Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC und CA-125-Spiegeln ≥ 35 U/ml nach Abschluss ihrer Erstlinientherapie signifikant kürzere Intervalle von PFS und OS als für jene mit Werten unterhalb der Referenz (388) (389). Jedoch ergab die deutlich größer angelegte und neben anderen den deutschen S3-Leitlinien zugrundeliegende RCT von Rustin et al. aus 2010 keinen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben, weswegen eine routinemäßige Erfassung dieses Tumormarkers in der Patientinnennachsorge nicht empfohlen wird (390) (11).

Hingegen wurde im Reviewartikel 2021 von Lauby et al. zusammengefasst, dass KELIM ein reproduzierbarer Indikator für intrinsische Chemo-Sensitivität des Tumors ist. KELIM (CA-125 ELIMination rate constant K) ist ein Modell, mit Hilfe dessen die Geschwindigkeit der Abnahme von CA-125 im Rahmen einer Therapie ermittelt werden kann (391). So ist KELIM stark mit dem OS, PFS und PFI assoziiert sowie mit der Wirksamkeit von Erhaltungstherapien mit Bevacizumab oder dem PARP-Inhibitor Veliparib, wobei sich diese Aussagen allesamt auf das neoadjuvante Setting beziehen.

Bei dem Tumormarker CA-125 muss jedoch immer miteinbezogen werden, dass er von verschiedenen Faktoren wie der Ovarialfunktion abhängig ist und somit bei prämenopausalen Frauen signifikant höher als bei postmenopausalen Patientinnen ist (392-394). Trotz verschiedener untersuchter Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens bleibt CA-125 der vorherrschende Tumormarker in der Erfassung des klinischen Verlaufs und der Prognoseerfassung primär beim serösen Ovarialkarzinom und stellt gemäß der European Group on Tumor Markers weiterhin einen wichtigen Biomarker in der Rezidivdiagnostik dar (395) (396) (397).

5.8 Fallbeispiele

Nachdem bereits die allgemeinen Ergebnisse zur *in-vitro* Testung verschiedener Substanz (-kombinationen) dargestellt wurden, gilt es nun, anhand individueller Patientinnenbeispiele die klinische Relevanz der präklinischen Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell zu zeigen.

5.8.1 Bestes Therapieansprechen *in-vitro* bei einer Platin-haltigen Option

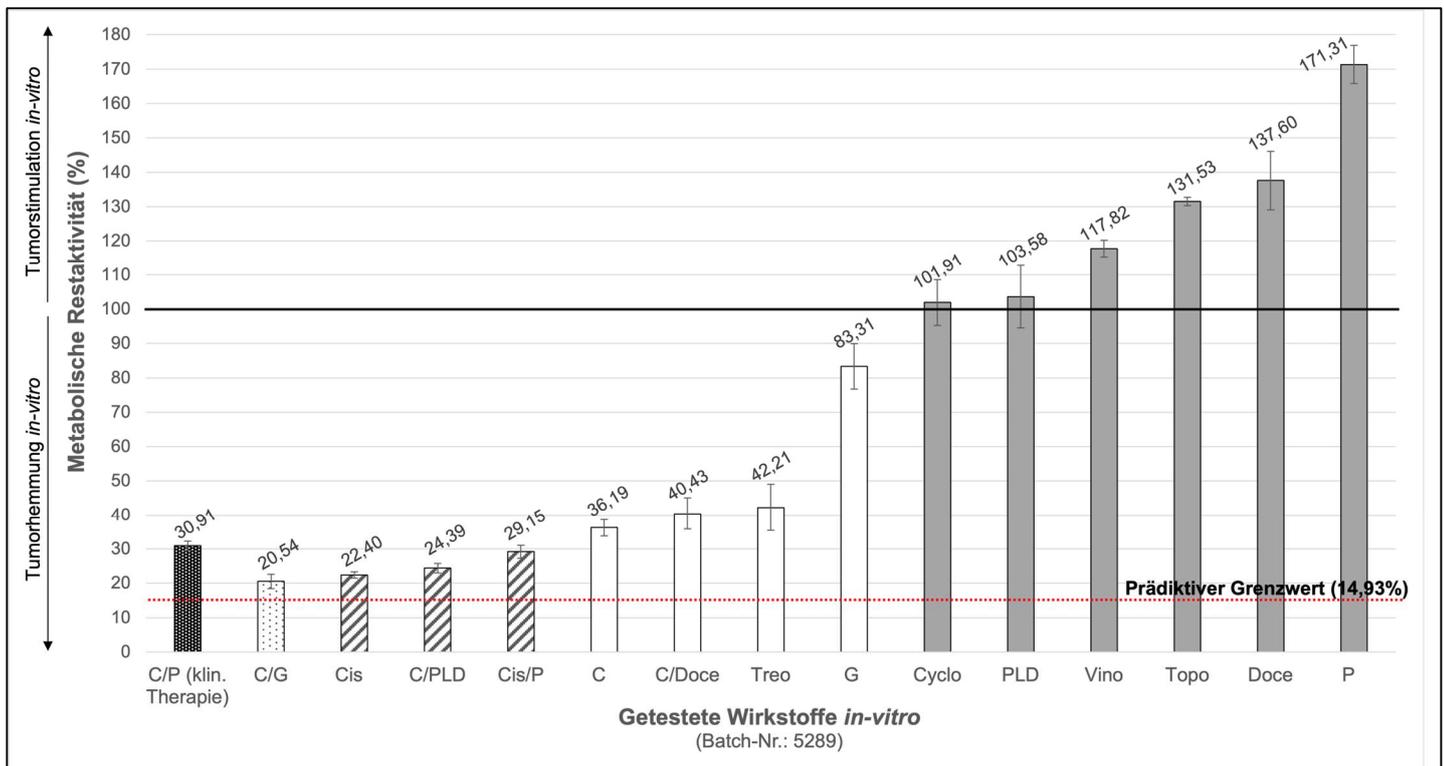


Abbildung 33: Ergebnisse der *in-vitro* Testung von Patientin 5289

Legende zu Abbildung 33: Klassifizierung als bessere Therapieoption im Vergleich zu C/P: C/G; Klassifizierung als äquieffektive Therapieoptionen im Vergleich zu C/P: Cis; C/PLD; Cis/P (die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Cis = Cisplatin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doce = Docetaxel; Treo = Treosulfan; Cyclo = Cyclophosphamid; Vino = Vinorelbin; Topo = Topotecan

Bei insgesamt 15 der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen wurden Platin-haltige Kombinationstherapien als beste Behandlungsmöglichkeit in der Wirkstofftestung identifiziert, wobei diese in 73,3% der Fälle (n=11) aus Carboplatin/Gemcitabin bestanden (siehe Tabelle 20). Beispielhaft hierfür ist das Ansprechen aller getesteten *in-vitro* Substanzen von Patientin 5289 in Abbildung 33 dargestellt. Sie war bei Diagnose ihres high-grade Karzinoms gemischter Histologie mit unklarer Organlokalisierung 73

Jahre alt und befand sich im Stadium FIGO IIIC. Die Debulking-Operation konnte nur unter Verbleib von makroskopischem Tumorrest abgeschlossen werden. Bereits während der Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel in jeweils 75% der empfohlenen Dosierung zeigte sich neben einer Verschlechterung des Allgemeinzustands auch eine Erkrankungsprogredienz mit Leber- und Lungenfiliae, weswegen die Therapie auf Topotecan umgestellt wurde. Das 5-Jahres-PFS betrug hierbei lediglich 3,0 Monate.

In der *in-vitro* Testung konnte als bessere Therapieoption im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel, welches ein mäßiges Therapieansprechen mit 30,91% mRA zeigte, die Kombination aus Carboplatin/Gemcitabin mit einer mRA von 20,54% identifiziert werden. Zwar zeigte keines der getesteten Zytostatika ein sehr gutes Ansprechen mit einer metabolischen Restaktivität von $\leq 14,93\%$, jedoch konnten auch drei Therapieoptionen ausgemacht werden, welche Äquieffektivität im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel ergaben (Cisplatin; Carboplatin/PLD; Cisplatin/Paclitaxel). Topotecan, welches die Patientin tatsächlich nach der Diagnose des Progresses erhalten hat, zeigte *in-vitro* sogar eine Stimulation des Tumorwachstums um 31,53% (131,53% mRA). Nach nur 6,9 Monaten seit Studieneinschluss ist die Patientin schließlich tumorbedingt verstorben, wodurch sie anhand ihres *in-vitro* Ansprechens als richtig-positiv klassifiziert wurde.

Insgesamt hätten sich bei der Patientin somit vier vergleichbar zu Carboplatin/Paclitaxel wirksame therapeutische Ausweichmöglichkeiten geboten, wobei sogar Cisplatin monotherapeutisch den zweitbesten therapeutischen Erfolg *in-vitro* erzielte.

5.8.2 Bestes Therapieansprechen *in-vitro* bei Treosulfan als Platin-freie Option

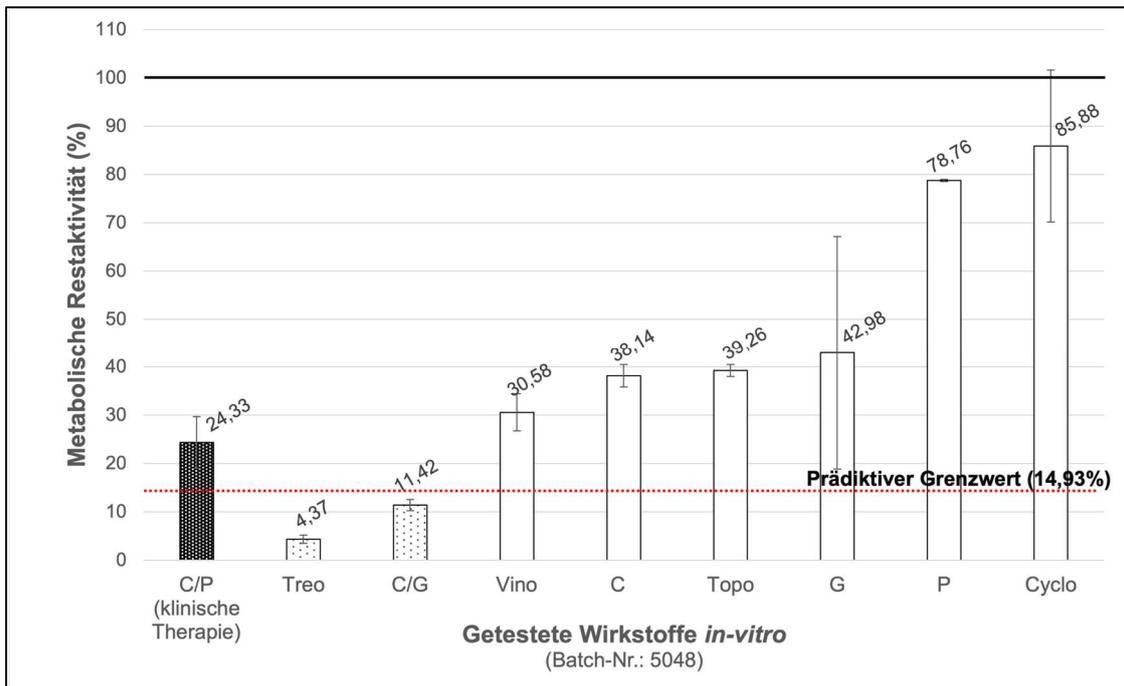


Abbildung 34: Ergebnisse der *in-vitro* Testung von Patientin 5048

Legende zu Abbildung 34: Klassifizierung als bessere Therapieoptionen im Vergleich zu C/P: Treo; C/G (die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie); die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Treo = Treosulfan; G = Gemcitabin; Vino = Vinorelbin; Topo = Topotecan; Cyclo = Cyclophosphamid

Von allen 89 als Chemo-sensitiv klassifizierten Patientinnen wurden wie in Abbildung 34 und Tabelle 20 aufgeführt bei insgesamt 86 Patientinnen therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert. Dabei handelte es sich in 28,6% (n=67/234) um Platin-freie Substanzen. Von 22 Patientinnen wurden dabei insgesamt 23 Platin-freie Monotherapeutika als beste verfügbare Option identifiziert. In 91,3% (n=21/23) der Fälle war dies Treosulfan (Tabelle 20), wofür hier beispielhaft die Ergebnisse der Wirkstofftestung von Patientin 5048 abgebildet sind. Bei ihr wurde im Alter von 62 Jahren ein primäres linksseitiges Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IV mit high-grade endometrioidem Histologietyp diagnostiziert. Trotz radikaler Operation verblieb ein makroskopischer Tumorrest und die Patientin unterzog sich sechs Zyklen einer Leitlinien-gerechten Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel. Nach 11,2 Monaten (=PFS bzw. Progressintervall 1) trat der erste Progress auf, welcher mit Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab behandelt wurde. Der zweite Progress, welcher 12,2 Monate nach dem ersten auftrat (=Progressintervall

2), wurde schließlich mit PLD monotherapeutisch behandelt, wobei der dritte Progress, welchen die Patientin 4,1 Monate später erlitt (=Progressintervall 3) ohne weitere Therapie zum tumorbedingten Versterben führte (5-Jahres-OS: 38,2 Monate). Die *in-vitro* Testung der klinischen erhaltenen Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel ergab bei dieser Patientin eine metabolische Restaktivität von 24,33%, weswegen die Patientin als richtig-positiv klassifiziert wurde. Als beste aller getesteten Substanzen konnte Treosulfan identifiziert werden (4,37% mRA; siehe Abbildung 34). Eine ebenfalls effektivere Therapieoption im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel war außerdem Carboplatin/Gemcitabin (11,42% mRA), welches die Patientin klinisch zur Zweitlinientherapie erhalten hat.

Das *in-vitro* Ergebnis dieser Patientin betont das große Potential des Treosulfan. Insgesamt wurde es in 20,5% (n=48/234) als therapeutische Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert. Patientin 5048 ist nur eine von insgesamt 48 Patientinnen, bei denen gegebenenfalls mittels des klinischen Einsatzes von Treosulfan bereits in der Erstlinie ein höherer therapeutischer Effekt *in-vivo* als auf die einzige in den S3-Leitlinien empfohlene Therapie aus Carboplatin/Paclitaxel erzielt hätte werden können und somit gegebenenfalls eine günstigere Überlebensprognose zur Folge gehabt hätte.

Treosulfan gilt in Dänemark seit Jahren als Behandlungsalternative beim rezidivierten Ovarialkarzinom und zeichnet sich primär durch gute Verträglichkeit mit moderaten Nebenwirkungen und hoher Wirksamkeit bei älteren, stark vorbehandelten Patientinnen aus (251) (398) (312) (399) (400) (251). Zuletzt war Treosulfan im Rahmen der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2007 in Deutschland als Therapieoption für Ovarialkarzinomsrezidive empfohlen worden (250). Allerdings wurde in einer prospektiven Phase III-Studie der AGO-OVAR von Patientinnen mit partiell Platin-sensitivem und Platin-resistentem Rezidiv die Überlegenheit von Topotecan hinsichtlich des Überlebens gezeigt, woraufhin die Rezidivtherapie in den S3-Leitlinien seit 2013 ohne die Option von Treosulfan empfohlen wird (21) (11). Die aufgeführten Ergebnisse unterstreichen den großen potenziellen Nutzen dieser Platin-freien Substanz, nicht nur in der Rezidiv-, sondern bereits in der Primärsituation.

5.8.3 Klinische Erstlinientherapie (Carboplatin/Paclitaxel) als beste Therapieoption *in-vitro*

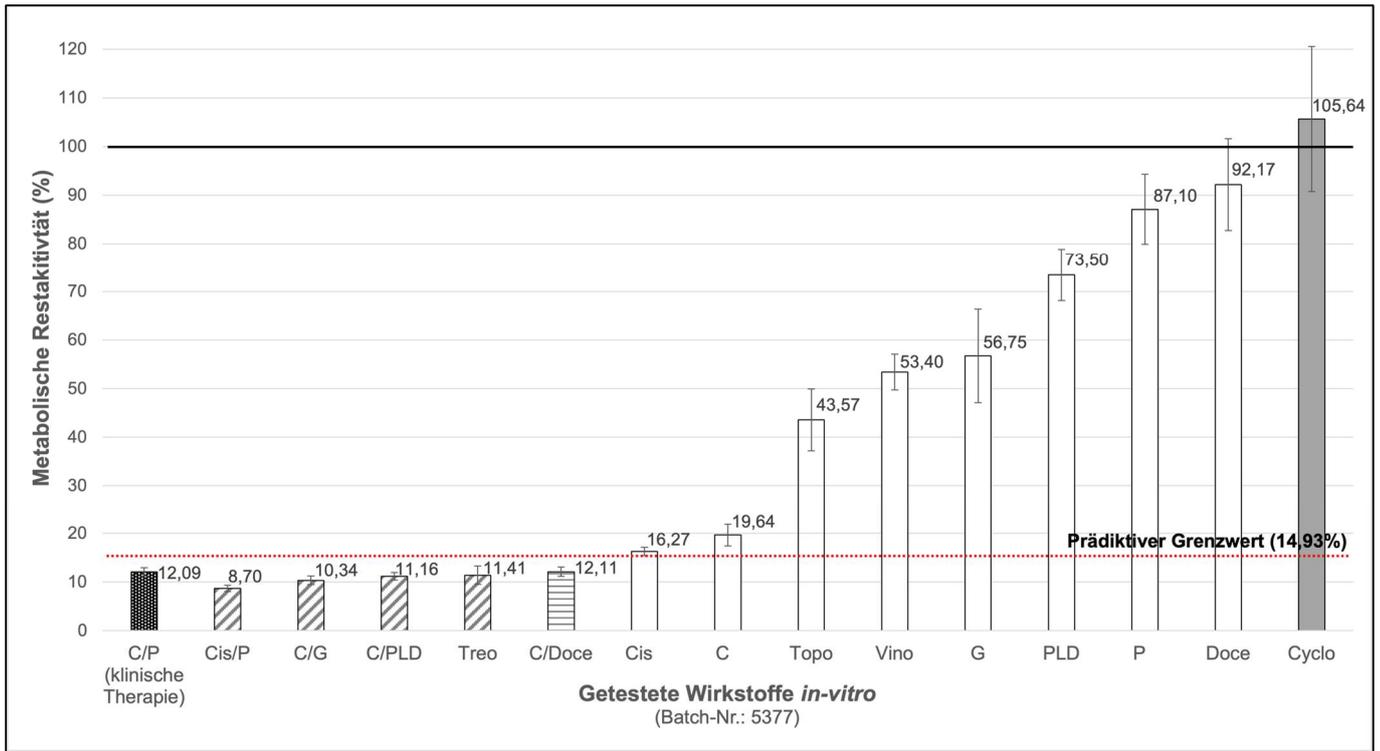


Abbildung 35: Ergebnisse der *in-vitro* Testung von Patientin 5377

Legende zu Abbildung 35: Klassifizierung als äquieffektive Therapieoptionen im Vergleich zu C/P: Cis/P; C/G; C/PLD; Treo; Klassifizierung als zusätzliche Therapiealternative im Vergleich zu C/P: C/Doce (die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie); die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Cis = Cisplatin; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Treo = Treosulfan; Doce = Docetaxel; Topo = Topotecan; Vino = Vinorelbin; Cyclo = Cyclophosphamid

Wie bereits dargestellt gibt es 58 Patientinnen, bei denen in der *in-vitro* Wirkstofftestung die jeweils klinisch erhaltene Erstlinientherapie als beste aller getesteten Optionen identifiziert werden konnte und welche folglich ein signifikant längeres 5-Jahres-OS zeigten (siehe Abbildung 29, Tabelle 26). Als Beispiel hierfür gilt Patientin 5377 (siehe Abbildung 35), welche bei Diagnose 51 Jahre alt war und mit ihrem high-grade serösen linksseitigen Tubenkarzinom das Stadium FIGO IIIC aufwies. Nach radikaler Komplettresektion des Tumors wurde sie Leitlinien-gerecht mit sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab therapiert. Der erste Progress, welcher 36,7 Monate nach Studieneinschluss auftrat (=PFS bzw. Progressintervall 1), wurde mit Carboplatin/PLD gefolgt von Olaparib behandelt. Die Therapie des zweiten Progresses, welchen sie 13,2 Monate später erlitten hatte (=Progressintervall 2), bestand schließlich aus Treosulfan. Nach 10,2 Monaten re-re-rezidierte sie erneut (=Progressintervall 3) und es wurde eine Viertlinientherapie mit Imatinib gefolgt von Car-

boplatin/Gemcitabin eingeleitet. Die Patientin verstarb schließlich nach 65,1 Monaten tumorbedingt und somit als richtig-negativ klassifiziert, da sie das Ereignis innerhalb von 60 Monaten noch nicht aufwies.

Mit Blick auf die Ergebnisse der *in-vitro* Testung dieser Patientin (siehe Abbildung 35) zeigt sich, dass neben Carboplatin/Paclitaxel, welches eine sehr gute Ansprechrate *in-vitro* erzielte (12,09% mRA), keine bessere, jedoch vier äquieffektive (Cisplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin, Carboplatin/PLD, Treosulfan) und eine zusätzliche Therapiealternative (Carboplatin/Docetaxel) identifiziert werden konnten. Alle Behandlungsschemen, welche die Patientin als Erst- bis Viertlinientherapie erhalten hat (Carboplatin/Paclitaxel; Carboplatin/PLD; Treosulfan; Carboplatin/Gemcitabin) erzielten *in-vitro* eine sehr gute Ansprechrate ($\leq 14,93\%$ mRA). Dies ist vermutlich der Grund dafür, dass alle Progresse im Vergleich zu den Gesamtmedianen (PFS = Progressintervall 1: 20,7 Monate; Progressintervall 2: 9,2 Monate; Progressintervall 3: 6,1 Monate) bei dieser Patientin einige Monate später aufgetreten sind und sie trotz mehrfacher Progresse innerhalb von 60 Monaten noch nicht verstorben war. Der Krankheitsverlauf konnte somit durch die Therapie mit *in-vitro* als effektiv identifizierten Behandlungsschemen zugunsten eines längeren Zeitraums bis zum Auftreten des ersten und weiterer Progresse hinausgezögert werden.

5.8.4 Carboplatin-Monotherapie als zusätzliche Alternative zu Carboplatin/Paclitaxel

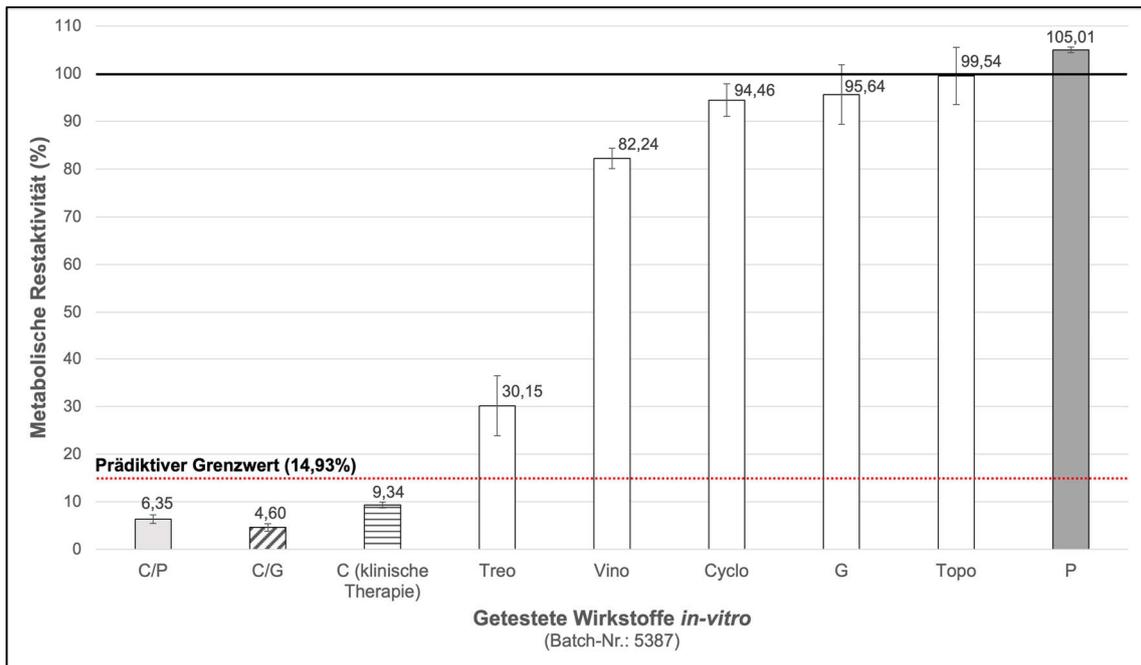


Abbildung 36: Ergebnisse der *in-vitro* Testung von Patientin 5387

Legende zu Abbildung 36: Klassifizierung als äquieffektive Therapieoption im Vergleich zu C/P; C/G; Klassifizierung als zusätzliche Therapiealternative im Vergleich zu C/P; C (die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Treo = Treosulfan; Cyclo = Cyclophosphamid; Vino = Vinorelbin; Topo = Topotecan

Wie beispielhaft an Patientin 5387 gezeigt wurde bei insgesamt 20 der 101 Studienteilnehmerinnen Carboplatin als zusätzliche Therapiealternative identifiziert, wenn bereits auf die klinisch empfohlene Kombinationstherapie aus Carboplatin/Paclitaxel eine hohe Ansprechrate mit $mRA \leq 14,93\%$ erreicht werden konnte (siehe Tabelle 20).

Dies verdeutlicht die Tatsache, bei einigen Patientinnen auch mittels einer Monotherapie bei zugrundeliegender Platin-Sensitivität ebenfalls sehr gute Ansprechraten und somit auch gute Überlebensprognosen erzielen zu können. Insgesamt erhielten neun der 101 Studienteilnehmerinnen von Beginn an eine Carboplatin-Monotherapie, wofür auch in der univariaten Überlebenszeitanalyse kein signifikanter Überlebensnachteil für das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS sowie für das PFI nachgewiesen wurde. Hinsichtlich des 5-Jahres-OS ergab sich bei ihnen auf nicht signifikantem Niveau ein medianes 5-Jahres-OS von 31,1 Monaten (95%-KI: 0,0 - 74,6 Monate) gegenüber 38,2 Monaten (95%-KI: 30,9 - 45,6 Monate) jener Patientinnen, welche Carboplatin/Paclitaxel in der Erstlinie erhalten haben.

Zum Diagnosezeitpunkt war die genannte Patientin 53 80 Jahre alt und an einem beidseitigen primären high-grade serösen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIIB erkrankt. Die Debulking-Operation konnte lediglich unter Verbleib von makroskopischem Tumorrest abgeschlossen werden und sie unterzog sich aufgrund eines alters- und operationsbedingten eingeschränkten Allgemeinzustands lediglich sechs Zyklen einer Carboplatin-Monotherapie, welche sie ohne weitere Modifikationen komplett erhielt. Im gesamten Nachsorgezeitraum von fünf Jahren erlitt die Patientin weder einen Progress noch verstarb sie tumorbedingt. In der *in-vitro* Testung ergab sich für Carboplatin/Paclitaxel eine mRA von 6,35%, wobei als äquieffektive Option Carboplatin/Gemcitabin und als zusätzliche Alternative Carboplatin mit einer mRA von 9,34% identifiziert wurden (siehe Abbildung 36). Gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% wird die Patientin anhand des *in-vitro* Ansprechens auf Carboplatin, was sie klinisch erhalten hat, somit als richtig-negativ klassifiziert.

Auch, wenn in den S3-Leitlinien für alle Patientinnen zur medikamentösen Erstlinientherapie die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel empfohlen ist, wäre basierend auf den Ergebnissen der *in-vitro* Testung auch eine Überlegung, bei jenen, bei welchen mittels einer Carboplatin-Monotherapie ein zu Carboplatin/Paclitaxel vergleichbarer Effekt erzielt werden konnte, die Mono- anstelle der nebenwirkungsreicheren Kombinationstherapie zu wählen (11) (21) (342).

5.8.5 Tumorstimulation *in-vitro* durch die klinisch erhaltene Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel

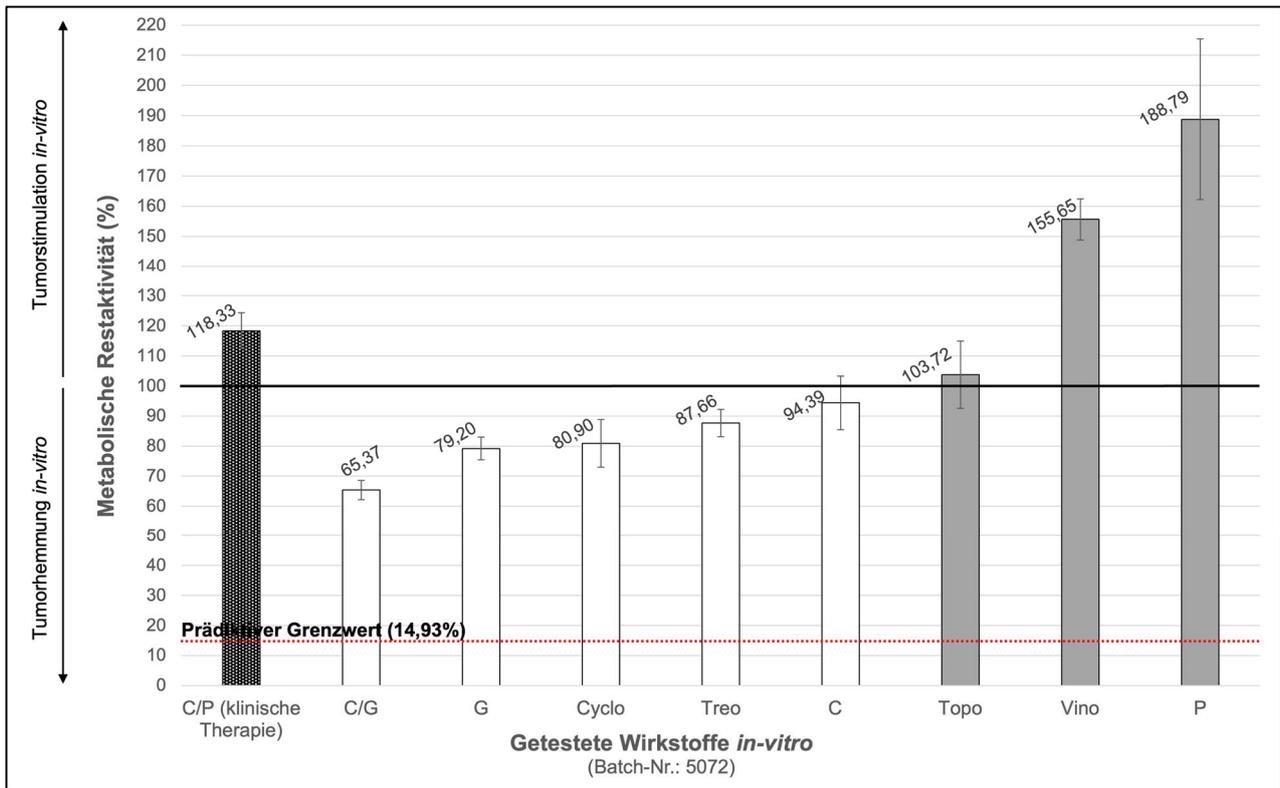


Abbildung 37: Therapieansprechen *in-vitro* bei Patientin 5072

Legende zu Abbildung 37: die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Cyclo = Cyclophosphamid; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan; Vno = Vinorelbin

Innerhalb des Spheroid-Kollektivs ergab sich bei einer Patientin auf die klinisch erhaltene Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel eine *in-vitro* Stimulation des Tumorwachstums (Batch-Nr.: 5072). Alle 23 Patientinnen, bei denen eine oder mehrere Substanzen eine Tumorstimulation bewirkten, wurden bereits im Kapitel 4.4.5.2 dargelegt. Die Ergebnisse aller am PDOC Sphäroidmodell getesteten Wirkstoffe bei Patientin 5072 sind in Abbildung 37 dargestellt. Diese Patientin ist eine der insgesamt zwölf als Chemo-resistent klassifizierten Studienteilnehmerinnen, bei denen mit keiner getesteten Substanz (-kombination) eine Tumorhemmung *in-vitro* von mehr als 50% erzielt wurde.

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 69 Jahren ein high-grade seröses Karzinom diagnostiziert, wobei keine definitive Primariuszuordnung möglich war. Bei Erstdiagnose lagen bereits Fernmetastasen sowie Aszites, Lymphgefäßinvasion und eine Peritonealkarzinose vor. Trotz dieser massiv fortgeschrittenen Erkrankung konnte

die Patientin im Rahmen einer Debulking-Operation ohne Verbleiben makroskopischen Tumorrests operiert werden. Schließlich wurde eine Erstlinientherapie mit Carboplatin/Paclitaxel initiiert, welche jedoch vor dem Hintergrund progredienter Niereninsuffizienz ab dem dritten Zyklus jeweils nur in 75%-Dosierung verabreicht werden konnte. Nach einem PFS (=Progressintervall 1) von 15,6 Monaten trat bei dieser Studienteilnehmerin der erste Tumorprogress auf, welcher jedoch nicht mehr zweitlinientherapiert wurde, da die Patientin 15,9 Monate (=5-Jahres-OS) nach Diagnose ihrem Tumorleiden erlag.

Auch bei dieser Patientin wurden zahlreiche Wirkstoffe *in-vitro* auf ihr Potential in der Tumorchemmung untersucht. Hierbei ergab sich wie bereits erwähnt auf keine der getesteten Platin-haltigen oder Platin-freien Mono- oder Kombinationstherapien metabolische Restaktivitäten von $\leq 50\%$, weswegen diese Patientin als Chemo-resistent gilt. Die klinisch erhaltene und in den S3-Leitlinien empfohlene Behandlung mit Carboplatin/Paclitaxel bewirkte im PDOC Sphäroidmodell sogar eine Stimulation des Tumorwachstums um 18,33% mRA.

Es gilt definitiv, Fälle wie den dieser Patientin in Zukunft zu verhindern. Auch, wenn Patientin 5072 die einzige unter 101 Studienteilnehmerinnen war, welche klinisch eine der Substanzkombinationen erhalten hat, die *in-vitro* eine Stimulation zeigten, so ist es im Rahmen der personalisierten Diagnostik essenziell, jeder Patientin ein effektives Therapieangebot zu machen, um so ihre Überlebensprognose zu verbessern.

5.8.6 Ergebnisse der *in-vitro* Testung einer Patientin mit non-HGSOC

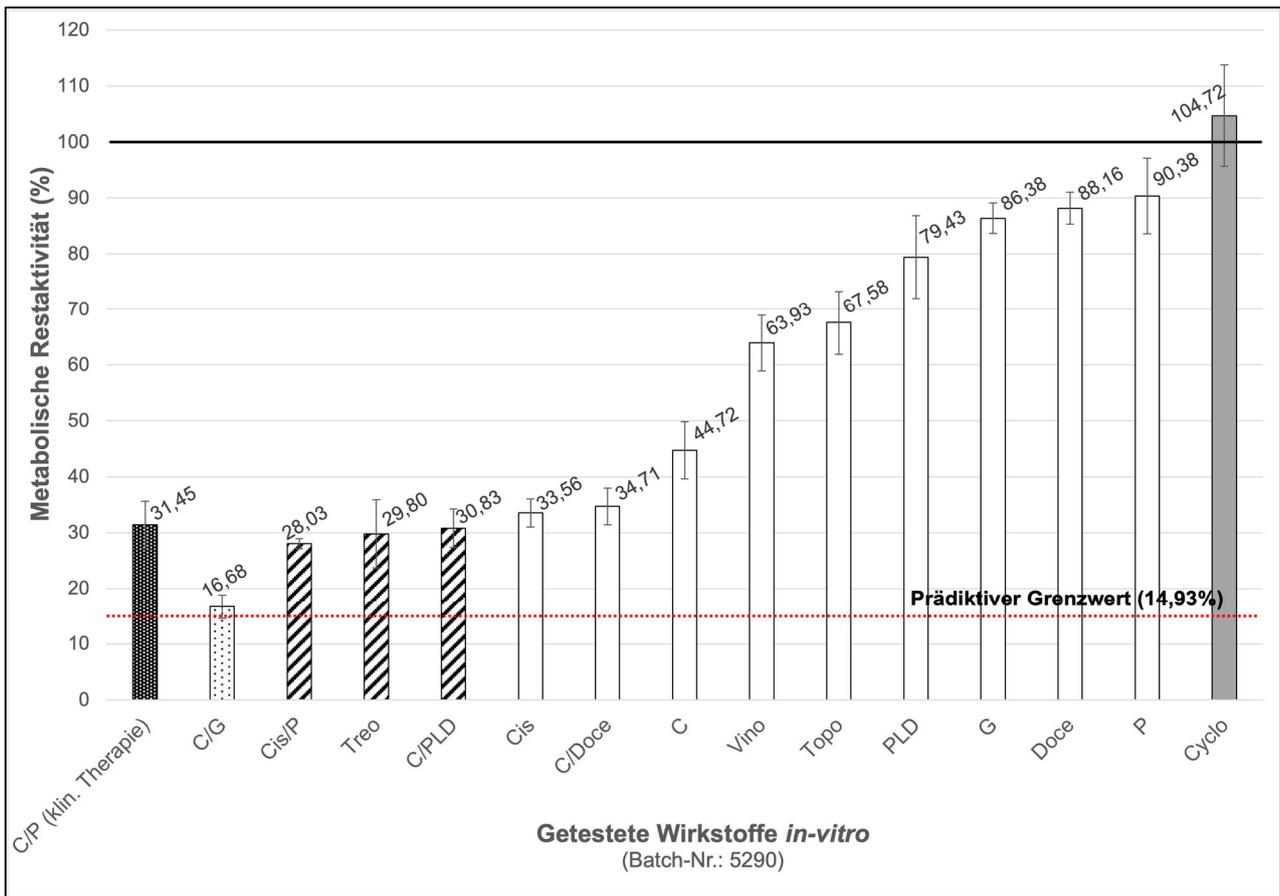


Abbildung 38: Therapieansprechen *in-vitro* bei Patientin 5290

Legende zu Abbildung 38: Klassifizierung als effektivere Therapieoption im Vergleich zu C/P: C/G; Klassifizierung als äquieffektive Therapieoption im Vergleich zu C/P: Cis/P, Treo, C/PLD; die Markierung bei 14,93% mRA entspricht dem statistisch identifizierten Grenzwert zur Differenzierung zwischen gutem und eingeschränktem Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie; die durchgezogene Markierung bei 100,00% mRA entspricht dem Grenzwert zwischen Hemmung und Stimulation des Tumorwachstums *in-vitro*; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Cyclo = Cyclophosphamid; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan; Vino = Vinorelbin; Cis = Cisplatin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doce = Docetaxel

Wie bereits mehrfach dargelegt bestand das Studienkollektiv auch zu 17,3% (n=17/98) aus Patientinnen mit non-HGSOC. Beispielhaft sind in Abbildung 38 die Ergebnisse der *in-vitro* Testung von Patientin 5290 dargestellt. Diese Patientin erhielt im Alter von 43 Jahren die Diagnose eines beidseitigen primären Ovarialkarzinoms mit endometrioider Histologie und high-grade klassifiziertem Malignom. Es handelte sich bei ihr um das Stadium FIGO IIIC, wobei der komplette Tumor im Rahmen einer radikalen Operation restlos entfernt werden konnte. Sie begann schließlich die Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Paclitaxel wurde diese Substanz jedoch beim ersten Therapiezyklus auf 75% ihrer Dosis reduziert, wobei schließlich ab dem zweiten Zyklus die Therapie mit Carboplatin/Docetaxel bis zum sechsten Zyklus ohne weitere Modifikationen fortgeführt wurde. Nach 31,4 Monaten (=PFS) wurde bei dieser Patientin

ein Progress diagnostiziert, welcher mit Treosulfan/Letrozol behandelt wurde. Schließlich re-rezidierte die Patientin nach weiteren 13,2 Monaten (=Progressintervall 2) erneut, wobei sie vor Initiierung einer weiteren Rezidivtherapie nach insgesamt 45,1 Monaten (=OS) tumorbedingt verstarb.

Betrachtet man nun die *in-vitro* Ergebnisse dieser Patientin, welche basierend auf der mRA ihrer klinisch erhaltenen Therapie als richtig-positiv hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren klassifiziert wurde, zeigt sich, dass Carboplatin/Gemcitabin als bessere Behandlungsoption ausgemacht werden konnte (mRA: 16,68%). Dabei erzielte diese Wirkstoffkombination nicht nur eine deutlich geringere mRA, sondern handelt es sich hierbei auch um eine nicht Taxan-haltige Therapie, welche vor dem Hintergrund der aufgetretenen Nebenwirkung gegebenenfalls neben der effektivsten zugleich auch eine verträglichere Option als Carboplatin/Paclitaxel dargestellt hätte. Als äquieffektiv wurden zudem drei weitere Behandlungen identifiziert, wobei neben den Platin-basierten Kombinationen von Cisplatin/Paclitaxel und Carboplatin/PLD in Treosulfan auch eine Platin-freie Option ausgemacht werden konnte.

Somit könnte man auch dieser Patientin mit ihrem non-HGSOC mit insgesamt vier therapeutischen Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel ein breites Behandlungsangebot machen. Dies zeigt einmal mehr, dass das PDOC Sphäroidmodell auch bei Patientinnen mit weder seröser Histologie noch G3-Grading verlässlich in der Lage ist, therapeutische Alternativen für die Erstlinie aufzuzeigen.

5.9 Analyse und Optimierung der Testgüte in definierten Subgruppen

5.9.1 Betrachtung der gemäß PDOC Sphäroidmodell als falsch-positiv und -negativ klassifizierten Patientinnen

Von 99 der 101 hinsichtlich des 5-Jahres-OS analysierten Studienpatientinnen konnte das PDOC Sphäroidmodell mit einer Sensitivität und einem PPW von jeweils 81,5% sowie einer Spezifität und einem NPW von jeweils 64,7% und einer Treffsicherheit von 75,8% das tumorbedingte Versterben innerhalb von fünf Jahren korrekt vorhersagen.

5.9.1.1 Falsch-positiv klassifizierte Patientinnen

Wie bereits dargelegt erfolgte bei zwölf der 99 hinsichtlich des 5-Jahres-OS betrachteten Patientinnen eine falsch-positive Einteilung (siehe Tabelle 17 A). Sie wiesen somit eine mRA auf die klinische Erstlinientherapie von >14,93% auf, verstarben trotz der damit assoziierten und nachgewiesenen ungünstigen Überlebensprognose allerdings nicht im Nachsorgezeitraum. Der Median der mRA der klinischen Erstlinientherapie dieser zwölf Patientinnen beträgt 34,67% mit einer Spannweite von 16,54% bis 92,49%.

Eine detaillierte Tabelle mit klinisch-pathologischen Basisdaten, Informationen zum klinischen Verlauf und Ergebnissen der *in-vitro* Testung dieser zwölf Patientinnen befindet sich im Anhang in Tabelle A 30. Während der Median des 5-Jahres-OS im Gesamtkollektiv 38,1 Monate betrug, lag er bei diesen Patientinnen bei 62,4 Monaten, wobei auch das 5-Jahres-PFS und PFI im Median mit 61,0 Monaten und 55,8 Monaten deutlich über den Ergebnissen aller Studienpatientinnen mit 20,7 Monaten und 15,8 Monaten lagen. Lediglich 25,0% (n=3/12) und 8,3% (n=1/12) dieser Subgruppe rezidierten im Verlauf zwei bzw. drei Mal gegenüber 44,6% (n=45/101) und 17,8% (n=18/101).

Hinsichtlich der klinischen Ausgangssituation ist allen zwölf Patientinnen gemein, dass sie komplett ohne Verbleib makroskopischen Tumorrests operiert werden konnten und jeweils FIGO-Stadien IIA bis IIIC und somit keine Fernmetastasen aufwiesen. Diese beiden Variablen stellten sich in allen erfolgten COX-Regressionsanalysen als die stärksten und unabhängigen Prognosefaktoren für das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS und das PFI heraus (siehe Tabelle 4 bis 9, 15 bis 17). Somit ist die falsch-positive Klassifizierung dieser Patientinnen anhand des Grenzwerts am ehesten auf deren prognostisch deutlich günstigere klinische Ausgangssituation zurückzuführen, da sie weder makroskopischen Tumorrest noch Fernmetastasen bei Erstdiagnose aufwiesen.

5.9.1.2 Falsch-negative klassifizierte Patientinnen

Neben oben genannten falsch-positiven Patientinnen wurden gemäß dem Grenzwert auch zwölf Patientinnen fälschlicherweise als falsch-negativ eingeteilt (siehe Tabelle 17 A). Hier lagen zwar jeweils gute Ansprechraten mit mRA der klinischen

Erstlinientherapie von $\leq 14,93\%$ und somit eine günstige Überlebensprognose vor, jedoch verstarben diese Patientinnen trotzdem innerhalb von fünf Jahren. Auch hierfür sind detaillierte Informationen im Anhang in Tabelle A 31 aufgeführt. Der Median der mRA dieser zwölf Patientinnen betrug $8,73\%$ mit einer Spannweite von $1,97\%$ bis $14,31\%$.

Hinsichtlich der Überlebensintervalle ergaben sich für das 5-Jahres-OS, das 5-Jahres-PFS und das PFI jeweils Mediane von 25,7 Monaten, 18,3 Monaten und 11,7 Monaten und somit ein deutlich schlechterer klinischer Verlauf im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Bei Betrachtung der klinischen Ausgangslage dieser Patientinnen fällt auf, dass im Vergleich zu $37,6\%$ der Gesamtgruppe $58,3\%$ ($n=7$) dieser zwölf Patientinnen weniger als die komplette in den Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie erhalten haben. Insgesamt wurde bei $50,0\%$ ($n=6/12$) dieser Subgruppe gegenüber $24,7\%$ ($n=25/101$) der Gesamtgruppe die Dosis reduziert, was in der univariaten Analyse eine grenzwertig signifikante Verkürzung des 5-Jahres-OS zur Folge hatte (siehe Tabelle 4). Zudem lagen bei allen zwölf Patientinnen high-grade Ovarialkarzinome vor, davon in $75,0\%$ ($n=9/12$) der Fälle als HGSOC. Der klinische Verlauf dieser als falsch-negativ klassifizierten Patientinnen ist somit ebenfalls vor dem Hintergrund der prognostisch ungünstigeren klinisch-pathologischen Ausgangssituation dieser Patientinnen mit einem geringeren Anteil an Leitlinien-gerechter Therapie sowie einem bei 100% liegenden Anteil an high-grade Karzinomen zu betrachten.

5.9.2 Höhere Testgüte des PDOC Sphäroidmodells in klinisch-pathologischen Subgruppen

Bereits in Tabelle 18 wurden jene klinisch-pathologischen Subkollektive vorgestellt, in denen die korrekte Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren häufiger als im Vergleich zur Gesamtgruppe anhand des Grenzwerts von $14,93\%$ mRA getroffen wurde. In überwiegend denselben Gruppen war auch die Vorhersage eines Progresses innerhalb von fünf Jahren genauer (siehe Tabelle A 21 und A 23).

Am deutlichsten war dies in den prognostisch ungünstigen Subgruppen möglich, also bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest, jenen im Stadium FIGO IV, Patientinnen mit ≥ 66 Jahren und jenen mit HGSOC. Dabei ergaben sich Werte für Sensitivität von $82,7\%$ bis $91,9\%$, für Spezifität von $74,1\%$ bis $100,0\%$, für PPW von

85,0% bis 100,0%, für NPW von 69,0% bis 72,7% und für die gesamte Treffsicherheit von 79,8% bis 90,5%. Auch bei der prognostisch günstigen Subgruppe der Patientinnen, welche die vollumfängliche in den Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie erhalten haben, ergaben sich für alle fünf Testgüteparameter höhere Werte im Vergleich zur Gesamtgruppe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass im PDOC Sphäroidmodell durch die Testung der jeweiligen PPC der Wirkstoffe der Erstlinientherapie eben dieses Szenario einer vollständigen und Leitlinien-gerechten systemischen Primärtherapie imitiert wurde.

Diese Erkenntnisse, dass aufgrund der gezeigten höheren Testgütekriterien innerhalb der vier genannten, per se durch eine schlechte Überlebensprognose charakterisierten Subkollektive das Testergebnis in der Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren deutlich verlässlicher ist, unterstreicht das Potential der Technologie des PDOC Sphäroidmodells. Da diese Analyse jedoch grundlegend abstrakt ist, da eine Patientin nicht nur eine der genannten Eigenschaften aufweist, sondern eine individuelle Konstellation an klinischen und pathologischen Faktoren besitzt, führte dies zur Analyse im folgenden Kapitel 5.9.3.

5.9.3 Interpretation des Testergebnisses für die individuelle Patientin

Wie soeben dargelegt wurde, weisen Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest, im Stadium FIGO IV, mit ≥ 66 Jahren bei Erstdiagnose, mit HGSOE sowie mit Leitlinien-gerechter medikamentöser Erstlinientherapie eine höhere Testgüte in der Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren auf als das Gesamtkollektiv. Da jede Patientin diese Eigenschaften auf individuelle Weise verbindet, gilt es, die Verlässlichkeit des Testergebnisses auch für ein Zusammenspiel verschiedener klinischer Voraussetzungen zu prüfen.

Abbildung 39 beinhaltet Informationen zur Testgüte in verschiedenen klinischen Subkollektiven, welche sich in einem mehrschrittigen Prozess aus den vier Variablen zusammensetzen, welche zuvor bereits im Rahmen der multivariaten Analysen betrachtet wurden. Diese Analyse beinhaltet lediglich die 79 Patientinnen mit HGSOE. Zum Einen, da es sich hierbei sowohl um den häufigsten Subtyp innerhalb der EOC handelt. Zum Anderen, da in vorausgehenden Analysen mehrfach gezeigt wurde, dass innerhalb der non-HGSOE die Vorhersage des tumorbedingten Versterbens mit deutlich geringerer Testgüte geschieht als bei HGSOE und das Testergebnis

zumindest bei den als falsch-negativ und -positiv klassifizierten Patientinnen nur eingeschränkt interpretierbar ist.

Während die Analyse zu klinischen Subkollektiven je Einzelfaktor nur bei Patientinnen mit makroskopischem Residualtumor gegenüber jenen ohne Resttumor eine deutlich höhere Testgüte im Vergleich zum Gesamtkollektiv ergab, so zeigt sich in dem mehrere Patientinneneigenschaften kombinierenden Modell in Abbildung 39 Folgendes: auch jene ohne Residualtumor weisen eine deutlich höhere und teilweise bei 100% liegende Testgüte auf, wenn gleichzeitig das Stadium FIGO IV vorlag unabhängig vom Alter der Patientin.

Je nach vorliegender Patientin, welche auf individuelle Art verschiedene dieser aufgeführten Charakteristika vereint, ist somit basierend auf den Ergebnissen der 79 von insgesamt 101 Patientinnen das Ergebnis der *in-vitro* Testung verlässlich einzuschätzen.

Auch wenn sich für die Einzelfaktoren des Stadiums FIGO II und III sowie Patientinnen im Alter von <66 Jahren eine verminderte Testgüte im Vergleich zum Gesamtkollektiv nachweisen ließ (siehe Tabelle 18), so ergeben diese beide Variablen kombiniert mit dem Vorliegen makroskopischen Tumorrests bei den neun betroffenen Patientinnen mit dieser Konstellation eine bei 100% liegende Testgüte. Folglich verbleibt neben dem in allen erfolgten Analysen gezeigten und größten prognostischen Stellenwert des Faktors makroskopischen Tumorrests auch festzustellen, dass diese Variable auch die Verlässlichkeit des PDOC Sphäroidmodells deutlich zu optimieren vermag.

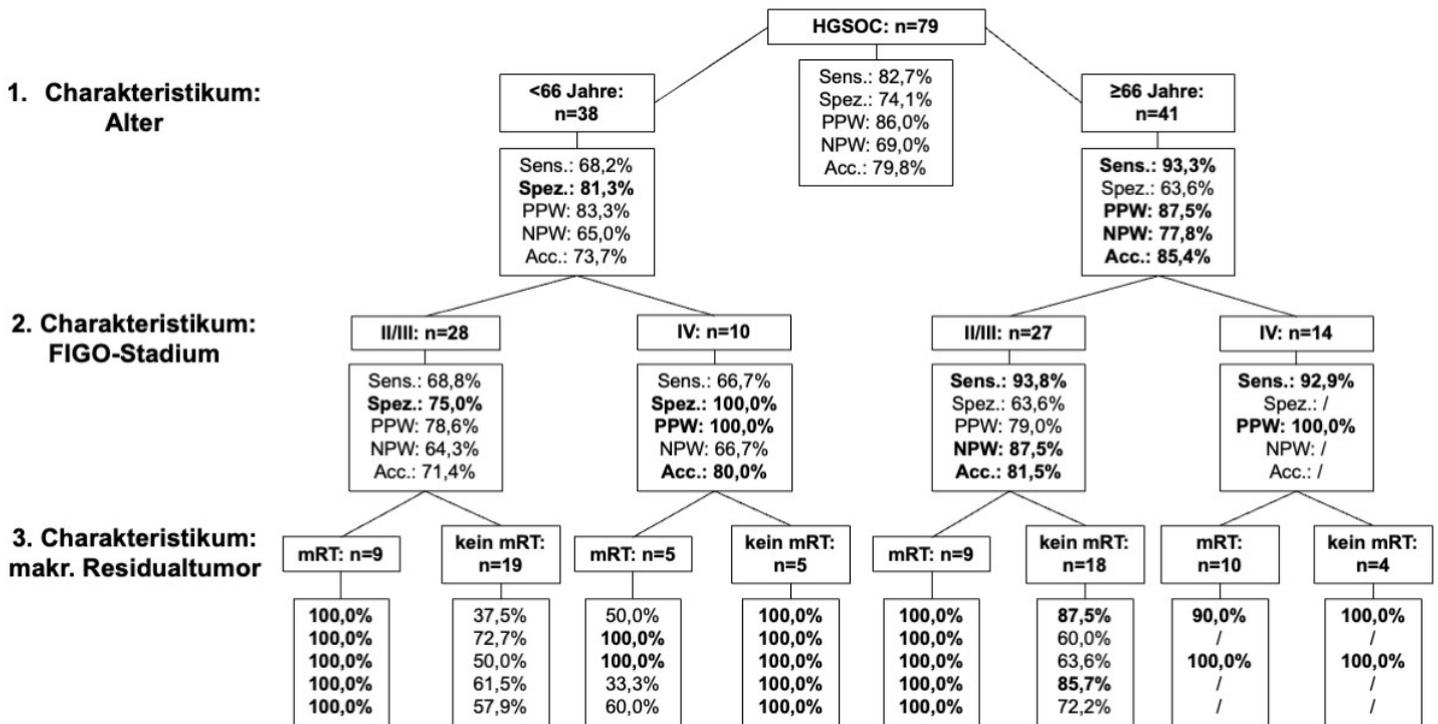


Abbildung 39: Kombination einzelner klinischer Faktoren zur Erfassung der Testgüte in der Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren von 79 Patientinnen mit HGSOE und weiteren klinisch-pathologischen Eigenschaften

Legende zu Abbildung 39: fett markierte Werte liegen über dem jeweiligen Ergebnis der Gesamtgruppe von 101 Patientinnen; n = Anzahl von Patientinnen; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; mRT = makroskopischer Residualtumor; Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; Acc. = Treffsicherheit

Somit bleibt abschließend anzumerken, dass die Interpretation des Testergebnisses über das Ansprechen auf die klinische Erstlinientherapie am PDOC Sphäroidmodell somit jeweils vor dem individuellen klinischen Kontext und der Ausgangssituation dieser Betroffenen vorzunehmen ist. Bei verlässlicher Vorhersage des tumorbedingten Versterbens gemessen am prädiktiven Grenzwert von 14,93% mRA sind auch die Ergebnisse zu weiteren *in-vitro* getesteten Wirkstoffen als verlässlich zu betrachten. Zudem gilt es, die gewonnenen Erkenntnisse in die geplante randomisierte Interventionsstudie einfließen zu lassen. Beispielsweise wäre eine ausschließliche Studienteilnahme bei Vorliegen all dieser klinisch-pathologischen Informationen denkbar. Zudem ist diese Interventionsstudie als zwei-armige Studie in Planung, in der der Effekt auf das Überleben zwischen Patientinnen mit einer Carboplatin/Paclitaxel-Kombinationstherapie gemäß Leitlinienempfehlung und jenen untersucht wird, welche klinisch diejenige Therapie erhalten haben, welche sich gemäß PDOC Sphäroidmodell als die beste verfügbare Therapieoption herausstellte. Bei diesem

Therapiearm wäre eine weiterführende Analyse denkbar, welche die Testgüte untersucht und vergleicht, ob jene mit eingeschränkter Testgüte in der Vorhersage des tumorbedingten Versterbens zugleich auch weniger verlässliche therapeutische Alternativen *in-vitro* mit schlechterem klinischem Verlauf ergaben.

5.10 Ist das PDOC Sphäroidmodell ein Chemo-Sensitivitäts- oder Chemo-Resistenztest?

Bisher wurden bereits an verschiedenen Stellen dieser Arbeit die Ergebnisse der *in-vitro*-Testung vor dem Hintergrund des jeweiligen klinischen Verlaufs der Studienteilnehmerinnen dargelegt. In der Einleitung in Kapitel 1.2 wurden bereits einige CSRA vorgestellt, welche präklinisch bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom angewendet werden können. Dies soll jedoch gemäß der Empfehlung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) aus dem Jahr 2011 nicht außerhalb des Rahmens klinischer Studien erfolgen (401). Laut Morand du Puch et al. ist jedoch aufgrund des großen Potentials dieser Technologien zeitnah mit einer neuen Stellungnahme der ASCO zu rechnen, welche jedoch zum Stand dieser Arbeit noch nicht vorliegend war (57).

Mittels PDOC Sphäroidmodell war es möglich, sowohl 88,1% des Gesamtkollektivs als Chemo-sensitiv als auch die verbleibenden 11,9% als Chemo-resistent basierend auf deren Ergebnissen in der *in-vitro* Testung zu klassifizieren. Für 86 der 89 Chemo-sensitiven Patientinnen wurden insgesamt 234 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert, welche einen vergleichbaren oder größeren Therapieeffekt im PDOC Sphäroidmodell erzielten. Aber auch die Erkenntnis, dass zwölf der 101 Studienpatientinnen auf keinen der getesteten Wirkstoffe mit einer Ansprechrate von mindestens 50% reagierten, ist wertvoll. Bei diesen Patientinnen könnte die Testung zielgerichteter Substanzen gegebenenfalls effektive Behandlungsoptionen ausmachen.

Somit ist auch das untersuchte PDOC Sphäroidmodell dem Überbegriff der CSRA, welche sowohl Erkenntnisse zur Sensitivität als auch zur Resistenz der untersuchten Malignome liefern, zuzuordnen und als universelles Instrument in der präklinischen Therapiefindung, derzeit zumindest im Rahmen von Studien, einsetzbar.

5.11 Wurden alle Fragestellungen erfolgreich beantwortet?

1) Stellt das PDOC Sphäroidmodell einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei multimodal therapierten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom dar? (→ siehe Kapitel 4.3.4.1)

In einer multivariaten Analyse, welche auf klinisch-pathologische Faktoren (Alter, makroskopischer Tumorrest, FIGO-Stadium, Histologie/Grading, Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie) adjustiert wurde, ließ sich für das Ergebnis des PDOC Sphäroidmodells gemessen am statistisch ermittelten Grenzwert von 14,93% mRA ein unabhängiger prädiktiver Stellenwert in der Vorhersage des 5-Jahres-OS nachweisen. Neben genannten Faktoren stellte das *in-vitro* Ergebnis gemessen an der Hazard Rate die am zweitstärksten mit dem 5-Jahres-OS assoziierte Variable dar.

2) Stellt das PDOC Sphäroidmodell einen unabhängigen prädiktiven Faktor für das Progress-freie Überleben nach fünf Jahren bei multimodal therapierten Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom dar? (→ siehe Kapitel 4.3.4.2)

In einer weiteren Multivariatanalyse neben identischen Variablen wie beim 5-Jahres-OS ergab sich auch für den sekundären Endpunkt des 5-Jahres-PFS ein statistisch signifikanter und unabhängiger Stellenwert in der Überlebensprädiktion durch den Grenzwert von 14,93% mRA. Nach den Prognosefaktoren des makroskopischen Tumorrests und des FIGO Stadiums IV wies das Ergebnis im PDOC Sphäroidmodell die dritthöchste Hazardrate auf das 5-Jahres-PFS auf.

3) Ermöglicht die präklinische *in-vitro* Testung der Erstlinientherapie anhand des PDOC Sphäroidmodells eine Aussage über die Platin-Sensitivität im Sinne des Platin-freien Intervalls (PFI) von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom? (→ siehe Kapitel 4.3.4.3)

Auch für den gleichwertig zum 5-Jahres-PFS betrachtenden sekundären Endpunkt des PFI ergab sich ein deckungsgleiches Ergebnis. Somit ist auch die Vorhersage des Platin-freien Intervalls anhand des individuellen Testergebnisses im PDOC Sphäroidmodell gemessen am Grenzwert von 14,93% mRA verlässlich möglich.

4) Ist es möglich, mittels der Testung aktuell und ehemals empfohlener Zweitlinientherapien im PDOC Sphäroidmodell für die individuelle Patientin eine vergleichbar effektive oder wirksamere Zytostatikabehandlung neben der empfohlenen Erstlinientherapie aus Carboplatin/Paclitaxel zu identifizieren? (→ siehe Kapitel 4.4)

Insgesamt wurden elf Zytostatika mono- und kombinationstherapeutisch *in-vitro* getestet. Für insgesamt 86 der 101 Patientinnen konnten in Summe 234 Therapien als vergleichbar wirksam oder effektiver im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert werden. Davon waren insgesamt 71,4% (n=167/234) Platin-basiert und 28,6% (n=67/234) Platin-frei. Anteilig entfielen davon 32,1% (n=75/234) auf Carboplatin/Gemcitabin, 20,5% (n=48/234) auf Treosulfan, 12,0% (n=28/234) auf Carboplatin monotherapeutisch und 10,7% (n=25/234) auf Carboplatin/PLD. 16,6% (n=39/234) bestanden aus verschiedenen weiteren Platin-haltigen Therapien, wobei die verbleibenden 8,1% (n=19/234) aus Platin-freien Wirkstoffen bestanden. Somit konnte basierend auf dem PDOC Sphäroidmodell jeder dieser 86 Patientinnen ein alternatives Therapieangebot zur Leitlinienempfehlung in Form von durchschnittlich 2,7 Wirkstoffen gemacht werden.

5) Kann mittels präklinischer Wirkstofftestung eine Subpopulation von Patientinnen identifiziert werden, welche als mutmaßlich Chemo-resistent zu klassifizieren ist? (→ siehe Kapitel 4.4.5.1)

Während 89 der 101 Studienpatientinnen basierend auf den Ergebnissen der *in-vitro* Testung als Chemo-sensitiv klassifiziert wurden und bei ihnen mindestens eine Therapieoption mit mRA von $\leq 50\%$ identifiziert werden konnte, so konnte für zwölf Patientinnen kein einziger zytostatischer Wirkstoff ausgemacht werden, welcher eine Tumorchemmung *in-vitro* von mehr als 50% bewirkte. Diese Patientinnen wurden somit als Chemo-resistent bezeichnet. Für dieses Subkollektiv gilt es, weitere Wirkstoffe wie zielgerichtete Therapien am PDOC Sphäroidmodell zu testen, wobei auch molekulargenetische Untersuchungen im Sinne eines komplementären Ansatzes in den Prozess der individuellen Therapiefindung miteinbezogen werden sollten.

6) Profitieren bestimmte Patientinnengruppen mit einem primären Ovarialkarzinom besonders vom PDOC Sphäroidmodell? (→ siehe Kapitel 4.3.5 und 5.9.3)

Für alle 99 der 101 Studienpatientinnen, welche hinsichtlich des primären Endpunkts des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren betrachtet wurden, ergeben sich eine Sensitivität sowie ein PPW von jeweils 81,5% neben einer Spezifität und einem NPW von jeweils 64,7%. In klinischen Subgruppen jedoch ergab sich eine deutlich höhere Testgüte. So geschah die Vorhersage des primären Endpunkts bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest, FIGO IV, ≥ 66 Jahren und HGSOE mit höherer Treffsicherheit als im Gesamtkollektiv. Bei diesen vier Subkollektiven, welche allesamt als prognostisch ungünstig einzuschätzen sind, ist somit die Aussage des PDOC Sphäroidmodells verlässlicher. Daher könnten speziell diese Patientinnen von einem durch die *in-vitro* Testung ermittelten Therapieangebot profitieren.

7) Können auch für Patientinnen, deren Karzinom nicht dem in ca. 80% vorliegenden Subtyp des high-grade serösen Ovarialkarzinoms entspricht, mittels Testung am PDOC Sphäroidmodell effektive zytostatische Alternativen identifiziert werden? (→ siehe Kapitel 4.4.5.5)

Insgesamt 17,3% (n=17/98) des Studienkollektivs entfielen auf Patientinnen mit non-HGSOE. Elf dieser 17 Patientinnen wurden anhand des Grenzwerts als richtig-positiv oder -negativ hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren klassifiziert. Für diese elf Patientinnen konnten insgesamt 27 therapeutische Ausweichmöglichkeiten zu Carboplatin/Paclitaxel identifiziert werden. Somit erbringt die Testung am PDOC Sphäroidmodell unabhängig vom histologischen Subtyp innerhalb der EOC Ergebnisse, welche der jeweiligen Patientin als Behandlungsalternative zur Leitlinienempfehlung aufgezeigt werden könnten.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Derzeit mangelt es weiterhin an verlässlichen Instrumenten, mit denen es möglich ist, bereits präklinisch individuelle Therapieentscheidungen für Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom mit hoher Wirksamkeit und zugleich guter Verträglichkeit zu treffen. Funktionelle dreidimensionale Modelle könnten hierbei einen Teil zum Schließen dieser Lücke beitragen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der prädiktive Stellenwert des PDOC Sphäroidmodells in der Vorhersage des Ansprechens auf die jeweilige Erstlinientherapie anhand von 101 Studienteilnehmerinnen untersucht, wobei es anhand des statistisch ermittelten Grenzwerts möglich war, Patientinnen mit kürzerem von jenen mit signifikant längerem Überleben zu unterscheiden.

Perspektivisch gilt es hierbei, diesen Grenzwert an weiteren Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom im Rahmen einer groß angelegten Interventionsstudie zu validieren. Diese soll als zwei-armig angelegte randomisierte Studie den klinischen Verlauf und das Überleben von Patientinnen, welche eine den aktuellen Leitlinien entsprechende Erstlinientherapie erhalten haben, jenen gegenüberstellen, welche mit derjenigen Primärtherapie behandelt wurde, welche sich in der in-vitro Testung aus aktuellen und ehemaligen Leitlinienempfehlung zur Erst- und Zweitlinie als die beste verfügbare Option herausstellte. Auch die Auswahl spezifischer und für diese Interventionsstudie geeigneter Charakteristika des Studiendesigns sollte präzise erfolgen (281). Die Technologie war in 97,0% der Fälle erfolgreich und benötigt vom Probeneingang bis zum Vorliegen der individuellen Ansprechraten lediglich sieben Tage. Somit könnten die Ergebnisse in diesem zeitlich annehmbaren Intervall im interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Eine strukturierte und standardisierte Dokumentation der Therapienebenwirkungen, eventueller Modifikationen und PROs zur Erfassung der Lebensqualität ist ebenfalls zu berücksichtigen (306). Außerdem sollte im Rahmen dieser Interventionsstudie auch die Testung der jeweiligen Wirkstoffe in 75% und 50% der PPC vorgenommen werden, da diese mit 66,7% und 27,8% im Spheroid-Kollektiv die häufigsten vorgenommenen Dosismodifikationen waren. Bei jeder Patientin sollten im Rahmen der Interventionsstudie jeweils dieselbe Anzahl an gleichen Wirkstoffen getestet werden, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zudem wäre denkbar, Patientinnen erst über die Studienteilnahme aufzuklären und zu rekrutieren, wenn histopathologisch im Rahmen einer Schnellschnittdiagnostik die Diagnose eines primären Ovarialkarzinoms gesichert wurde, um die Rate an Screening Failure künftig zu vermindern. Des Weiteren

sollte im Rahmen der Aufarbeitung eine erneute Untersuchung hinsichtlich des in der zugeteilten Probe vorherrschenden histologischen Subtyps stattfinden. Beispielsweise bei gemischten EOC oder MMM variiert diese Verteilung innerhalb des Primärtumors, was abhängig vom histologischen Subtyp in der zugeteilten Probe Auswirkungen auf das jeweilige Therapieansprechen in-vitro haben könnte. Somit sollte das Ergebnis des pathologischen Befunds vor in-vitro Therapie und Auswertung verifiziert werden.

Insgesamt lag für die Vorhersage des tumorbedingten Versterbens innerhalb des fünf Jahre umfassenden Nachsorgezeitraums die Sensitivität sowie der PPW bei jeweils 81,5%, die Spezifität sowie der NPW bei jeweils 64,7% und die allgemeine Treffsicherheit bei 75,8%, wobei diese in isolierten Subgruppen mit schlechteren Prognoseeigenschaften wie dem Verbleiben makroskopischen Tumorrests, dem Stadium FIGO IV oder bei Patientinnen mit ≥ 66 Jahren deutlich gesteigert wurde. Dies spiegelt sich überwiegend auch in einem weniger abstrakten Modell wider, welches die Testgüte in einem vier klinisch-pathologische Patientinnencharakteristika vereinenden Schema abbildet. Allgemein gilt es, das Testergebnis vor dem Hintergrund der individuellen Patientinnenkonstellation zu interpretieren.

Gesamt betrachtet konnte für 85,2% ($n=86/101$) des SpherID-Kollektivs mindestens eine weitere therapeutische Ausweichmöglichkeit zu Carboplatin/Paclitaxel mittels in-vitro Wirkstofftestung identifiziert werden, wobei zwölf Patientinnen basierend auf ihren Ergebnissen als Chemo-resistent klassifiziert wurden. Speziell bei jenen Patientinnen gilt es, aufgrund mangelhafter Ansprechraten auf Zytostatika auch das in-vitro Ansprechen von zielgerichteten Substanzen oder Immuntherapeutika zu untersuchen und nach Möglichkeit ohne makroskopischen Tumorrest zu operieren, was sich auch in den Analysen des SpherID-Kollektivs wie in zahlreichen anderen Studien als wichtigster prognostischer Faktor gezeigt hat.

Primäres Ziel bei allen Patientinnen sollte sein, bereits in der Primärsituation die effektivste Therapie zu finden, um einen eventuellen Progress hinauszuzögern und somit die Rezidiv-freie Zeit bzw. das PFS und dadurch gegebenenfalls auch das Gesamtüberleben zu verlängern. Denn wie gezeigt wurde, verkürzen sich die Intervalle zwischen den auftretenden Progressen stetig mit konsekutiver Verschlechterung der Überlebensprognose. Jedoch könnte das PDOC Sphäroidmodell neben der Primärsituation auch bei den jeweiligen Progressen einen Beitrag in der Findung der optimalen Rezidivtherapie leisten, da sich im Rahmen eines Progresses häufig die

Tumorbiologie verändert und es zu einer höheren Rate an Platin-resistenten Patientinnen kommt (402) (235). Es gilt somit nicht nur bei den Chemo-resistenten, sondern bei allen Patientinnen in der Primär- und Rezidivsituation einen Diagnostikansatz zu wählen, der das funktionelle Sphäroidmodell mit weiteren Verfahren kombiniert und so zu weiteren Erkenntnissen führen könnte. So sind beispielsweise genomische Analysen, welche Aufschlüsse auf das Ansprechen zielgerichteter Therapien geben könnten, neben neuen Methoden der künstlichen Intelligenz denkbare komplementäre Ansätze in der Findung der individuell am besten geeigneten Behandlung von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom im Rahmen der personalisierten Medizin (111) (403) (121) (200) (112).

Literaturverzeichnis

1. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut. 2023;14. Ausgabe:p. 94-7.
2. Buttmann-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*. 2019;25(2):92-8.
3. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:3-14.
4. Cabasag CJ, Arnold M, Butler J, Inoue M, Trabert B, Webb PM, et al. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence. *Int J Cancer*. 2020;146(3):749-58.
5. Cabasag CJ, Fagan PJ, Ferlay J, Vignat J, Laversanne M, Liu L, 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):1535-41.
6. Erdmann F, Spix C, Katalinic A. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut. 2021;13. Ausgabe:p. 102-5.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
8. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
9. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
10. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, 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. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2022.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2021.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2020.

14. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
15. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-12.
16. Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, Carlo De Cicco N, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;140:28-38.
17. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(10):833-48.
18. Armstrong DK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, Version 2.2023. 2023.
19. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3968-71.
20. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(3):213-21.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL. 2013.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2016.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2019.
24. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):215-20.
25. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):493-8.
26. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. 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):1234-44.

27. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.
28. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
29. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1):60-8.
30. Freyer G, Tew WP, Moore KN. Treatment and trials: ovarian cancer in older women. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:227-35.
31. Gondos A, Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Trends in population-based cancer survival in Germany: to what extent does progress reach older patients? *Ann Oncol*. 2007;18(7):1253-9.
32. Hershman D, Jacobson JS, McBride R, Mitra N, Sundararajan V, Grann VR, et al. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94(2):540-9.
33. Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C, Braicu I, Lambrechts S, Chekerov R, et al. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):42.
34. Heilmann T, Pfisterer J, Hempel AM, Saß S, Hedderich J, Pujade-Lauraine E, et al. Early treatment modifications improve chemotherapy adherence in ovarian cancer patients ≥ 70 years. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):616-24.
35. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany. *Ann Oncol*. 2007;18(2):282-7.
36. Lontos M, Papatheodoridi A, Andrikopoulou A, Thomakos N, Haidopoulos D, Rodolakis A, et al. Management of the Elderly Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer in the REAL-WORLD Setting. *Curr Oncol*. 2021;28(2):1143-52.
37. Joseph N, Clark RM, Dizon DS, Lee MS, Goodman A, Boruta D, Jr., et al. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):401-5.
38. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):41-9.
39. González-Martín A, Sánchez-Lorenzo L, Bratos R, Márquez R, Chiva L. First-line and maintenance therapy for ovarian cancer: current status and future directions. *Drugs*. 2014;74(8):879-89.

40. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
41. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(6):1351-60.
42. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-47.
43. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4).
44. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet.* 2019;393(10177):1240-53.
45. Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC, Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(11):668-79.
46. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):439-47.
47. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004;164(5):1511-8.
48. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-6.
49. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, Nakayama K, Velculescu VE, Vogelstein B, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol.* 2012;226(3):413-20.
50. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4).
51. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1256-66.
52. Ricci F, Affatato R, Carrassa L, Damia G. Recent Insights into Mucinous Ovarian Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
53. Ismail A, Choi S, Boussios S. Frontiers of Ovarian Carcinosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2023.
54. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus

review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

55. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, Goodman AK, Boruta DM, 2nd, Schorge JO, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):477-81.

56. Galon J, Bruni D. Tumor Immunology and Tumor Evolution: Intertwined Histories. *Immunity*. 2020;52(1):55-81.

57. Morand du Puch CB, Vanderstraete M, Giraud S, Lautrette C, Christou N, Mathonnet M. Benefits of functional assays in personalized cancer medicine: more than just a proof-of-concept. *Theranostics*. 2021;11(19):9538-56.

58. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.

59. Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, Mattsson J, Lehti K, Dahlstrand H, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):207-23.

60. Pietilä EA, Gonzalez-Molina J, Moyano-Galceran L, Jamalzadeh S, Zhang K, Lehtinen L, et al. Co-evolution of matrisome and adaptive adhesion dynamics drives ovarian cancer chemoresistance. *Nat Commun*. 2021;12(1):3904.

61. Naba A, Clauser KR, Hoersch S, Liu H, Carr SA, Hynes RO. The matrisome: in silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. *Mol Cell Proteomics*. 2012;11(4):M111.014647.

62. Nagel CI, Backes FJ, Hade EM, Cohn DE, Eisenhauer EL, O'Malley DM, et al. Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):221-4.

63. Liutkauskiene S, Janciauskiene R, Jureniene K, Grizas S, Malonyte R, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III ovarian cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15:105.

64. Hatsy S, Brambs C, Kiechle M. Incidence and predictors for chemotherapy modifications and their impact on the outcome of ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(6):1891-9.

65. Boyd LR, Muggia FM. Carboplatin/Paclitaxel Induction in Ovarian Cancer: The Finer Points. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(8):418-20, 22-4.

66. Colombo PE, Fabbro M, Theillet C, Bibeau F, Rouanet P, Ray-Coquard I. Sensitivity and resistance to treatment in the primary management of epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):207-16.

67. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771-5.

68. van Zyl B, Tang D, Bowden NA. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):R303-r18.
69. Gupta P, Miller A, Olayanju A, Madhuri TK, Velliou E. A Systematic Comparative Assessment of the Response of Ovarian Cancer Cells to the Chemotherapeutic Cisplatin in 3D Models of Various Structural and Biochemical Configurations-Does One Model Type Fit All? *Cancers (Basel)*. 2022;14(5).
70. El Bairi K, Kandhro AH, Gouri A, Mahfoud W, Louanjli N, Saadani B, et al. Emerging diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers for ovarian cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017;40(2):105-18.
71. Monk BJ, Herzog TJ, Tewari KS. Evolution of Chemosensitivity and Resistance Assays as Predictors of Clinical Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4717-28.
72. Bagnoli M, Canevari S, Califano D, Losito S, Maio MD, Raspagliesi F, et al. Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1137-46.
73. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
74. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.
75. Bell DW. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
76. Feng Z, Wen H, Ju X, Bi R, Chen X, Yang W, et al. Homologous recombination repair gene mutations show no survival benefits in Chinese high-grade serous ovarian cancer patients. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):364.
77. Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD, 2nd, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):677-82.
78. Yee C, Dickson KA, Muntasir MN, Ma Y, Marsh DJ. Three-Dimensional Modelling of Ovarian Cancer: From Cell Lines to Organoids for Discovery and Personalized Medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:836984.
79. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol*. 2023;34(8):681-92.
80. <https://myriad.com/genetic-tests/mychoicecdx-tumor-test/>. MyChoice® CDx. Myriad HRD Companion Diagnostic Test. Informing both early-line and late-line

treatment decisions for patients with ovarian cancer. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

81. Garrido MP, Fredes AN, Lobos-González L, Valenzuela-Valderrama M, Vera DB, Romero C. Current Treatments and New Possible Complementary Therapies for Epithelial Ovarian Cancer. *Biomedicines*. 2021;10(1).

82. García García Y, Marín Alcalá M, Martínez Vila C. Anti-angiogenic therapy for ovarian cancer. *EJC Suppl*. 2020;15:77-86.

83. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-28.

84. Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5449-57.

85. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017.

86. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet*. 2016;388(10043):518-29.

87. Vergote I, Scambia G, O'Malley DM, Van Calster B, Park SY, Del Campo JM, 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. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):862-76.

88. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3374-82.

89. Vergote I, du Bois A, Floquet A, Rau J, Kim JW, Del Campo JM, 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):186-91.

90. Ray-Coquard I, Cibula D, Mirza MR, Reuss A, Ricci C, Colombo N, 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):439-48.

91. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04229615?tab=table>. A Study of Fluzoparib±Apatinib Versus Placebo Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on First-Line Platinum-Based Chemotherapy. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

92. Maiorano BA, Maiorano MFP, Lorusso D, Maiello E. Ovarian Cancer in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: State of the Art and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).

93. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.
94. Ghisoni E, Imbimbo M, Zimmermann S, Valabrega G. Ovarian Cancer Immunotherapy: Turning up the Heat. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
95. Pawłowska A, Rekowska A, Kuryło W, Pańczyszyn A, Kotarski J, Wertel I. Current Understanding on Why Ovarian Cancer Is Resistant to Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13).
96. Yoon WH, DeFazio A, Kasherman L. Immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer: where do we go from here? *Cancer Drug Resist.* 2023;6(2):358-77.
97. Naumann RW, Coleman RL, Brown J, Moore KN. Phase III trials in ovarian cancer: The evolving landscape of front line therapy. *Gynecologic Oncology.* 2019;153(2):436-44.
98. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol.* 2021:Jco2100306.
99. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1275-89.
100. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03642132?tab=table>. Avelumab and Talazoparib in Untreated Advanced Ovarian Cancer (JAVELIN OVARIAN PARP 100). 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)
101. <https://www.merckgroup.com/de/news/javelin-ovarian-parp-19-03-2019.html>. Merck und Pfizer geben Abbruch der Phase-III-Studie JAVELIN Ovarian PARP 100 bei unbehandeltem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bekannt. 2019 (aufgerufen am 18.12.2023)
102. Monk BJ, Coleman RL, Fujiwara K, Wilson MK, Oza AM, Oaknin A, et al. ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following frontline platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(12):1589-94.
103. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740165?tab=table>. Study of Chemotherapy With Pembrolizumab (MK-3475) Followed by Maintenance With Olaparib (MK-7339) for the First-Line Treatment of Women With BRCA Non-mutated Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC) (MK-7339-001/KEYLYNK-001/ENGOT-ov43/GOG-3036). 2023 (aufgerufen am 18.12.230)
104. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602859?cond=Ovarian%20Cancer&term=dostarlimab&rank=5>. A Comparison of Platinum-based Therapy With TSR-042

and Niraparib Versus Standard of Care (SOC) Platinum-based Therapy as First-line Treatment of Stage III or IV Nonmucinous Epithelial Ovarian Cancer (FIRST). 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

105. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03737643?tab=table>. Durvalumab Treatment in Combination With Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib Treatment in Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O). 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

106. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020;11(1):3801.

107. Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, et al. Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(4):443-7.

108. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Personalized-Medicine>. NIH. National Human Genome Research Institute. Personalized Medicine. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

109. Mitteilungen und Bekanntmachungen. Informationen der Organe, Einrichtungen und sonstigen Stellen der Europäischen Union. Schlussfolgerungen des Rates zu personalisierter Medizin für Patienten (2015/C 421/03). *Amtsblatt der Europäischen Union.* 2015:(aufgerufen am 03.1.2024).

110. Morgan MM, Johnson BP, Livingston MK, Schuler LA, Alarid ET, Sung KE, et al. Personalized in vitro cancer models to predict therapeutic response: Challenges and a framework for improvement. *Pharmacol Ther.* 2016;165:79-92.

111. Letai A, Bhola P, Welm AL. Functional precision oncology: Testing tumors with drugs to identify vulnerabilities and novel combinations. *Cancer Cell.* 2022;40(1):26-35.

112. Xiao Y, Bi M, Guo H, Li M. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis. *EBioMedicine.* 2022;79:104001.

113. Newton AM, Devor EJ, Gonzalez Bosquet J. Prediction of Epithelial Ovarian Cancer Outcomes With Integration of Genomic Data. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(1):92-108.

114. Hiss D. Optimizing molecular-targeted therapies in ovarian cancer: the renewed surge of interest in ovarian cancer biomarkers and cell signaling pathways. *J Oncol.* 2012;2012:737981.

115. Muñoz-Galván S, Carnero A. Leveraging Genomics, Transcriptomics, and Epigenomics to Understand the Biology and Chemoresistance of Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(16).

116. Shah S, Cheung A, Kutka M, Sheriff M, Boussios S. Epithelial Ovarian Cancer: Providing Evidence of Predisposition Genes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13).

117. Asphaug L, Melberg HO. The Cost-Effectiveness of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Norway. *MDM Policy Pract.* 2019;4(1):2381468318821103.
118. Cardillo N, Russo D, Newtonson A, Reyes H, Lyons Y, Devor E, et al. Identification of Novel lncRNAs in Ovarian Cancer and Their Impact on Overall Survival. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3).
119. Elias KM, Fendler W, Stawiski K, Fiascone SJ, Vitonis AF, Berkowitz RS, et al. Diagnostic potential for a serum miRNA neural network for detection of ovarian cancer. *Elife.* 2017;6.
120. Dong K, Zhang W, Cheng S, Shu W, Zhao R, Wang H. The Progress of the Specific and Rapid Genetic Detection Methods for Ovarian Cancer Diagnosis and Treatment. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221114497.
121. Aghayousefi R, Hosseiniyan Khatibi SM, Zununi Vahed S, Bastami M, Pirmoradi S, Teshnehlab M. A diagnostic miRNA panel to detect recurrence of ovarian cancer through artificial intelligence approaches. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022.
122. Shi Z, Zhao Q, Lv B, Qu X, Han X, Wang H, et al. Identification of biomarkers complementary to homologous recombination deficiency for improving the clinical outcome of ovarian serous cystadenocarcinoma. *Clin Transl Med.* 2021;11(5):e399.
123. Ditto A, De Cecco L, Paolini B, Alberti P, Martinelli F, Leone Roberti Maggiore U, et al. Validation of MiROvaR, a microRNA-based predictor of early relapse in early stage epithelial ovarian cancer as a new strategy to optimise patients' prognostic assessment. *Eur J Cancer.* 2022;161:55-63.
124. De Cecco L, Bagnoli M, Chiodini P, Pignata S, Mezzanzanica D. Prognostic Evidence of the miRNA-Based Ovarian Cancer Signature MiROvaR in Independent Datasets. *Cancers (Basel).* 2021;13(7).
125. Lopacinska-Jørgensen J, Oliveira D, Wayne Novotny G, Høgdall CK, Høgdall EV. Integrated microRNA and mRNA signatures associated with overall survival in epithelial ovarian cancer. *PLoS One.* 2021;16(7):e0255142.
126. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128(4):683-92.
127. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85.
128. Natanzon Y, Goode EL, Cunningham JM. Epigenetics in ovarian cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:160-9.
129. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature.* 2015;521(7553):489-94.

130. de Leon M, Cardenas H, Vieth E, Emerson R, Segar M, Liu Y, et al. Transmembrane protein 88 (TMEM88) promoter hypomethylation is associated with platinum resistance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):539-47.
131. Lum E, Vigliotti M, Banerjee N, Cutter N, Wrzeszczynski KO, Khan S, et al. Loss of DOK2 induces carboplatin resistance in ovarian cancer via suppression of apoptosis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(2):369-76.
132. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, Lempiäinen H, Paprotka T, Evans I, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med*. 2017;9(1):116.
133. Ahn HS, Yeom J, Yu J, Kwon YI, Kim JH, Kim K. Convergence of Plasma Metabolomics and Proteomics Analysis to Discover Signatures of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
134. Zhang H, Liu T, Zhang Z, Payne SH, Zhang B, McDermott JE, et al. Integrated Proteogenomic Characterization of Human High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cell*. 2016;166(3):755-65.
135. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*. 2017;168(4):657-69.
136. Ke C, Hou Y, Zhang H, Fan L, Ge T, Guo B, et al. Large-scale profiling of metabolic dysregulation in ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(3):516-26.
137. Bachmayr-Heyda A, Aust S, Auer K, Meier SM, Schmetterer KG, Dekan S, et al. Integrative Systemic and Local Metabolomics with Impact on Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):2081-92.
138. Jiang J, Chen Z, Wang H, Wang Y, Zheng J, Guo Y, et al. Screening and Identification of a Prognostic Model of Ovarian Cancer by Combination of Transcriptomic and Proteomic Data. *Biomolecules*. 2023;13(4).
139. Khella CA, Mehta GA, Mehta RN, Gatz ML. Recent Advances in Integrative Multi-Omics Research in Breast and Ovarian Cancer. *J Pers Med*. 2021;11(2).
140. Panico C, Avesani G, Zormpas-Petridis K, Rundo L, Nero C, Sala E. Radiomics and Radiogenomics of Ovarian Cancer: Implications for Treatment Monitoring and Clinical Management. *Radiol Clin North Am*. 2023;61(4):749-60.
141. Morand S, Devanaboyina M, Staats H, Stanbery L, Nemunaitis J. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
142. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9).
143. Guo C, Song C, Zhang J, Gao Y, Qi Y, Zhao Z, et al. Revisiting chemoresistance in ovarian cancer: Mechanism, biomarkers, and precision medicine. *Genes Dis*. 2022;9(3):668-81.
144. Ortiz M, Wabel E, Mitchell K, Horibata S. Mechanisms of chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Cancer Drug Resist*. 2022;5(2):304-16.

145. Norouzi-Barough L, Sarookhani MR, Sharifi M, Moghbelinejad S, Jangjoo S, Salehi R. Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *J Cell Physiol.* 2018;233(6):4546-62.
146. Tumiati M, Hietanen S, Hynninen J, Pietilä E, Färkkilä A, Kaipio K, 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):4482-93.
147. Ramalho S, Andrade LAA, Filho CC, Natal RA, Pavanello M, Ferracini AC, et al. Role of discoidin domain receptor 2 (DDR2) and microRNA-182 in survival of women with high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2019;41(1):1010428318823988.
148. Nagumo Y, Villareal MO, Isoda H, Usui T. RSK4 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer cells, which is resensitized by its inhibitor BI-D1870. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;679:23-30.
149. Kops GJ, Weaver BA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(10):773-85.
150. Maloney SM, Hoover CA, Morejon-Lasso LV, Prospero JR. Mechanisms of Taxane Resistance. *Cancers (Basel).* 2020;12(11).
151. Kavallaris M, Kuo DY, Burkhart CA, Regl DL, Norris MD, Haber M, et al. Taxol-resistant epithelial ovarian tumors are associated with altered expression of specific beta-tubulin isoforms. *J Clin Invest.* 1997;100(5):1282-93.
152. Vahedi S, Chufan EE, Ambudkar SV. Global alteration of the drug-binding pocket of human P-glycoprotein (ABCB1) by substitution of fifteen conserved residues reveals a negative correlation between substrate size and transport efficiency. *Biochem Pharmacol.* 2017;143:53-64.
153. Patel RP, Kuhn S, Yin D, Hotz JM, Maher FA, Robey RW, et al. Cross-resistance of cisplatin selected cells to anti-microtubule agents: Role of general survival mechanisms. *Transl Oncol.* 2021;14(1):100917.
154. Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):8.
155. Yue P, Han B, Zhao Y. Focus on the molecular mechanisms of cisplatin resistance based on multi-omics approaches. *Mol Omics.* 2023;19(4):297-307.
156. Jiang X, Li X, Li W, Bai H, Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2303-13.
157. Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):362-9.
158. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302-14.

159. Vescarelli E, Gerini G, Megiorni F, Anastasiadou E, Pontecorvi P, Solito L, et al. MiR-200c sensitizes Olaparib-resistant ovarian cancer cells by targeting Neuropilin 1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):3.
160. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434(7035):913-7.
161. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-21.
162. Liu L, Cai S, Han C, Banerjee A, Wu D, Cui T, et al. ALDH1A1 Contributes to PARP Inhibitor Resistance via Enhancing DNA Repair in BRCA2(-/-) Ovarian Cancer Cells. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(1):199-210.
163. Yamamoto TM, McMellen A, Watson ZL, Aguilera J, Ferguson R, Nurmehmedov E, et al. Activation of Wnt signaling promotes olaparib resistant ovarian cancer. *Mol Carcinog.* 2019;58(10):1770-82.
164. Hustedt N, Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. *Nat Cell Biol.* 2016;19(1):1-9.
165. Brill E, Yokoyama T, Nair J, Yu M, Ahn YR, Lee JM. Prexasertib, a cell cycle checkpoint kinases 1 and 2 inhibitor, increases in vitro toxicity of PARP inhibition by preventing Rad51 foci formation in BRCA wild type high-grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017;8(67):111026-40.
166. McNeely S, Beckmann R, Bence Lin AK. CHEK again: revisiting the development of CHK1 inhibitors for cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2014;142(1):1-10.
167. Vaidyanathan A, Sawers L, Gannon AL, Chakravarty P, Scott AL, Bray SE, et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *Br J Cancer.* 2016;115(4):431-41.
168. Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, Fojo AT, Bates SE, Gottesman MM. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(7):452-64.
169. Li L, Nan F, Guo Q, Guan D, Zhou C. Resistance to bevacizumab in ovarian cancer SKOV3 xenograft due to EphB4 overexpression. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(6):1282-7.
170. Erber R, Eichelsbacher U, Powajbo V, Korn T, Djonov V, Lin J, et al. EphB4 controls blood vascular morphogenesis during postnatal angiogenesis. *Embo j.* 2006;25(3):628-41.
171. Arjaans M, Oude Munnink TH, Oosting SF, Terwisscha van Scheltinga AG, Gietema JA, Garbacik ET, et al. Bevacizumab-induced normalization of blood vessels in tumors hampers antibody uptake. *Cancer Res.* 2013;73(11):3347-55.

172. Franco M, Roswall P, Cortez E, Hanahan D, Pietras K. Pericytes promote endothelial cell survival through induction of autocrine VEGF-A signaling and Bcl-w expression. *Blood*. 2011;118(10):2906-17.
173. Letai A. Functional precision cancer medicine-moving beyond pure genomics. *Nat Med*. 2017;23(9):1028-35.
174. Bosserman L, Prendergast F, Herbst R, Fleisher M, Salom E, Strickland S, 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):3901-5.
175. Singh T, Neal AS, Moatamed NA, Memarzadeh S. Exploring the Potential of Drug Response Assays for Precision Medicine in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1).
176. Salom E, Penalver M, Homesley H, Burrell M, Garrett A, Present CA, et al. Correlation of pretreatment drug induced apoptosis in ovarian cancer cells with patient survival and clinical response. *J Transl Med*. 2012;10:162.
177. Krivak TC, Lele S, Richard S, Secord AA, Leath CA, 3rd, Brower SL, et al. A chemoresponse assay for prediction of platinum resistance in primary ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):68.e1-8.
178. Kim HS, Kim TJ, Chung HH, Kim JW, Kim BG, Park NH, et al. In vitro extreme drug resistance assay to taxanes or platinum compounds for the prediction of clinical outcomes in epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(11):1513-20.
179. Wang C, Tang Z, Zhao Y, Yao R, Li L, Sun W. Three-dimensional in vitro cancer models: a short review. *Biofabrication*. 2014;6(2):022001.
180. Kischkel FC, Meyer C, Eich J, Nassir M, Mentze M, Braicu I, et al. Prediction of clinical response to drugs in ovarian cancer using the chemotherapy resistance test (CTR-test). *J Ovarian Res*. 2017;10(1):72.
181. Nath S, Devi GR. Three-dimensional culture systems in cancer research: Focus on tumor spheroid model. *Pharmacol Ther*. 2016;163:94-108.
182. Ciucci A, Buttarelli M, Fagotti A, Scambia G, Gallo D. Preclinical models of epithelial ovarian cancer: practical considerations and challenges for a meaningful application. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(7):364.
183. Bilbao M, Katz C, Kass SL, Smith D, Hunter K, Warshal D, 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).
184. Mitra A, Mishra L, Li S. Technologies for deriving primary tumor cells for use in personalized cancer therapy. *Trends Biotechnol*. 2013;31(6):347-54.
185. Kim JB. Three-dimensional tissue culture models in cancer biology. *Semin Cancer Biol*. 2005;15(5):365-77.

186. Lee JM, Mhawech-Fauceglia P, Lee N, Parsanian LC, Lin YG, Gayther SA, et al. A three-dimensional microenvironment alters protein expression and chemosensitivity of epithelial ovarian cancer cells in vitro. *Lab Invest.* 2013;93(5):528-42.
187. Jung PS, Kim DY, Kim MB, Lee SW, Kim JH, Kim YM, 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):1029-34.
188. Lee J, Kim JM, Lee YH, Chong GO, Hong DG. Applicability of the Histoculture Drug Response Assay to Predict Platinum Sensitivity and Prognosis in Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2021;41(12):6287-92.
189. Chen H, Gotimer K, De Souza C, Tepper CG, Karnezis AN, Leiserowitz GS, et al. Short-term organoid culture for drug sensitivity testing of high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;157(3):783-92.
190. Kopper O, de Witte CJ, Löhmußaar K, Valle-Inclan JE, Hami N, Kester L, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity. *Nat Med.* 2019;25(5):838-49.
191. Dumont S, Jan Z, Heremans R, Van Gorp T, Vergote I, Timmerman D. Organoids of epithelial ovarian cancer as an emerging preclinical in vitro tool: a review. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):105.
192. Nanki Y, Chiyoda T, Hirasawa A, Ookubo A, Itoh M, Ueno M, et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing. *Sci Rep.* 2020;10(1):12581.
193. Gunti S, Hoke ATK, Vu KP, London NR, Jr. Organoid and Spheroid Tumor Models: Techniques and Applications. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
194. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar MF, Vallance JE, Tolle K, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature.* 2011;470(7332):105-9.
195. Bi J, Newton AM, Zhang Y, Devor EJ, Samuelson MI, Thiel KW, et al. Successful Patient-Derived Organoid Culture of Gynecologic Cancers for Disease Modeling and Drug Sensitivity Testing. *Cancers (Basel).* 2021;13(12).
196. Bray LJ, Hutmacher DW, Bock N. Addressing Patient Specificity in the Engineering of Tumor Models. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:217.
197. Jackson EL, Lu H. Three-dimensional models for studying development and disease: moving on from organisms to organs-on-a-chip and organoids. *Integr Biol (Camb).* 2016;8(6):672-83.
198. Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol.* 2018;36(4):358-71.

199. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. *Nat Cell Biol.* 2016;18(3):246-54.
200. Saha B, Mathur T, Handley KF, Hu W, Afshar-Kharghan V, Sood AK, et al. OvCa-Chip microsystem recreates vascular endothelium-mediated platelet extravasation in ovarian cancer. *Blood Adv.* 2020;4(14):3329-42.
201. Saha B, Mathur T, Tronolone JJ, Chokshi M, Lokhande GK, Selahi A, et al. Human tumor microenvironment chip evaluates the consequences of platelet extravasation and combinatorial antitumor-antiplatelet therapy in ovarian cancer. *Sci Adv.* 2021;7(30).
202. Templeton AR, Jeffery PL, Thomas PB, Perera MPJ, Ng G, Calabrese AR, et al. Patient-Derived Explants as a Precision Medicine Patient-Proximal Testing Platform Informing Cancer Management. *Front Oncol.* 2021;11:767697.
203. Clark J, Fotopoulou C, Cunnea P, Krell J. Novel Ex Vivo Models of Epithelial Ovarian Cancer: The Future of Biomarker and Therapeutic Research. *Front Oncol.* 2022;12:837233.
204. Abreu S, Silva F, Mendes R, Mendes TF, Teixeira M, Santo VE, et al. Patient-derived ovarian cancer explants: preserved viability and histopathological features in long-term agitation-based cultures. *Sci Rep.* 2020;10(1):19462.
205. Ricciardelli C, Lokman NA, Sabit I, Gunasegaran K, Bonner WM, Pyragius CE, et al. Novel ex vivo ovarian cancer tissue explant assay for prediction of chemosensitivity and response to novel therapeutics. *Cancer Lett.* 2018;421:51-8.
206. Rennert H, Eng K, Zhang T, Tan A, Xiang J, Romanel A, et al. Development and validation of a whole-exome sequencing test for simultaneous detection of point mutations, indels and copy-number alterations for precision cancer care. *NPJ Genom Med.* 2016;1:16019-.
207. Réda M, Richard C, Bertaut A, Niogret J, Collot T, Fumet JD, et al. Implementation and use of whole exome sequencing for metastatic solid cancer. *EBioMedicine.* 2020;51:102624.
208. Augustine R, Kalva SN, Ahmad R, Zahid AA, Hasan S, Nayeem A, et al. 3D Bioprinted cancer models: Revolutionizing personalized cancer therapy. *Transl Oncol.* 2021;14(4):101015.
209. Fang Y, Eglén RM. Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. *SLAS Discov.* 2017;22(5):456-72.
210. Mazzocchi A, Soker S, Skardal A. 3D bioprinting for high-throughput screening: Drug screening, disease modeling, and precision medicine applications. *Appl Phys Rev.* 2019;6(1).
211. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):773-85.
212. Napoli GC, Figg WD, Chau CH. Functional Drug Screening in the Era of Precision Medicine. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:912641.

213. Shin JY, Yeo YH, Jeong JE, Park SA, Park WH. Dual-crosslinked methylcellulose hydrogels for 3D bioprinting applications. *Carbohydr Polym.* 2020;238:116192.
214. <https://www.oncgnostics.com/blog/2022/06/30/ivdr-in-vitro-diagnostic-device-regulation-tritt-in-kraft/#:~:text=Was%20ist%20die%20IVDR%3F> Mid. Die IVDR (In-vitro-Diagnostic Device Regulation). 2022 (aufgerufen am 01.11.2023)
215. Verordnung (EU) 2017/746 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-Vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Union.* 2017:(aufgerufen am 24.10.2023).
216. Kahles A, Goldschmid H, Volckmar AL, Plöger C, Kazdal D, Penzel R, et al. [Structure and content of the EU-IVDR : Current status and implications for pathology]. *Pathologie (Heidelb).* 2022;43(5):351-64.
217. <https://www.johner-institut.de/blog/regulatory-affairs/unterschiede-zwischen-der-ivdr-und-ivdd/>. Unterschiede zwischen der IVDR und der IVDD. 2023 (aufgerufen am 01.11.2023)
218. Weroha SJ, Becker MA, Enderica-Gonzalez S, Harrington SC, Oberg AL, Maurer MJ, et al. Tumorgrafts as in vivo surrogates for women with ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1288-97.
219. Tudrej P, Kujawa KA, Cortez AJ, Lisowska KM. Characteristics of in Vivo Model Systems for Ovarian Cancer Studies. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3).
220. Sun H, Cao S, Mashl RJ, Mo CK, Zaccaria S, Wendl MC, et al. Comprehensive characterization of 536 patient-derived xenograft models prioritizes candidates for targeted treatment. *Nat Commun.* 2021;12(1):5086.
221. Tsang SI, Hassan AA, To SKY, Wong AST. Experimental models for ovarian cancer research. *Exp Cell Res.* 2022;416(1):113150.
222. Odunsi A, McGray AJR, Miliotto A, Zhang Y, Wang J, Abiola A, et al. Fidelity of human ovarian cancer patient-derived xenografts in a partially humanized mouse model for preclinical testing of immunotherapies. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2).
223. Barua A, Bitterman P, Abramowicz JS, Dirks AL, Bahr JM, Hales DB, et al. Histopathology of ovarian tumors in laying hens: a preclinical model of human ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):531-9.
224. Paris EA, Bahr JM, Bitterman P, Basu S, Abramowicz JS, Barua A. Incidence of malignant transformation in the oviductal fimbria in laying hens, a preclinical model of spontaneous ovarian cancer. *PLoS One.* 2021;16(7):e0255007.
225. Barriuso J, Nagaraju R, Hurlstone A. Zebrafish: a new companion for translational research in oncology. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):969-75.
226. Weiswald LB, Bellet D, Dangles-Marie V. Spherical cancer models in tumor biology. *Neoplasia.* 2015;17(1):1-15.

227. Tomas E, Shepherd TG. Insights into high-grade serous carcinoma pathobiology using three-dimensional culture model systems. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):70.
228. Long L, Hu Y, Long T, Lu X, Tuo Y, Li Y, et al. Tumor-associated macrophages induced spheroid formation by CCL18-ZEB1-M-CSF feedback loop to promote transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(12).
229. Shuford S, Wilhelm C, Rayner M, Elrod A, Millard M, Mattingly C, et al. Prospective Validation of an Ex Vivo, Patient-Derived 3D Spheroid Model for Response Predictions in Newly Diagnosed Ovarian Cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):11153.
230. Appleton KM, Elrod AK, Lassahn KA, Shuford S, Holmes LM, DesRochers TM. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in combination with olaparib display antitumor activity in ovarian cancer patient-derived three-dimensional spheroid cultures. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(3):843-56.
231. Raghavan S, Mehta P, Ward MR, Bregenza ME, Fleck EMA, Tan L, et al. Personalized Medicine-Based Approach to Model Patterns of Chemoresistance and Tumor Recurrence Using Ovarian Cancer Stem Cell Spheroids. *Clin Cancer Res.* 2017;23(22):6934-45.
232. Ward Rashidi MR, Mehta P, Bregenza M, Raghavan S, Fleck EM, Horst EN, et al. Engineered 3D Model of Cancer Stem Cell Enrichment and Chemoresistance. *Neoplasia.* 2019;21(8):822-36.
233. Halfter K, Ditsch N, Kolberg HC, Fischer H, Hauzenberger T, von Koch FE, 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;15:519.
234. Halfter K, Hoffmann O, Ditsch N, Ahne M, Arnold F, Paepke S, et al. Testing chemotherapy efficacy in HER2 negative breast cancer using patient-derived spheroids. *J Transl Med.* 2016;14(1):112.
235. Hoffmann OI, Regenauer M, Czogalla B, Brambs C, Burges A, Mayer B. Interpatient Heterogeneity in Drug Response and Protein Biomarker Expression of Recurrent Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9).
236. Hoffmann OI, Ilmberger C, Magosch S, Joka M, Jauch KW, Mayer B. Impact of the spheroid model complexity on drug response. *J Biotechnol.* 2015;205:14-23.
237. Mayer B, Karakhanova S, Bauer N, Liu L, Zhu Y, Philippov PP, et al. A marginal anticancer effect of regorafenib on pancreatic carcinoma cells in vitro, ex vivo, and in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017;390(11):1125-34.
238. Griffith LG, Swartz MA. Capturing complex 3D tissue physiology in vitro. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(3):211-24.

239. Kapałczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, Zajączkowska M, Teresiak A, Filas V, et al. 2D and 3D cell cultures - a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):910-9.
240. Luo Z, Wang Q, Lau WB, Lau B, Xu L, Zhao L, et al. Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? *Cancer Lett.* 2016;377(2):174-82.
241. McKenzie AJ, Hicks SR, Svec KV, Naughton H, Edmunds ZL, Howe AK. The mechanical microenvironment regulates ovarian cancer cell morphology, migration, and spheroid disaggregation. *Sci Rep.* 2018;8(1):7228.
242. Gilazieva Z, Ponomarev A, Rutland C, Rizvanov A, Solovyeva V. Promising Applications of Tumor Spheroids and Organoids for Personalized Medicine. *Cancers (Basel).* 2020;12(10).
243. <https://www.tumorregister-muenchen.de/glossary.php> Tumorregister München, Glossar (aufgerufen am 24.10.2023)
244. Czogalla B, Dötzer K, Sigrüner N, von Koch FE, Brambs CE, Anthuber S, 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).
245. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629.
246. Zhang J, Li H. Heterogeneity of tumor chemosensitivity in ovarian epithelial cancer revealed using the adenosine triphosphate-tumor chemosensitivity assay. *Oncol Lett.* 2015;9(5):2374-80.
247. <https://www.promega.de/resources/guides/cell-biology/atp-assays/>. ATP Assays. What is an ATP Assay? 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)
248. <https://statistikguru.de/spss/kaplan-meier/ergebnisse-interpretieren-berichten-2.html>. Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Ergebnisse interpretieren und berichten. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)
249. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. Applied survival analysis : regression modeling of time-to-event data / David W. Hosmer, Stanley Lemeshow, Susanne May. Second edition. ed. Hoboken, N.J: Wiley-Interscience; 2008.
250. Schmalfeldt B. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.; 2007.
251. Sehouli J, Tomè O, Dimitrova D, Camara O, Runnebaum IB, Tessen HW, 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):541-50.
252. https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php. MedCalc®. easy-to-use statistical software. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

253. Dötzer K, Schlüter F, Schoenberg MB, Bazhin AV, von Koch FE, Schnelzer A, 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).
254. Ray U, Jung DB, Jin L, Xiao Y, Dasari S, Sarkar Bhattacharya S, et al. Targeting LRRC15 Inhibits Metastatic Dissemination of Ovarian Cancer. *Cancer Res*. 2022;82(6):1038-54.
255. Parvathareddy SK, Siraj AK, Al-Badawi IA, Tulbah A, Al-Dayel F, Al-Kuraya KS. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic epithelial ovarian cancer and its clinico-pathological correlation. *Sci Rep*. 2021;11(1):3750.
256. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2017
257. Hollis RL. Molecular characteristics and clinical behaviour of epithelial ovarian cancers. *Cancer Letters*. 2023;555:216057.
258. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecologic Oncology*. 2016;140(3):457-62.
259. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28.
260. González-Martín A, Desauw C, Heitz F, Cropet C, Gargiulo P, Berger R, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *European Journal of Cancer*. 2022;174:221-31.
261. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, Rau J, Mahner S, Pautier P, et al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(4):893-902.
262. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, 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. *Lancet*. 2019;394(10214):2084-95.
263. Clamp AR, James EC, McNeish IA, Dean A, Kim JW, O'Donnell DM, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer treatment (ICON8): overall survival results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):919-30.

264. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(8):738-48.
265. du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, 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):78-89.
266. McCluggage WG, Hirschowitz L, Gilks CB, Wilkinson N, Singh N. 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):230-9.
267. Singh N, McCluggage WG, Gilks CB. High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathology*. 2017;71(3):339-56.
268. Chen F, Gaitskell K, Garcia MJ, Albukhari A, Tsaltas J, Ahmed AA. Serous tubal intraepithelial carcinomas associated with high-grade serous ovarian carcinomas: a systematic review. *Bjog*. 2017;124(6):872-8.
269. Gilks CB, Irving J, Köbel M, Lee C, Singh N, Wilkinson N, 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):357-64.
270. Folsom SM, Berger J, Soong TR, Rangaswamy B. Comprehensive Review of Serous Tumors of Tubo-Ovarian Origin: Clinical Behavior, Pathological Correlation, Current Molecular Updates, and Imaging Manifestations. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2023;52(5):425-38.
271. Seebacher V, Reinthaller A, Koelbl H, Concin N, Nehoda R, Polterauer S. The Impact of the Duration of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Epithelial Ovarian Cancer - A Retrospective Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169272.
272. Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA, Lopez MA, Shafer A, Van Le L, et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):74-80.
273. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, Friedlander M, Mutch DG, Glaser G, 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):18-23.
274. Wright JD, Doan T, McBride R, Jacobson JS, Hershman DL. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *British Journal of Cancer*. 2008;98(7):1197-203.
275. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eie>

rstockkrebs.html. Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom). 2022 (aufgerufen am 02.01.2024)

276. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(5):229-39.

277. Ma L-L, Wang Y-Y, Yang Z-H, Huang D, Weng H, Zeng X-T. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Medical Research*. 2020;7(1):7.

278. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297.

279. LaVange LM, Durham TA, Koch GG. Randomization-based nonparametric methods for the analysis of multicentre trials. *Stat Methods Med Res*. 2005;14(3):281-301.

280. Blümle A, von Elm E, Antes G, Meerpohl JJ. Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108(8):495-503.

281. Superchi C, Brion Bouvier F, Gerardi C, Carmona M, San Miguel L, Sánchez-Gómez LM, et al. Study designs for clinical trials applied to personalised medicine: a scoping review. *BMJ Open*. 2022;12(5):e052926.

282. van Renterghem AWJ, van de Haar J, Voest EE. Functional precision oncology using patient-derived assays: bridging genotype and phenotype. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):305-17.

283. Zhang Q, Bosch-Ruè È, Pérez RA, Truskey GA. Biofabrication of tissue engineering vascular systems. *APL Bioeng*. 2021;5(2):021507.

284. Wang L, Chen Z, Xu Z, Yang Y, Wang Y, Zhu J, et al. A new approach of using organ-on-a-chip and fluid-structure interaction modeling to investigate biomechanical characteristics in tissue-engineered blood vessels. *Front Physiol*. 2023;14:1210826.

285. Cao X, Maharjan S, Ashfaq R, Shin J, Zhang YS. Bioprinting of Small-Diameter Blood Vessels. *Engineering*. 2021;7(6):832-44.

286. Tanahashi M, Yamada T, Moriyama S, Suzuki E, Niwa H. [The effect of the histoculture drug response assay (HDRA) based perioperative chemotherapy for non-small cell lung cancer]. *Kyobu Geka*. 2008;61(1):26-30.

287. Yoon YS, Kim CW, Roh SA, Cho DH, Kim GP, Hong YS, et al. Applicability of histoculture drug response assays in colorectal cancer chemotherapy. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3581-6.

288. de Witte CJ, Espejo Valle-Inclan J, Hami N, Löhmußaar K, Kopper O, Vreuls CPH, et al. Patient-Derived Ovarian Cancer Organoids Mimic Clinical Response and

Exhibit Heterogeneous Inter- and Inpatient Drug Responses. *Cell Rep.* 2020;31(11):107762.

289. Ito Y, Kondo J, Masuda M, Matsuzaki S, Onuma K, Kanda M, et al. Ex vivo chemosensitivity assay using primary ovarian cancer organoids for predicting clinical response and screening effective drugs. *Human Cell.* 2023;36(2):752-61.

290. Mendes R, Graça G, Silva F, Guerreiro ACL, Gomes-Alves P, Serpa J, et al. Exploring Metabolic Signatures of Ex Vivo Tumor Tissue Cultures for Prediction of Chemosensitivity in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(18).

291. Sun H, Wang H, Wang X, Aoki Y, Wang X, Yang Y, et al. Aurora-A/SOX8/FOXK1 signaling axis promotes chemoresistance via suppression of cell senescence and induction of glucose metabolism in ovarian cancer organoids and cells. *Theranostics.* 2020;10(15):6928-45.

292. Phan N, Hong JJ, Tofig B, Mapua M, Elashoff D, Moatamed NA, et al. A simple high-throughput approach identifies actionable drug sensitivities in patient-derived tumor organoids. *Commun Biol.* 2019;2:78.

293. Salpeter S, Bar V, Aharon S, Torovsky L, Zundeleovich A, Shachar H, et al. Abstract CT209: A clinical trial of cResponse, a functional assay for cancer precision medicine. *Cancer Research.* 2021;81(13_Supplement):CT209-CT.

294. Sisman Y, Schnack T, Høgdall E, Høgdall C. Organoids and epithelial ovarian cancer - a future tool for personalized treatment decisions? (Review). *Mol Clin Oncol.* 2022;16(2):29.

295. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03561207?tab=table>. 3D Prediction of Patient-Specific Response (3D-PREDICT). 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

296.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04768270?term=NCT04768270&rank=1&tab=table>. The Culture of Ovarian Cancer Organoids and Drug Screening. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

297.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05175326?term=NCT05175326&rank=1&limit=10&tab=table>. Study on the Consistency Evaluation of Organoids Used in the Clinical Treatment of Ovarian Cancer With Anti-tumor Drugs. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

298.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05290961?term=NCT05290961&rank=1&tab=table>. The Culture of Advanced or Recurrent Ovarian Cancer Organoids and Drug Screening. 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

299. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599608?tab=table>. Prediction of Drug Response Using an Ex Vivo Organ Culture (EVOC) on Fresh Human Tumour Samples From Metastatic Patients (CURESPONSE). 2023 (aufgerufen am 18.10.2023)

300. Markman M. Viewing ovarian cancer as a "chronic disease": what exactly does this mean? *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):229-30.
301. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(4):211-24.
302. Garzon S, Laganà AS, Casarin J, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M, et al. Secondary and tertiary ovarian cancer recurrence: what is the best management? *Gland Surg.* 2020;9(4):1118-29.
303. Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7439-49.
304. Hoskins PJ, Le N. Identifying patients unlikely to benefit from further chemotherapy: a descriptive study of outcome at each relapse in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97(3):862-9.
305. Campbell R, King MT, Stockler MR, Lee YC, Roncolato FT, Friedlander ML. 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;14:111-26.
306. FDA. U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.
307. Domenici L, Palaia I, Giorgini M, Piscitelli VP, Tomao F, Marchetti C, et al. Sexual Health and Quality of Life Assessment among Ovarian Cancer Patients during Chemotherapy. *Oncology.* 2016;91(4):205-10.
308. Beesley VL, Ross TL, King MT, Campbell R, Nagle CM, Obermair A, 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):437-45.
309. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, Voysey M, Oza A, Gillies K, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(5):857-64.
310. Lee YC, King MT, O'Connell RL, Lanceley A, Joly F, Hilpert F, et al. Symptom burden and quality of life with chemotherapy for recurrent ovarian cancer: the Gynecologic Cancer InterGroup-Symptom Benefit Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(6):761-8.
311. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):142-9.
312. Olesen KD, Larsen ATR, Jensen LH, Steffensen KD, Søndergaard SR. Treosulfan in platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021.

313. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505.
314. Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(9):972-80.
315. Moore KN, du Bois A. Homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(3):231-3.
316. Gatzweiler C, Ridinger J, Herter S, Gerloff XF, ElHarouni D, Berker Y, et al. Functional Therapeutic Target Validation Using Pediatric Zebrafish Xenograft Models. *Cancers (Basel).* 2022;14(3).
317. de Nigris F, Meo C, Palinski W. Combination of Genomic Landsscape and 3D Culture Functional Assays Bridges Sarcoma Phenotype to Target and Immunotherapy. *Cells.* 2023;12(17):2204.
318. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017;28(4):727-32.
319. Pujade-Lauraine E, Combe P. Recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl 1:i63-i5.
320. Trillsch F, Mahner S, Czogalla B, Rottmann M, Chekerov R, Braicu EI, 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):e37.
321. Reed NS, Poole CJ, Coleman R, Parkin D, Graham JD, Kaye SB, et al. A randomised comparison of treosulfan and carboplatin in patients with ovarian cancer: a study by the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG). *Eur J Cancer.* 2006;42(2):179-85.
322. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
323. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320-9.
324. Zoń A, Bednarek I. Cisplatin in Ovarian Cancer Treatment-Known Limitations in Therapy Force New Solutions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).
325. Morgan RJ, Jr., Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen LM, Copeland L, et al. Ovarian cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(10):1199-209.

326. Morgan RJ, Jr., Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen LM, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(9):1134-63.
327. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, 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):1682-91.
328. Hsu Y, Sood AK, Sorosky JI. Docetaxel versus paclitaxel for adjuvant treatment of ovarian cancer: case-control analysis of toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2004;27(1):14-8.
329. Xiong X, Sui M, Fan W, Kraft AS. Cell cycle dependent antagonistic interactions between paclitaxel and carboplatin in combination therapy. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(7):1067-73.
330. Jiang S, Pan AW, Lin TY, Zhang H, Malfatti M, Turteltaub K, et al. Paclitaxel Enhances Carboplatin-DNA Adduct Formation and Cytotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(12):2250-2.
331. Boussios S, Karathanasi A, Zakyntinakis-Kyriakou N, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, Kanellos FS, et al. Ovarian carcinosarcoma: Current developments and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;134:46-55.
332. Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer*. 2004;100(10):2148-53.
333. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: The memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(3):657-61.
334. Hollis RL, Croy I, Churchman M, Bartos C, Rye T, Gourley C, et al. Ovarian carcinosarcoma is a distinct form of ovarian cancer with poorer survival compared to tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Br J Cancer*. 2022;127(6):1034-42.
335. Hollis RL, Thomson JP, van Baal J, Ilenkovan N, Churchman M, van de Vijver K, et al. Distinct histopathological features are associated with molecular subtypes and outcome in low grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep*. 2023;13(1):7681.
336. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih IM, Huntsman D, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):715-25.
337. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, T. Deavers M, Malpica A, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic Oncology*. 2008;108(3):510-4.
338. Storey DJ, Rush R, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*. 2008;112(10):2211-20.

339. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420-32.
340. Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, et al. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2881-7.
341. Takakura S, Takano M, Takahashi F, Saito T, Aoki D, Inaba N, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy for clear cell adenocarcinoma of the ovary: a JGOG study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):240-7.
342. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):853-61.
343. Sia TY, Tew WP, Purdy C, Chi DS, Menzin AW, Lovecchio JL, et al. The effect of older age on treatment outcomes in women with advanced ovarian cancer receiving chemotherapy: An NRG-Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0182-ICON5) ancillary study. *Gynecol Oncol*. 2023;173:130-7.
344. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, Bendifallah S, Bricou A, Collinet P, 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).
345. Bengrine L, Bakrin N, Rousseau F, Lavoué V, Falandry C. 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).
346. Teo MY, Power DG, Tew WP, Lichtman SM. Doublet chemotherapy in the elderly patient with ovarian cancer. *Oncologist*. 2012;17(11):1450-60.
347. Tew WP. Considerations regarding the administration of systemic therapy for elderly patients with ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(1):1-11.
348. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, et al. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2006;100(2):300-7.
349. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):517-23.
350. Berchuck A, Kohler MF, Boente MP, Rodriguez GC, Whitaker RS, Bast RC, Jr. Growth regulation and transformation of ovarian epithelium. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):545-51.
351. Falandry C, Gouy S. [Epithelial ovarian cancer and elderly patients. Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of

patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019;47(2):238-49.

352. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):537-47.

353. Moore KN, Reid MS, Fong DN, Myers TK, Landrum LM, Moxley KM, et al. Ovarian cancer in the octogenarian: does the paradigm of aggressive cytoreductive surgery and chemotherapy still apply? *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):133-9.

354. Bruchim I, Altaras M, Fishman A. Age contrasts in clinical characteristics and pattern of care in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;86(3):274-8.

355. Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH. Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):718-32.

356. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer.* 2008;122(7):1598-603.

357. Eisenhauer EL, Sonoda Y, Levine DA, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sabbatini PJ, et al. Platinum resistance and impaired survival in patients with advanced primary peritoneal carcinoma: matched-case comparison with patients with epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):213.e1-7.

358. Sørensen RD, Schnack TH, Karlsen MA, Høgdall CK. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a common disease or separate entities - a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2015;136(3):571-81.

359. Kowalski LD, Kanbour AI, Price FV, Finkelstein SD, Christopherson WA, Seski JC, et al. A case-matched molecular comparison of extraovarian versus primary ovarian adenocarcinoma. *Cancer.* 1997;79(8):1587-94.

360. Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky I, Schneider D. Immunohistochemical comparison of primary peritoneal and primary ovarian serous papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(4):341-5.

361. Chen LM, Yamada SD, Fu YS, Baldwin RL, Karlan BY. Molecular similarities between primary peritoneal and primary ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(6):749-55.

362. Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Bock JE, Glud E, et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma: from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer.* 2003;98(1):66-73.

363. Høgdall EV, Christensen L, Høgdall CK, Blaakaer J, Gayther S, Jacobs IJ, et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor

expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncol Rep.* 2007;18(5):1051-9.

364. Zhao D, Zhang F, Zhang W, He J, Zhao Y, Sun J. Prognostic role of hormone receptors in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(1):25-33.

365. Heeran MC, Høgdall CK, Kjaer SK, Christensen L, Jensen A, Blaakaer J, et al. Prognostic value of tissue protein expression levels of MIB-1 (Ki-67) in Danish ovarian cancer patients. From the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Apmis.* 2013;121(12):1177-86.

366. Killackey MA, Davis AR. Papillary serous carcinoma of the peritoneal surface: matched-case comparison with papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):171-4.

367. Halperin R, Zehavi S, Langer R, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(5):403-8.

368. Barda G, Menczer J, Chetrit A, Lubin F, Beck D, Piura B, et al. Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1039-45.

369. Schnack TH, Sørensen RD, Nedergaard L, Høgdall C. Demographic clinical and prognostic characteristics of primary ovarian, peritoneal and tubal adenocarcinomas of serous histology--a prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):278-84.

370. Vang R, Shih IM. Serous tubal intra-epithelial carcinoma: what do we really know at this point? *Histopathology.* 2022;81(5):542-55.

371. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: that is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):134-43.

372. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 10:x16-21.

373. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1642-8.

374. Pölcher M, Zivanovic O, Chi DS. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Womens Health (Lond).* 2014;10(2):179-90.

375. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.

376. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22-33.

377. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, 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):249-57.

378. Liu EL, Mi RR, Wang DH, Wang LQ, Zhang YM, Chen WM. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(2):209-13.

379. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02828618?tab=table>. Trial on Radical Upfront Surgery in Advanced Ovarian Cancer (TRUST). 2023 (aufgerufen am 18.12.2023)

380. Nagao S, Tamura J, Shibutani T, Miwa M, Kato T, Shikama A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: GOTIC-019 study. *Int J Clin Oncol*. 2023;28(6):804-15.

381. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114-25.

382. Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:1032-66.

383. Patel A, Iyer P, Matsuzaki S, Matsuo K, Sood AK, Fleming ND. Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4).

384. Quesada S, Thomas QD, Colombo PE, Fiteni F. Optimal First-Line Medico-Surgical Strategy in Ovarian Cancers: Are We There Yet? *Cancers (Basel)*. 2023;15(14).

385. Gandhi T, Zubair M, Bhatt H. Cancer Antigen 125. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

386. Azad NS, Annunziata CM, Steinberg SM, Minasian L, Premkumar A, Chow C, et al. Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecularly targeted therapy. *Cancer*. 2008;112(8):1726-32.

387. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, 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 (GCIIG). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):419-23.

388. Tanner EJ, Chi DS, Eisenhauer EL, Diaz-Montes TP, Santillan A, Bristow RE. Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias? *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):336-40.

389. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9338-43.

390. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1155-63.

391. Lauby A, Colomban O, Corboux P, Peron J, Van Wagenveld L, Gertych W, et al. The Increasing Prognostic and Predictive Roles of the Tumor Primary Chemosensitivity Assessed by CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) in Ovarian Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1).

392. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod*. 1999;14(2):566-70.

393. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):679-91.

394. Gebhart P, Singer CF, Gschwantler-Kaulich D. CA125 Levels in BRCA mutation carriers - a retrospective single center cohort study. *BMC Cancer*. 2023;23(1):610.

395. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC, Jr., 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):43-51.

396. Filella X, Rodríguez-García M, Fernández-Galán E. Clinical usefulness of circulating tumor markers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023;61(5):895-905.

397. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008;108(2):402-8.

398. Gropp M, Meier W, Hepp H. Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1998;71(1):94-8.

399. Hilger RA, Jacek G, Oberhoff C, Kredtke S, Baumgart J, Seeber S, et al. Investigation of bioavailability and pharmacokinetics of treosulfan capsules in patients with relapsed ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(6):483-8.

400. Chekerov R, Kaltenecker G, Reichert D, Göhler T, Klare P, Oskay-Özcelik G, et al. Treosulfan in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer - Results of a German Multicenter Non-interventional Study. *Anticancer Res.* 2015;35(12):6869-75.
401. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, Schrag D, Samson D, Holt L, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3328-30.
402. Christie EL, Bowtell DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_8):viii13-viii5.
403. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:171-82.
404. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1021-7.

Anhang

Abbildungsverzeichnis des Anhangs

Abbildung A 1: Anteile von Studien- und Kontrollpatientinnen, Screening Failures und Kollektiv-ungeeigneten Patientinnen im jeweils teilnehmenden Prüfzentrum	276
Abbildung A 2: Flussdiagramm über Progressereignisse mit Rezidivtherapien bzw. tumorbedingtes Versterben von 101 bzw. 99 Studienpatientinnen inklusive weiterführender Informationen über den Verbleib der jeweiligen Patientin im Falle keiner weiteren Therapie oder keines weiteren Progresses	277
Abbildung A 3: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (siehe Tabelle 4)	278
Abbildung A 4: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-PFS (siehe Tabelle 6)	284
Abbildung A 5: Kaplan-Meier-Kurven für das PFI (siehe Tabelle 8)	290
Abbildung A 6: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (siehe Tabelle 11)	296
Abbildung A 7: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“	302
Abbildung A 8: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“	303
Abbildung A 9: Kaplan-Meier-Kurven für das PFI im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“	305
Abbildung A 10: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“	306
Abbildung A 11: Ergebnisse der in-vitro Testung der 101 Studienpatientinnen mit Klassifizierung des Ansprechens auf die klinische Therapie in $\leq 14,93\%$ gegenüber $>14,93\%$ mRA neben als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen inklusive den als therapeutische Alternative zur klinischen Therapie identifizierten Wirkstoffen	308

Abbildung A 1: Anteile von Studien- und Kontrollpatientinnen, Screening Failures und Kollektiv-ungeeigneten Patientinnen im jeweils teilnehmenden Prüfzentrum

Legende zu Abbildung A 1: n = Anzahl von Patientinnen

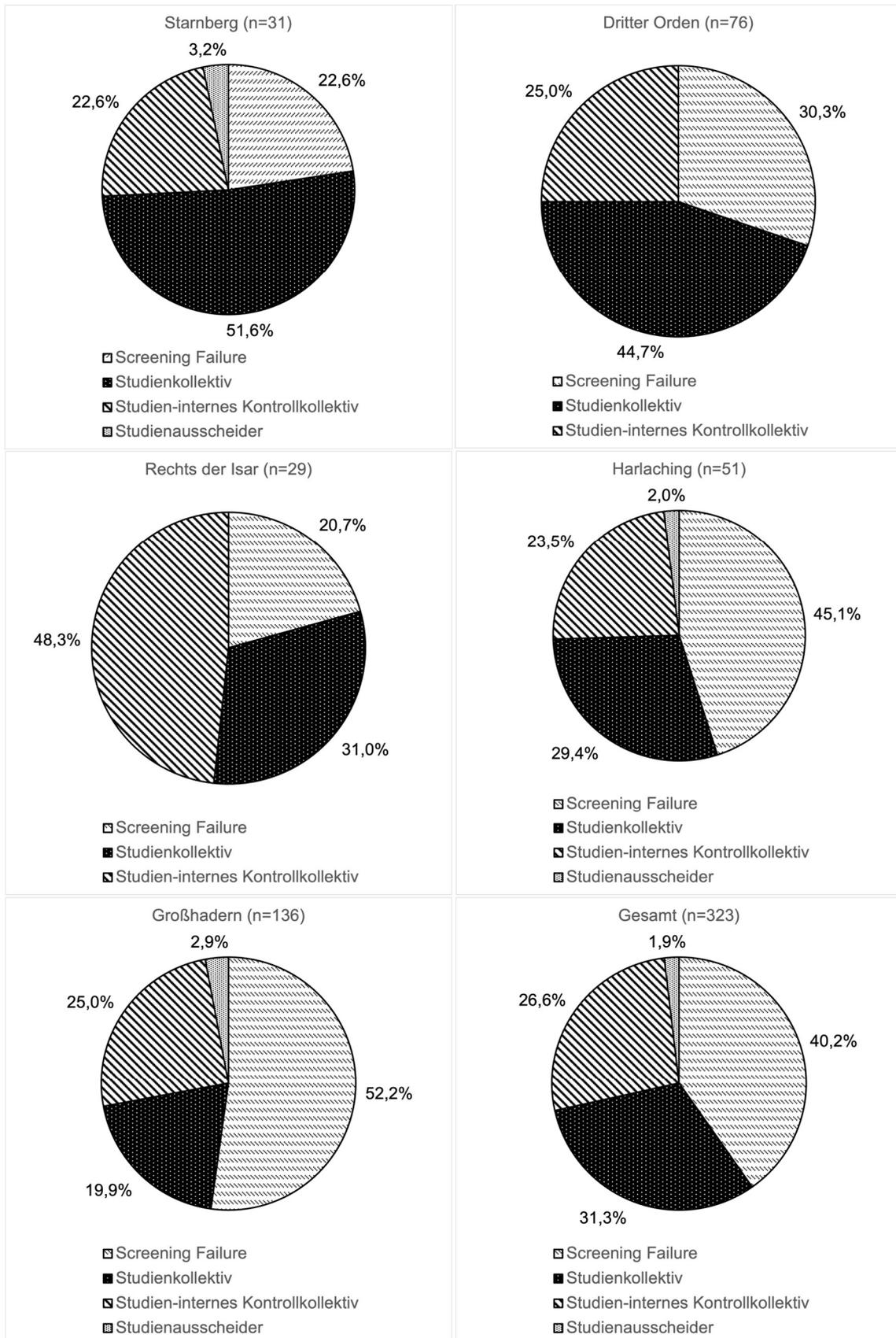


Abbildung A 2: Flussdiagramm über Progressereignisse mit Rezidivtherapien bzw. tumorbedingtes Versterben von 101 bzw. 99 Studienpatientinnen inklusive weiterführender Informationen über den Verbleib der jeweiligen Patientin im Falle keiner weiteren Therapie oder keines weiteren Progresses
 Legende zu Abbildung A 2: n = Anzahl von Patientinnen; med. = medikamentös

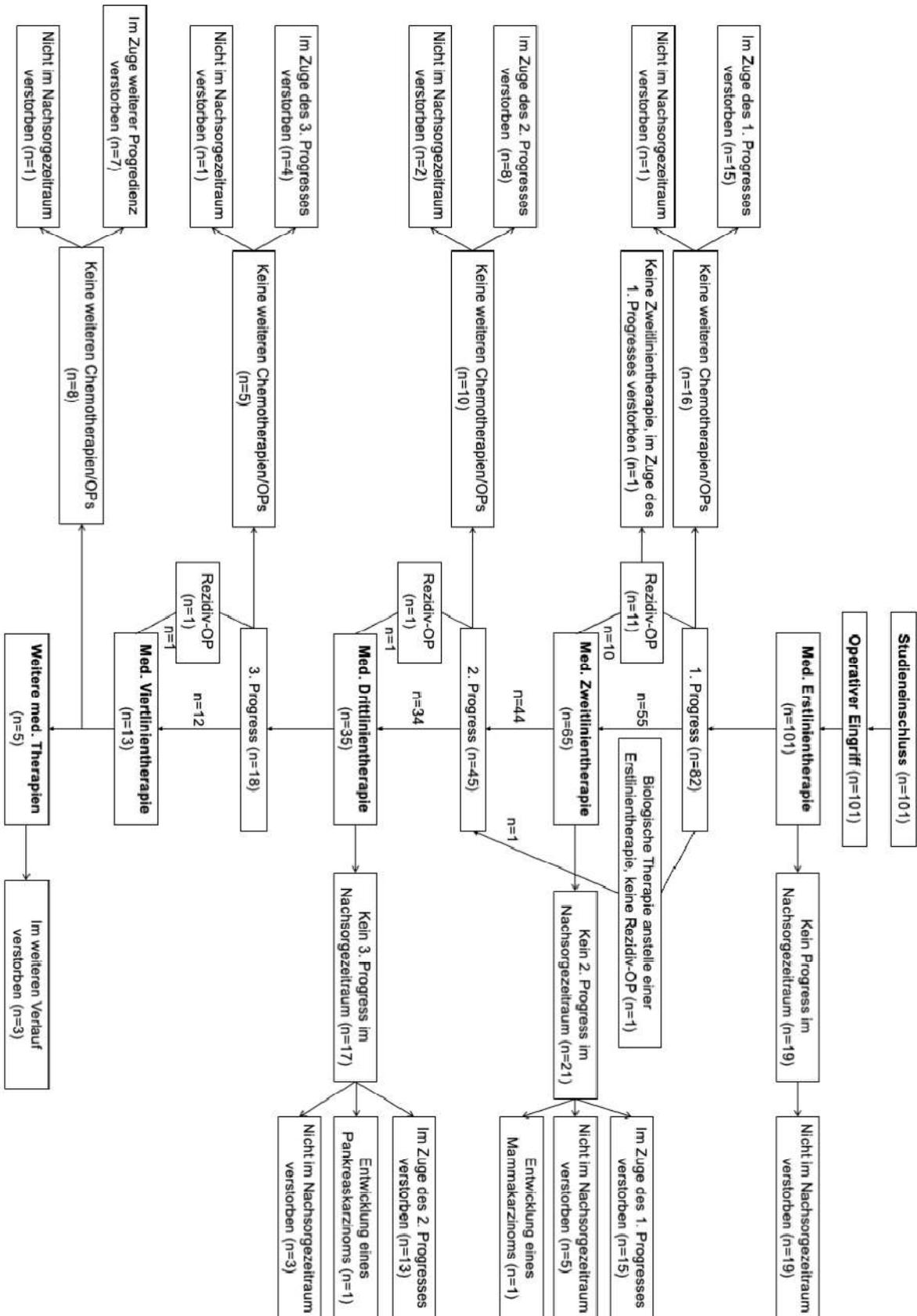
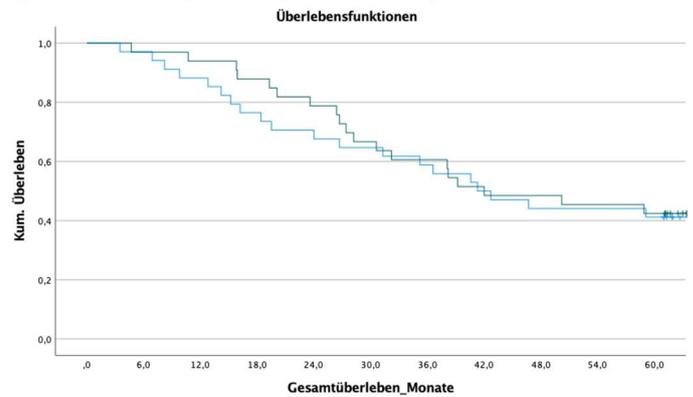
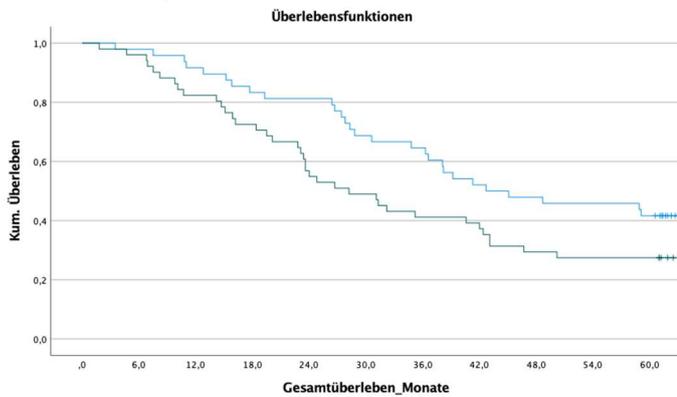


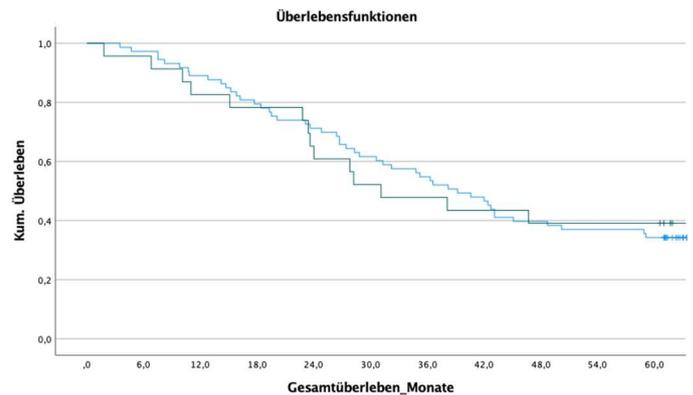
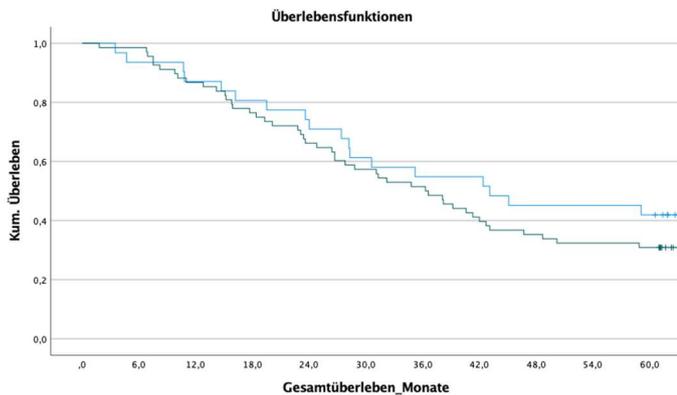
Abbildung A 3: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (siehe Tabelle 4)

Legende zu Abbildung A 3: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patient zensiert; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)



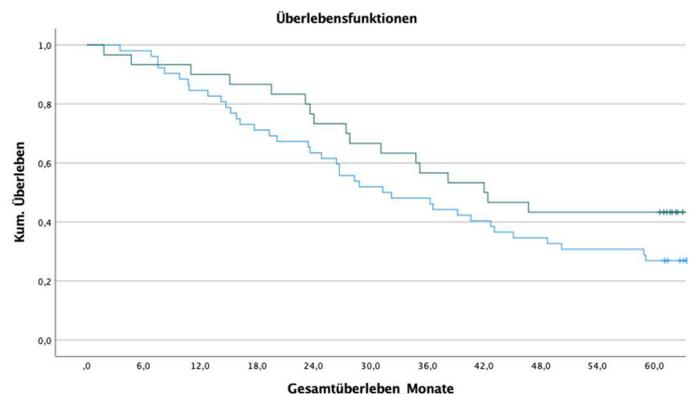
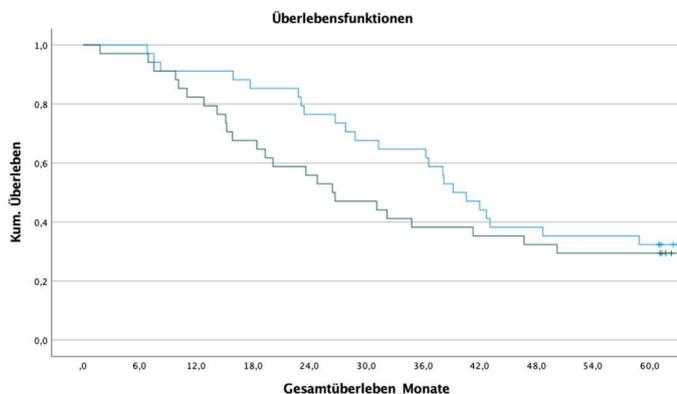
Alter (Median, Jahre):
blau = < 66 (n=48),
grün = ≥ 66 (n=51)

BMI (Median, kg/m^2):
blau = $\leq 24,2$ (n=34),
grün = $> 24,2$ (n=33)



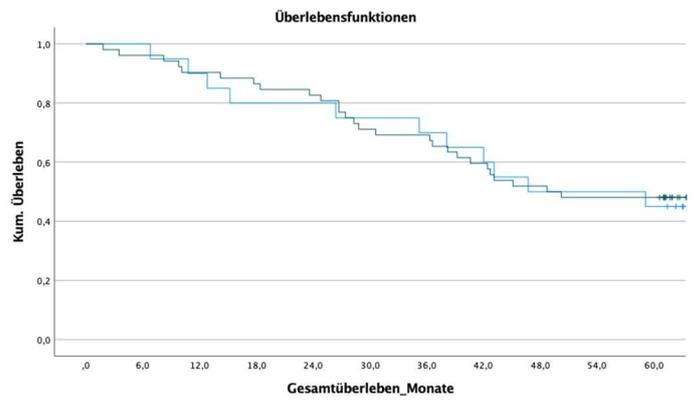
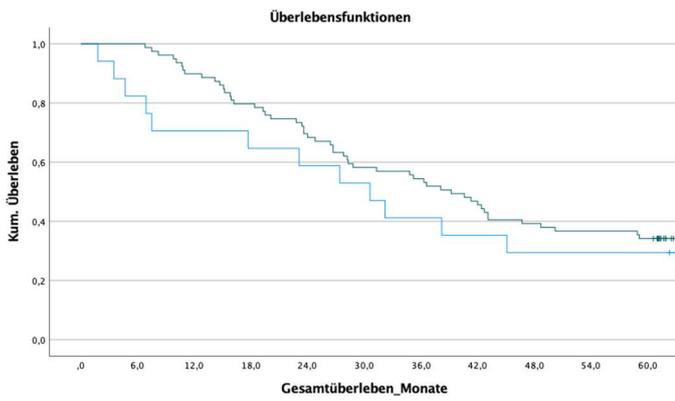
Vorerkrankungen:
blau = nein (n=31),
grün = ja (n=68)

Lokalisation des Primärtumors:
blau = Ovar (n=73),
grün = Tube/Peritoneum (n=23)



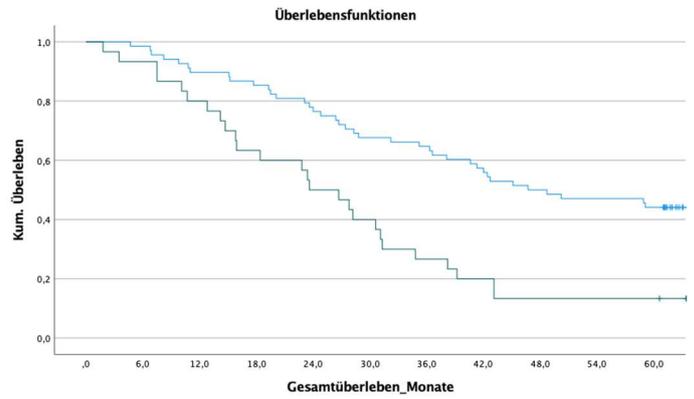
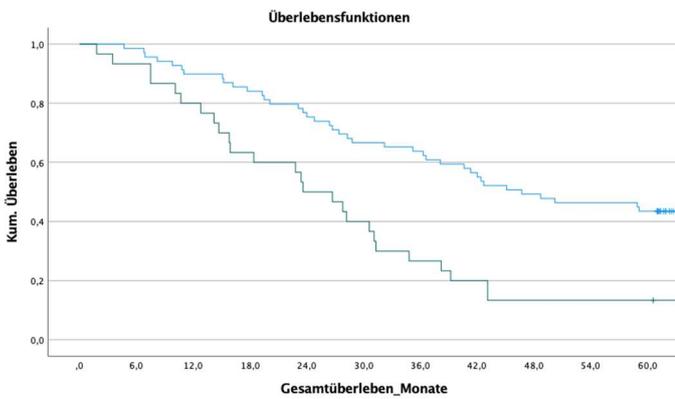
Anzahl der Vorerkrankungen:
blau = mehrere (n=34),
grün = eine (n=34)

Seitenzuordnung des Primärtumors:
blau = beidseits (n=52),
grün = rechts/links (n=30)



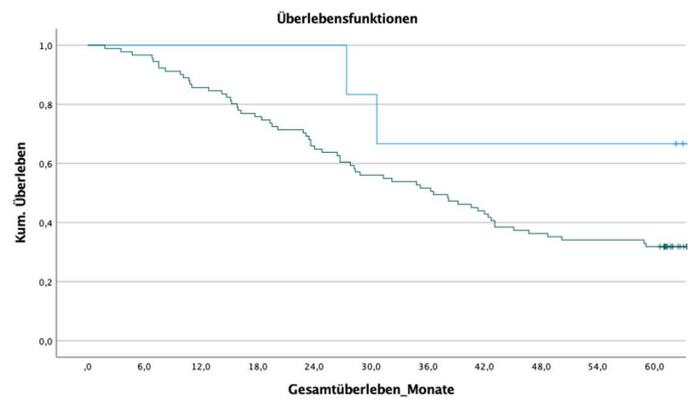
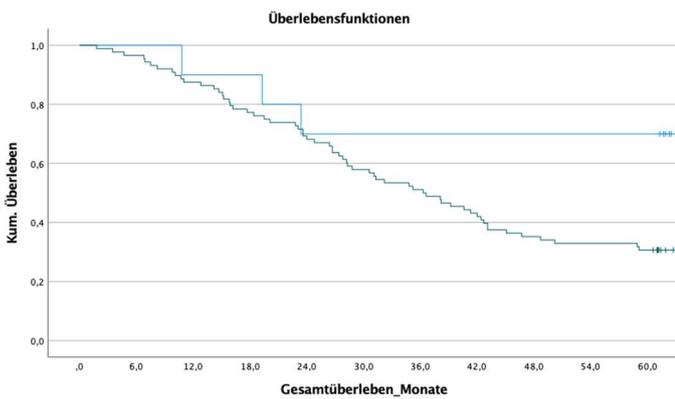
Histologischer Subtyp/Grading:
 blau = non-HGSOC (n=17),
 grün = HGSOC (n=79)

pN-Stadium:
 blau = pN0 (n=20),
 grün = pN1 (n=52)



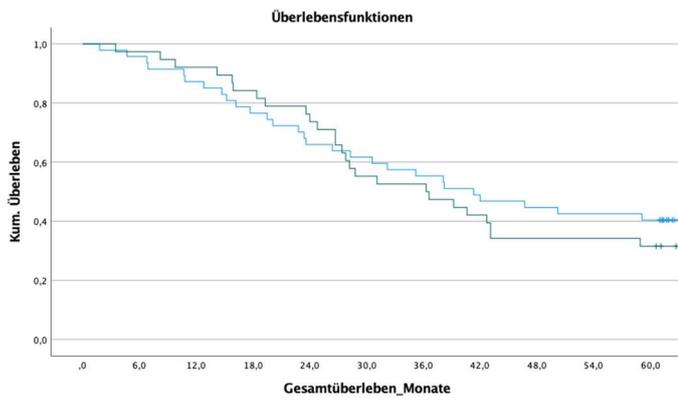
FIGO-Stadium*:
 blau = II/III (n=69),
 grün = IV (n=30)

c-/pM-Stadium*:
 blau = M0 (n=68),
 grün = M1 (n=30)

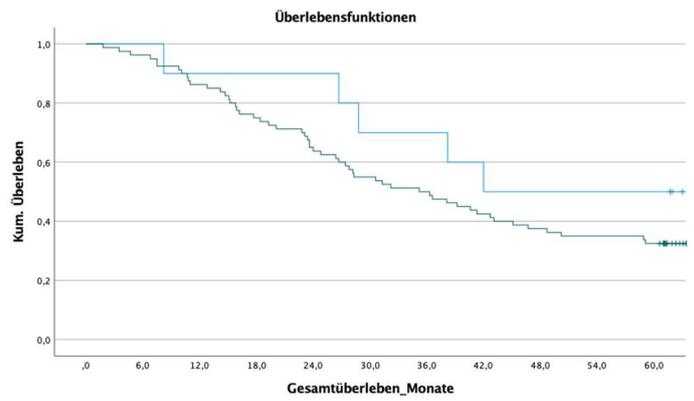


pT-Stadium:
 blau = pT1, 2 (n=10),
 grün = pT3 (n=88)

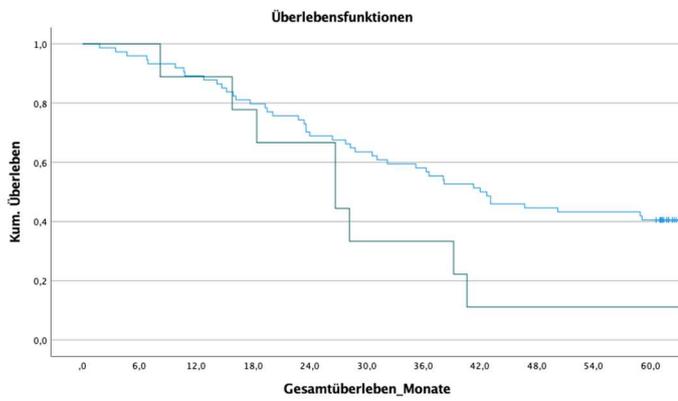
Grading:
 blau = G1, 2 (n=6),
 grün = G3 (n=91)



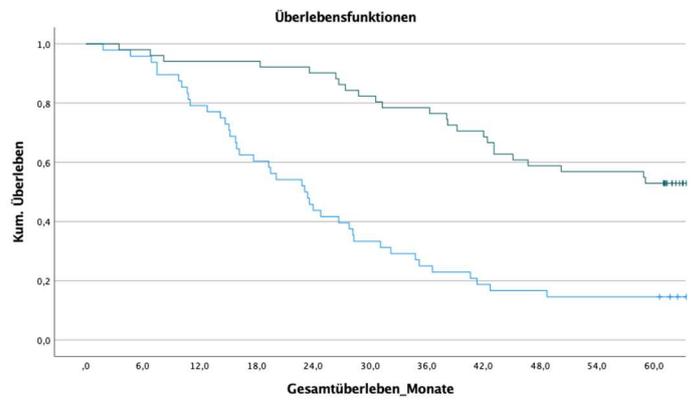
Lymphgefäßinvasion:
 blau = nein (n=47),
 grün = ja (n=38)



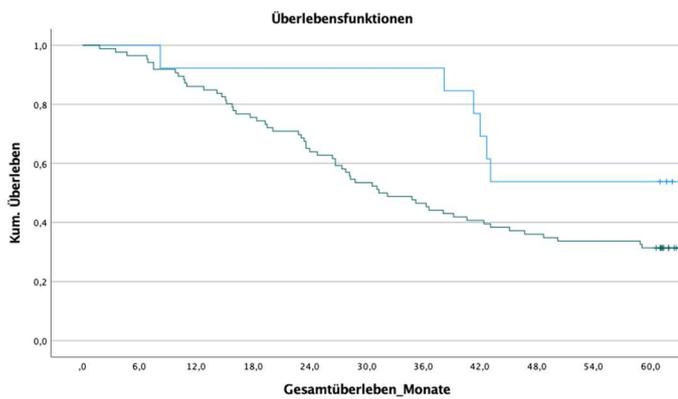
Peritonealkarzinose:
 blau = nein (n=10),
 grün = ja (n=80)



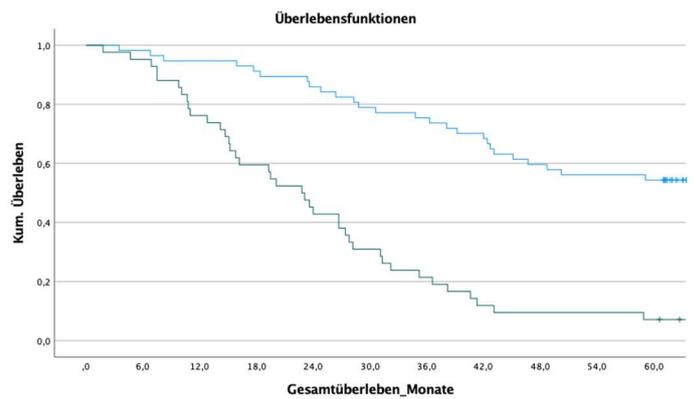
Blutgefäßinvasion:
 blau = nein (n=74),
 grün = ja (n=9)



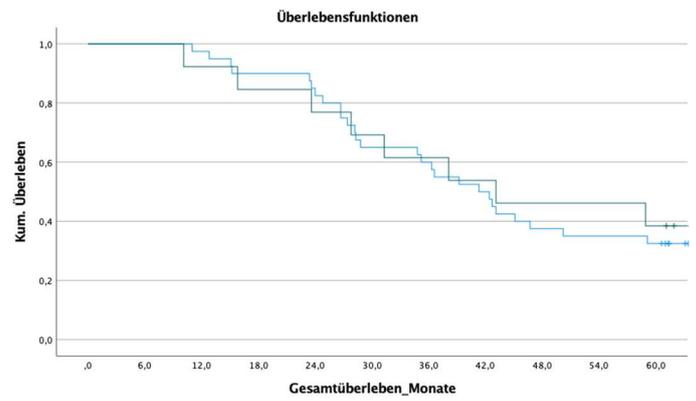
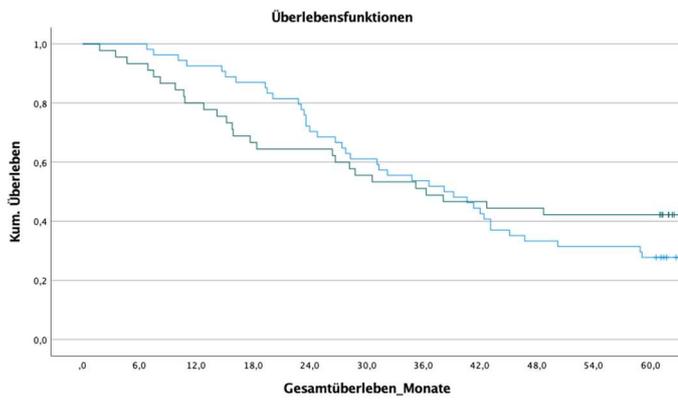
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking/palliativ (n=48),
 grün = Radikal (n=51)



Aszites:
 blau = nein (n=13),
 grün = ja (n=86)

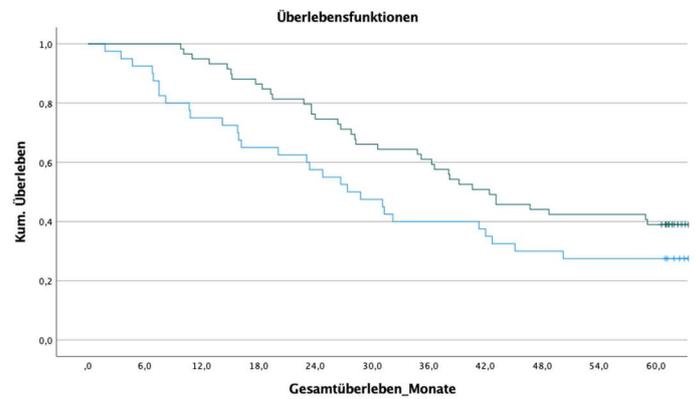
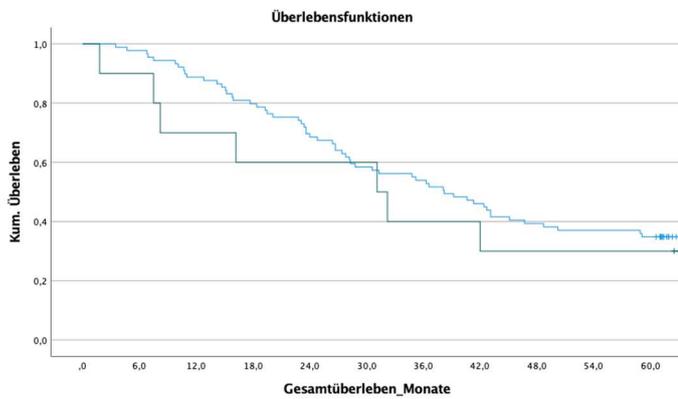


Makroskopischer Residualtumor*:
 blau = nein (n=57),
 grün = ja (n=42)



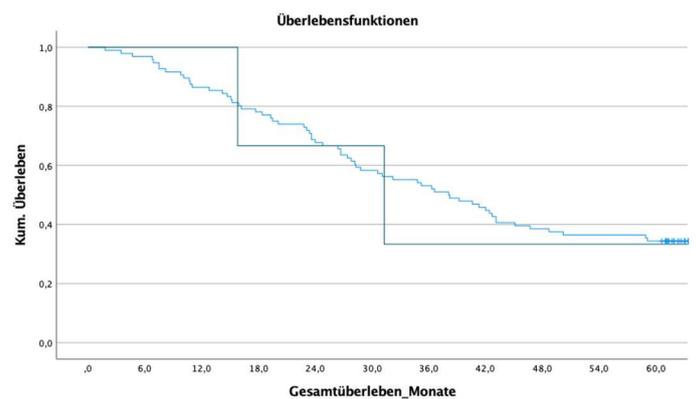
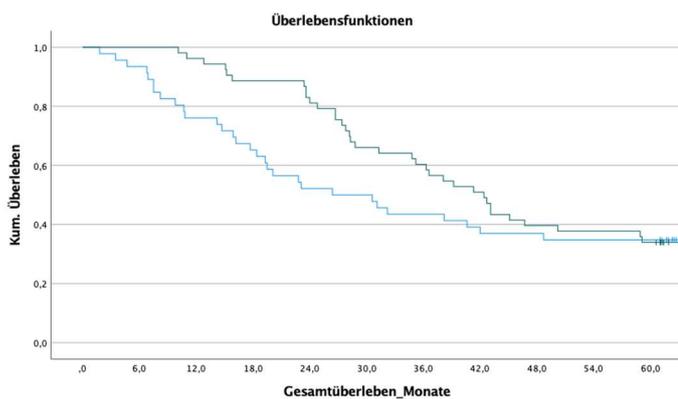
TSIC (Median, Tage):
 blau = ≤ 36 (n=54),
 grün = > 36 (n=45)

Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1./2. Zyklus (n=40),
 grün = später (n=13)



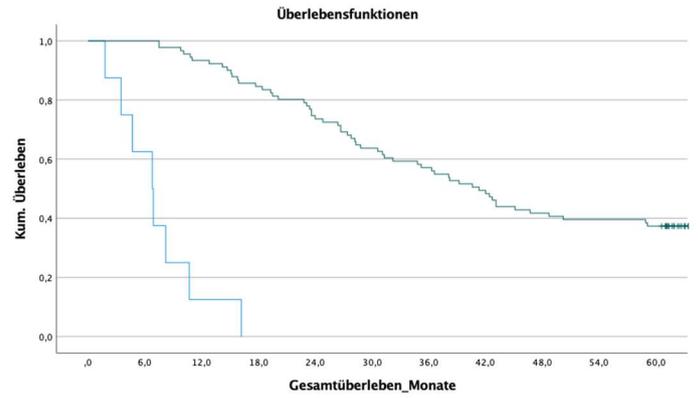
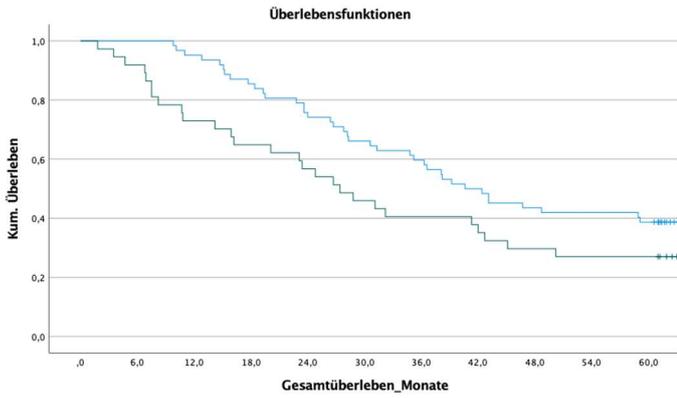
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:
 blau = C/P/(B) (n=89),
 grün = andere (n=10)

Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=40),
 grün = ja (n=59)



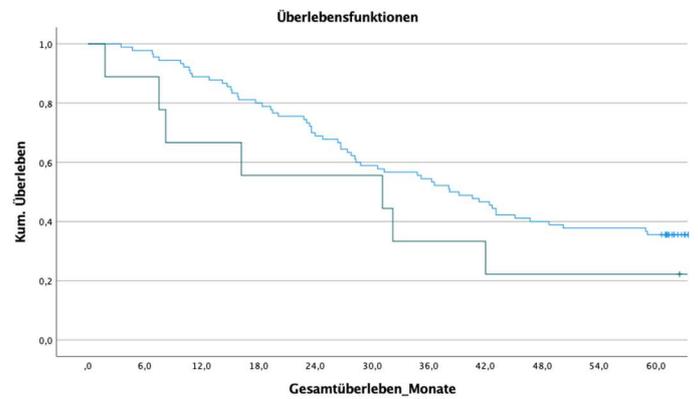
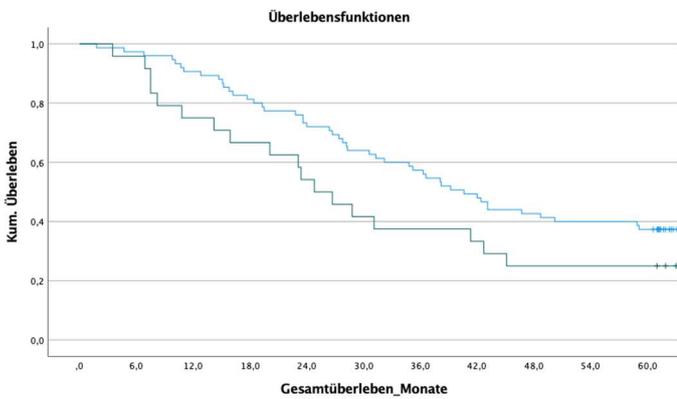
Gabe von Bevacizumab:
 blau = nein (n=46),
 grün = ja (n=53)

Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=96),
 grün = ja (n=3)



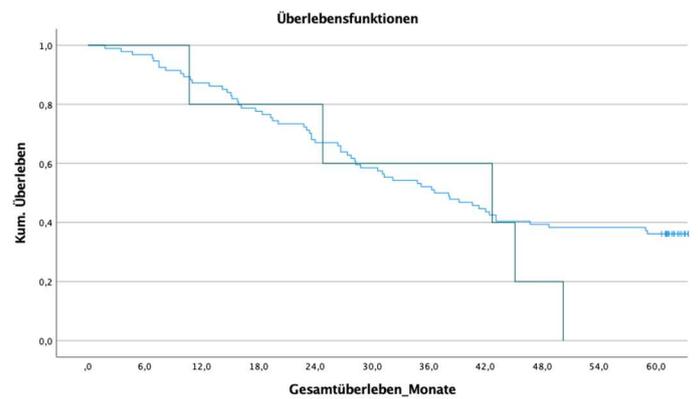
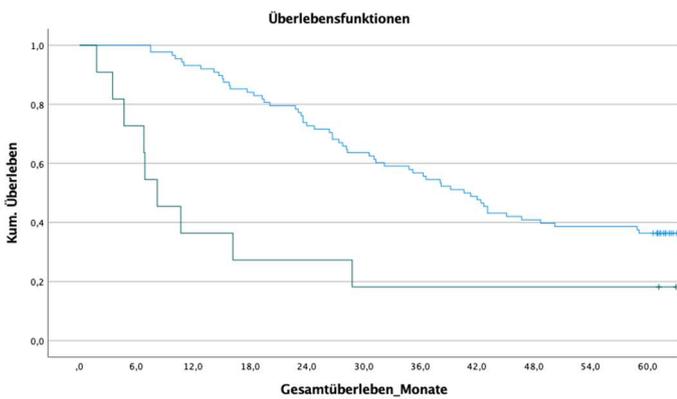
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=62),
 grün = ja (n=37)

Zyklusanzahl*:
 blau = <math><4</math> (n=8),
 grün = ≥ 4 (n=91)



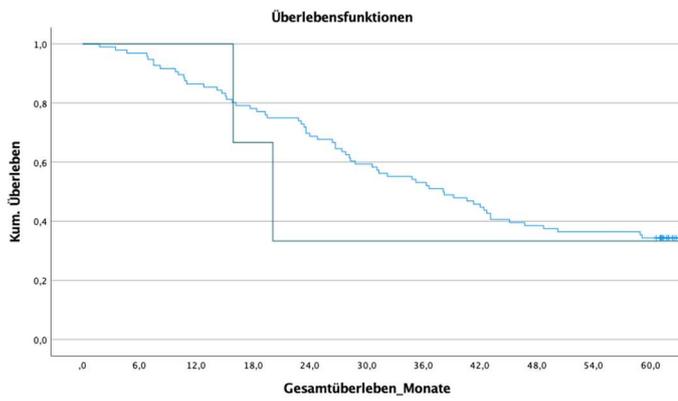
Dosisreduktion:
 blau = nein (n=75),
 grün = ja (n=24)

Carboplatin von Beginn an als Monotherapie:
 blau = nein (n=90),
 grün = ja (n=9)

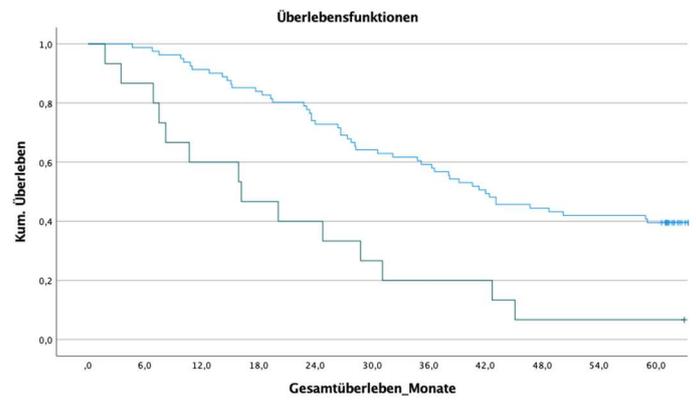


Zyklusreduktion*:
 blau = nein (n=88),
 grün = ja (n=11)

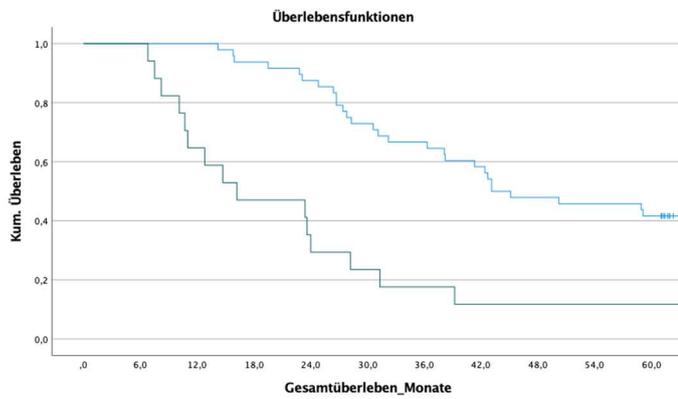
Wechsel einer Substanz:
 blau = nein (n=94),
 grün = ja (n=5)



Absetzen einer Substanz:
 blau = nein (n=96),
 grün = ja (n=3)



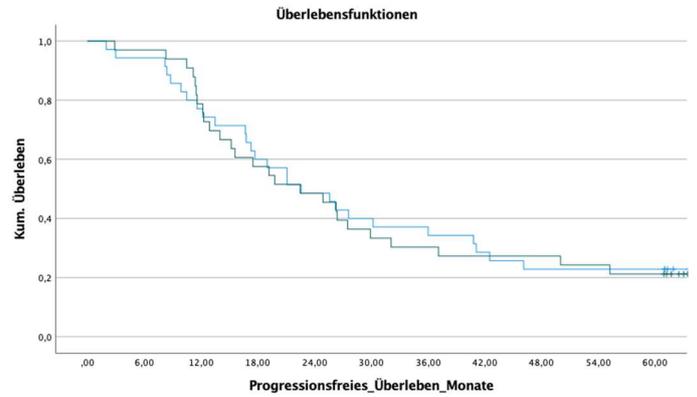
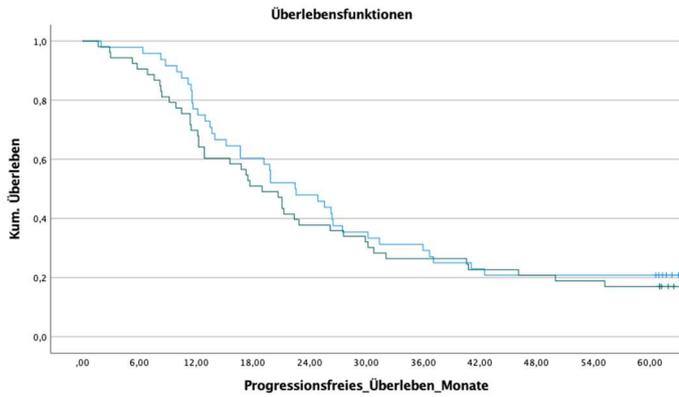
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine/eine (n=81),
 grün = mehrere (n=15)



CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie*:
 blau = unauffällig (n=48),
 grün = pathologisch (n=17)

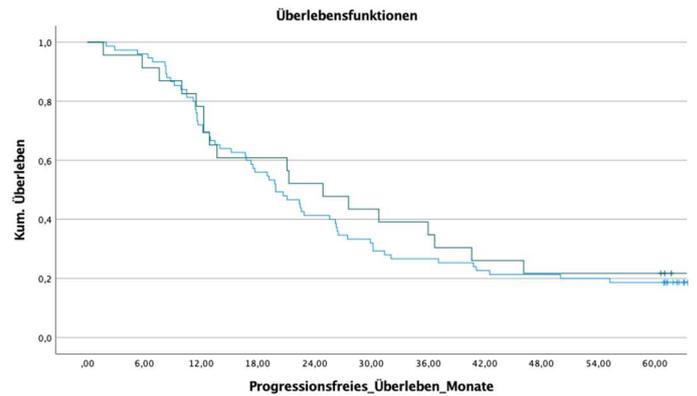
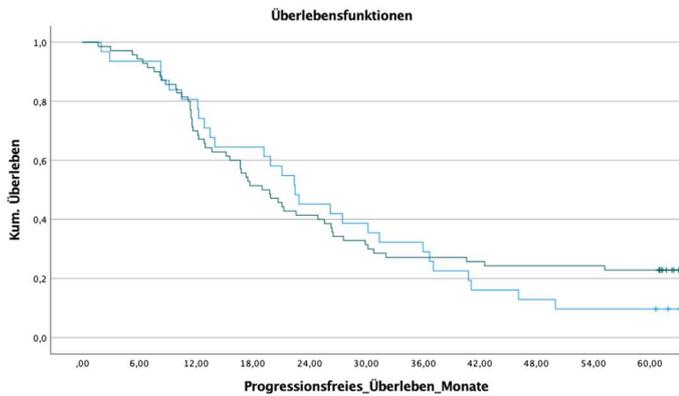
Abbildung A 4: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-PFS (siehe Tabelle 6)

Legende zu Abbildung A 4: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientin zensiert; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)



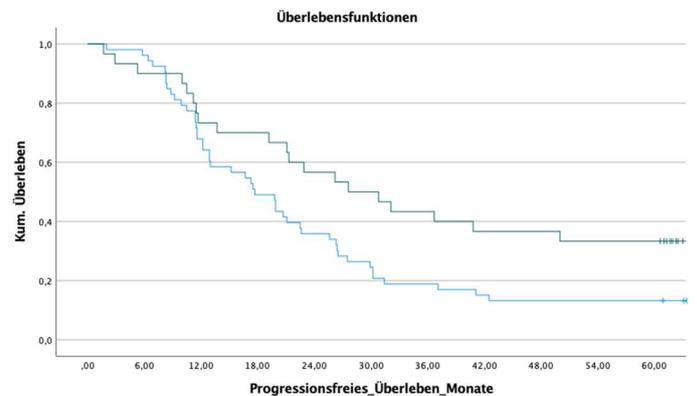
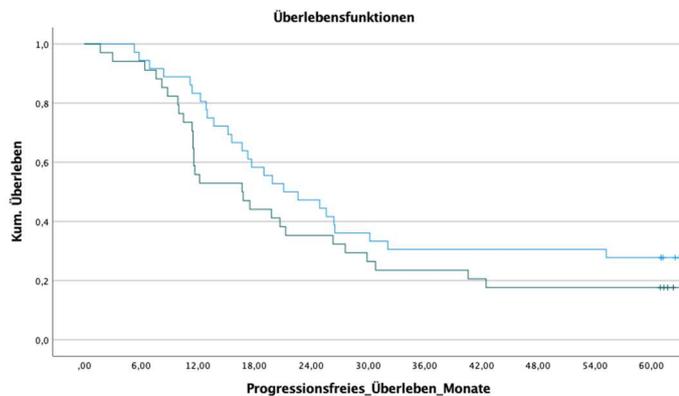
Alter (Median, Jahre):
blau = < 66 ($n=48$),
grün = ≥ 66 ($n=53$)

BMI (Median, kg/m^2):
blau = $\leq 24,2$ ($n=35$),
grün = $> 24,2$ ($n=33$)



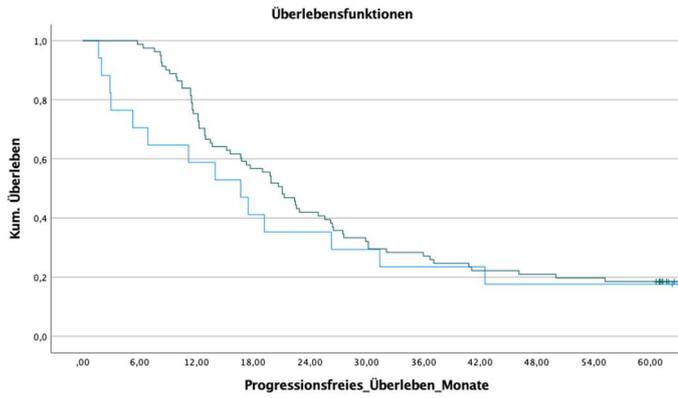
Vorerkrankungen:
blau = nein ($n=31$),
grün = ja ($n=70$)

Lokalisation des Primärtumors:
blau = Ovar ($n=75$),
grün = Tube/Peritoneum ($n=23$)

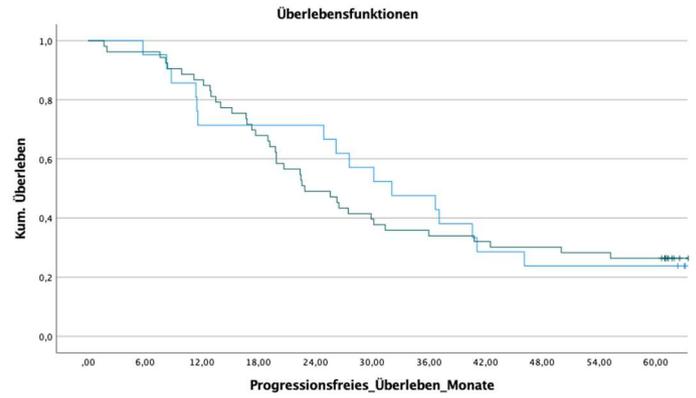


Anzahl der Vorerkrankungen:
blau = mehrere ($n=36$),
grün = eine ($n=34$)

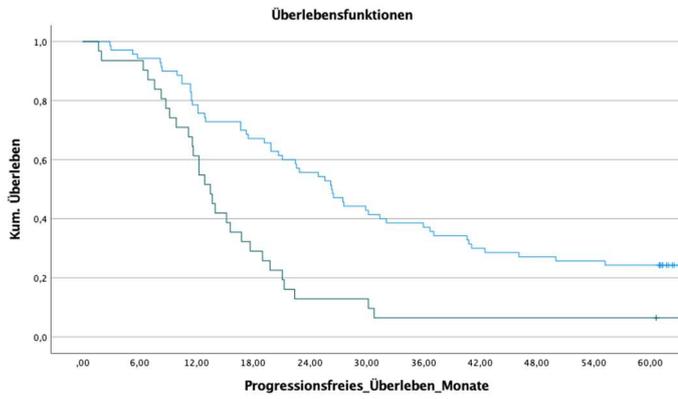
Seitenzuordnung des Primärtumors*:
blau = beidseits ($n=53$),
grün = rechts/links ($n=30$)



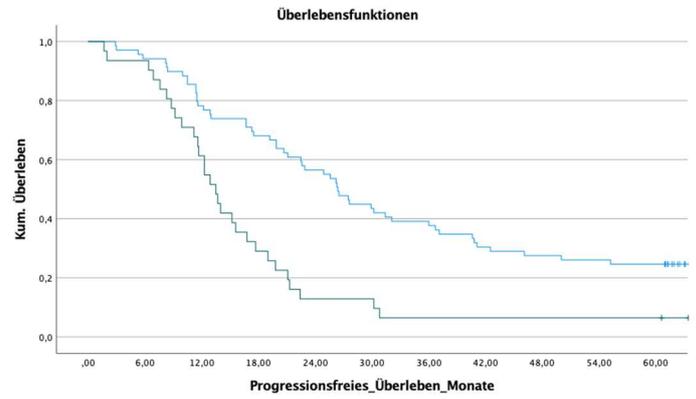
Histologischer Subtyp/Grading:
 blau = non-HGSOC (n=17),
 grün = HGSOC (n=81)



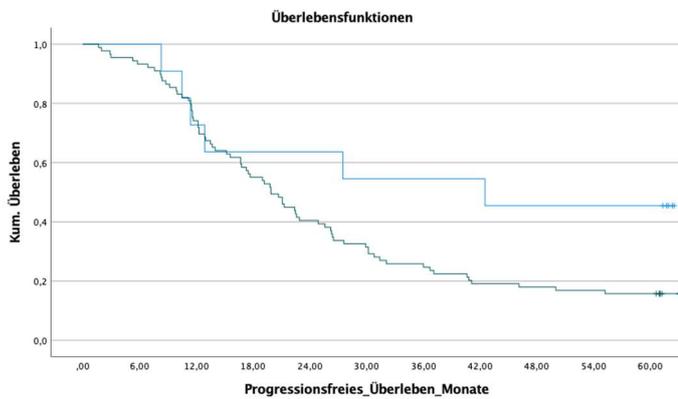
pN-Stadium:
 blau = pN0 (n=21),
 grün = pN1 (n=53)



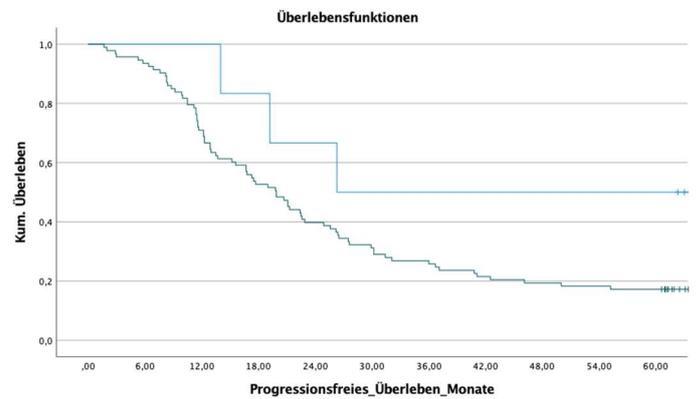
FIGO-Stadium*:
 blau = II/III (n=70),
 grün = IV (n=31)



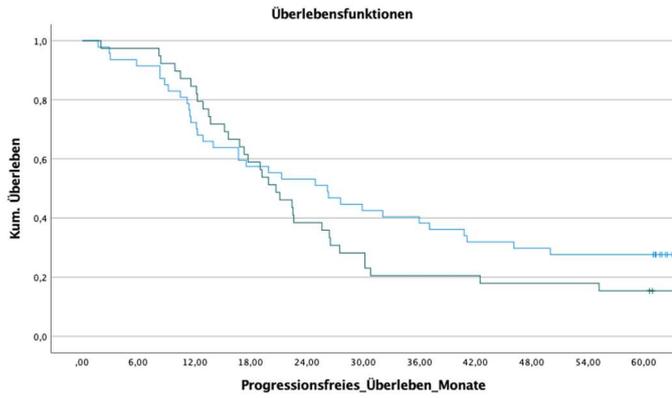
c-/pM-Stadium*:
 blau = M0 (n=69),
 grün = M1 (n=31)



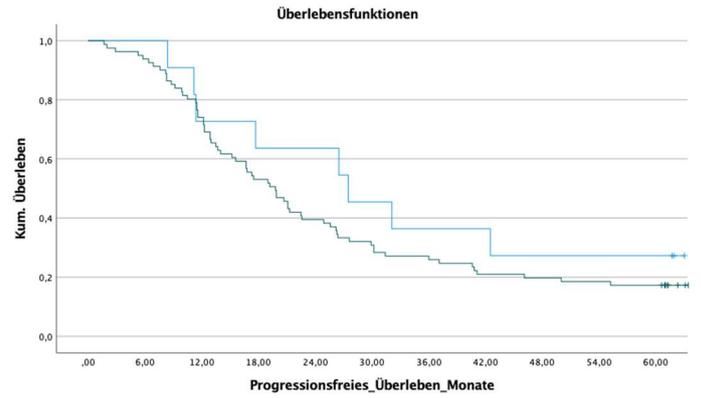
pT-Stadium:
 blau = pT1, 2 (n=11),
 grün = pT3 (n=89)



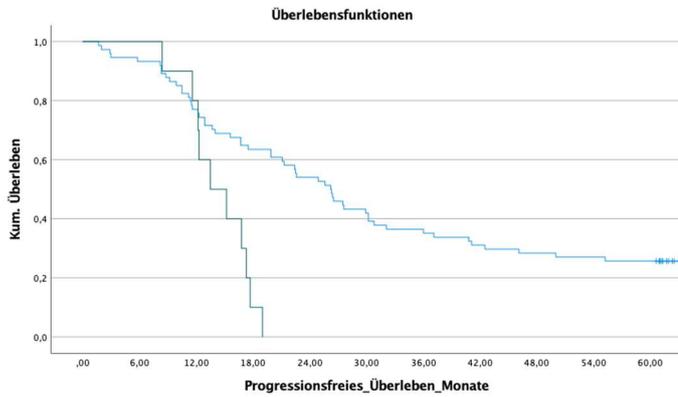
Grading:
 blau = G1, 2 (n=6),
 grün = G3 (n=93)



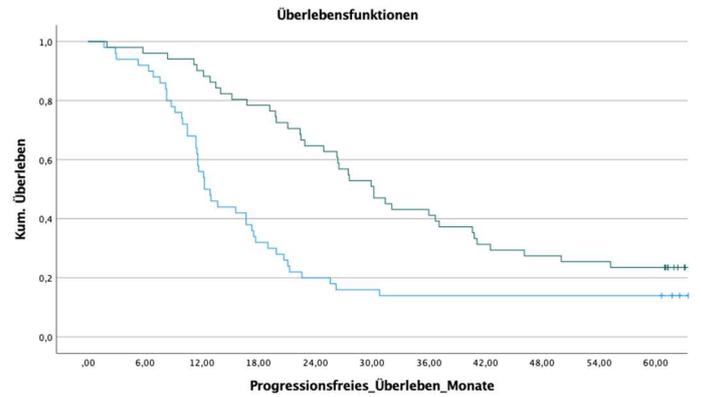
Lymphgefäßinvasion:
 blau = nein (n=47),
 grün = ja (n=39)



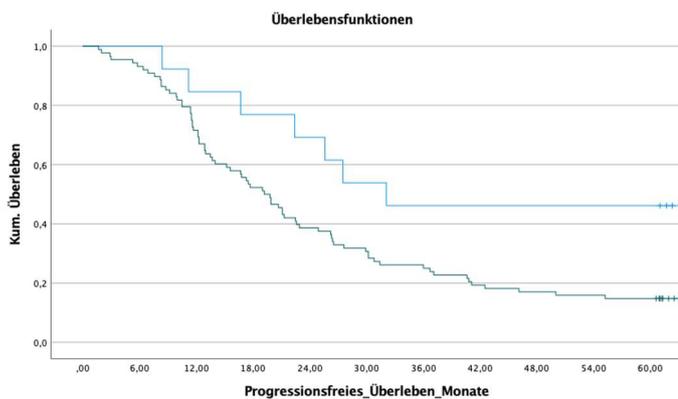
Peritonealkarzinose:
 blau = nein (n=11),
 grün = ja (n=81)



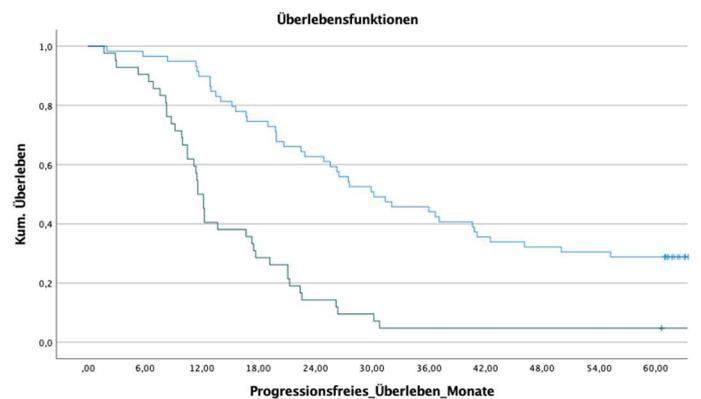
Blutgefäßinvasion*:
 blau = nein (n=74),
 grün = ja (n=10)



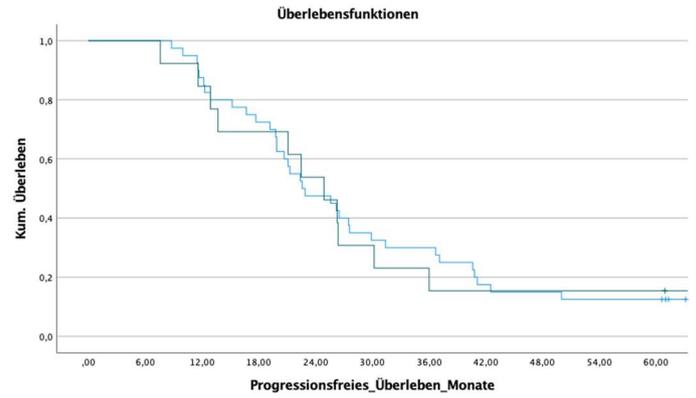
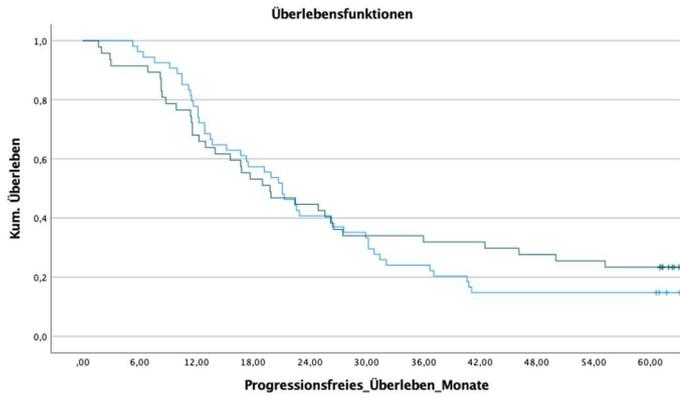
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking/palliativ (n=50),
 grün = Radikal (n=51)



Aszites*:
 blau = nein (n=13),
 grün = ja (n=88)

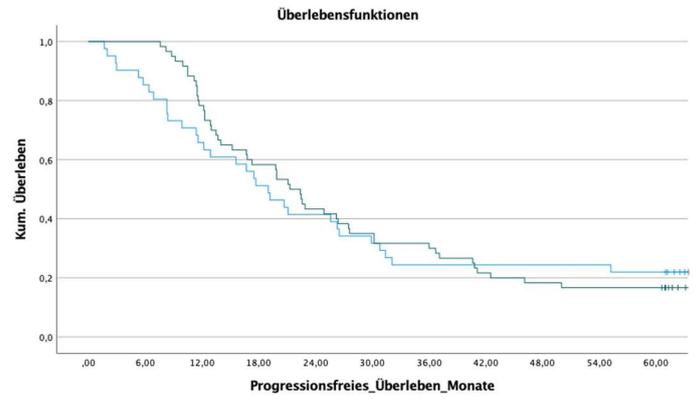
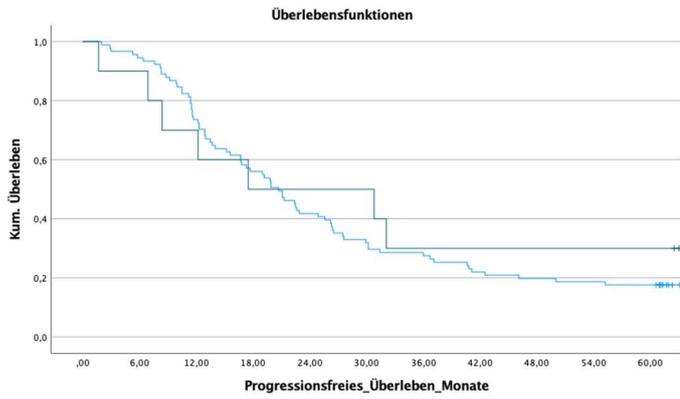


Makroskopischer Residualtumor*:
 blau = nein (n=59),
 grün = ja (n=42)



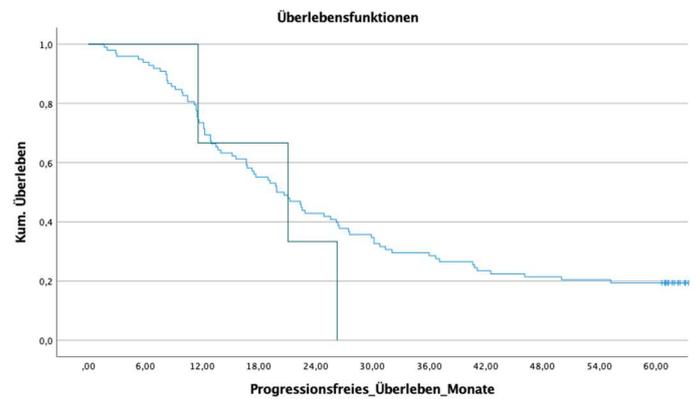
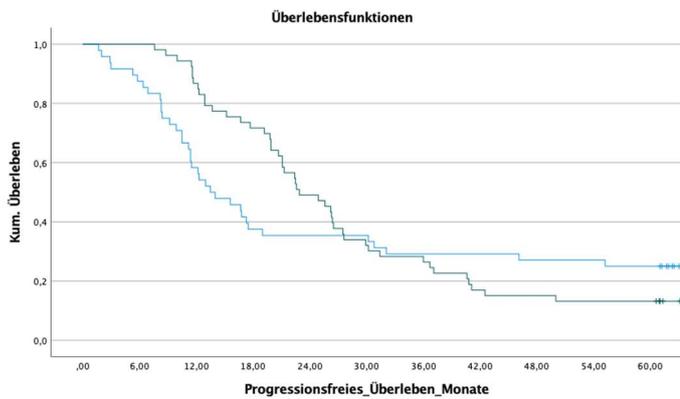
TSIC (Median, Tage):
 blau = ≤36 (n=54),
 grün = >36 (n=47)

Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1./2. Zyklus (n=40),
 grün = später (n=13)



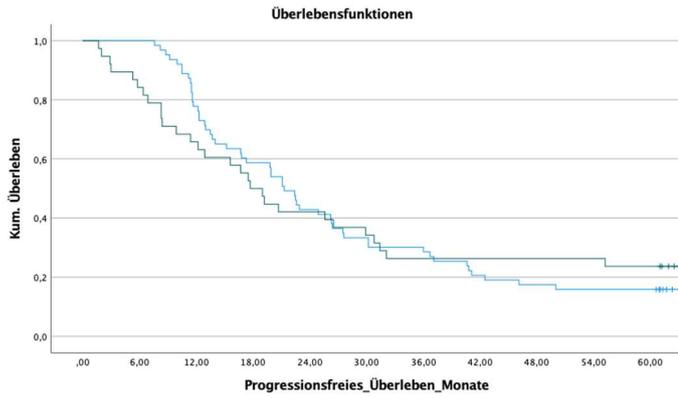
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:
 blau = C/P/(B) (n=91),
 grün = andere (n=10)

Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=41),
 grün = ja (n=60)

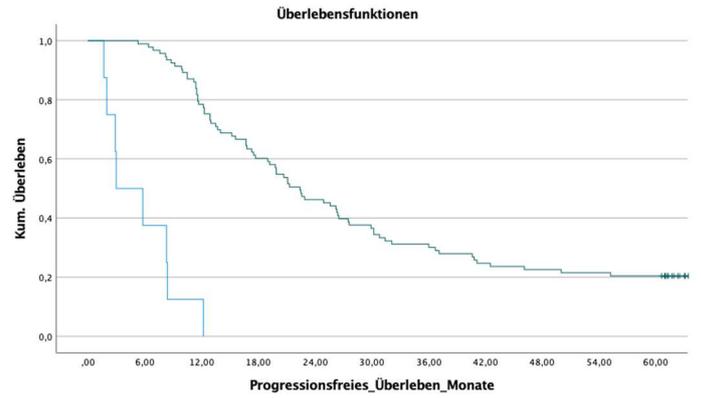


Gabe von Bevacizumab:
 blau = nein (n=48),
 grün = ja (n=53)

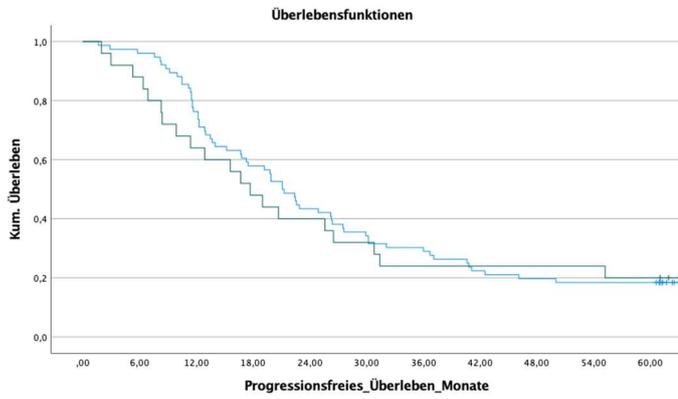
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=98),
 grün = ja (n=3)



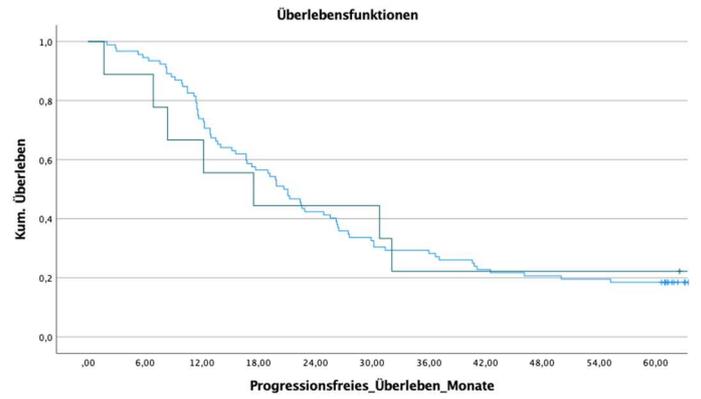
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=63),
 grün = ja (n=38)



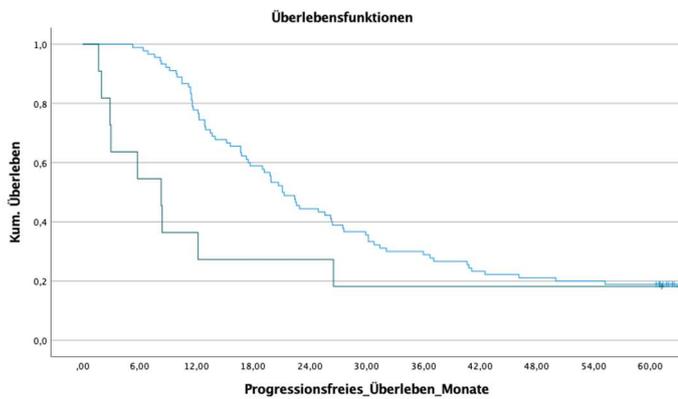
Zyklusanzahl*:
 blau = ≤ 4 (n=8),
 grün = ≥ 4 (n=93)



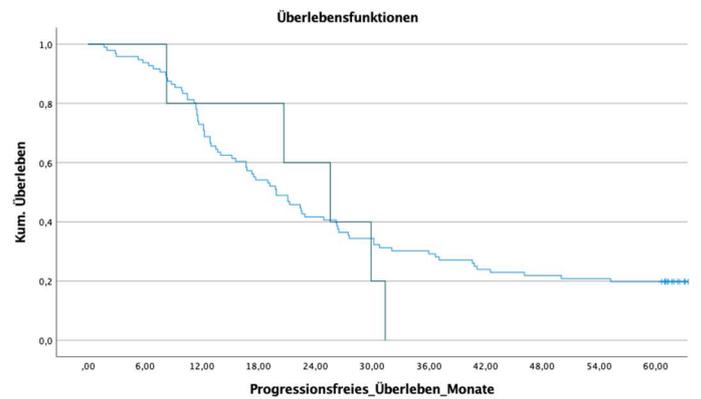
Dosisreduktion:
 blau = nein (n=76),
 grün = ja (n=25)



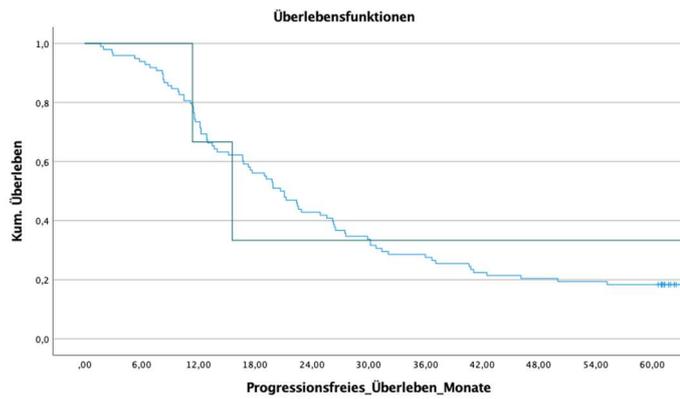
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie:
 blau = nein (n=92),
 grün = ja (n=9)



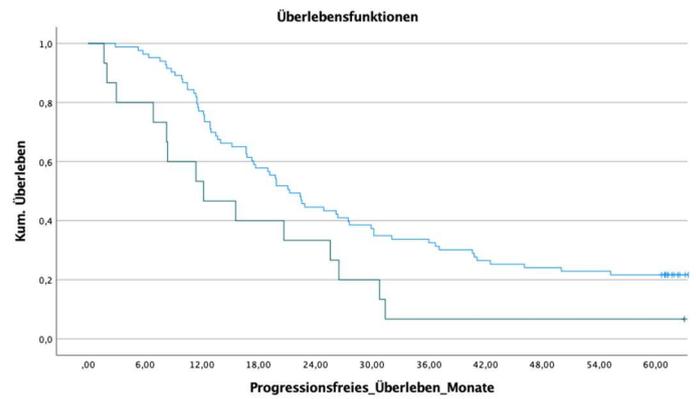
Zyklusreduktion:
 blau = nein (n=90),
 grün = ja (n=11)



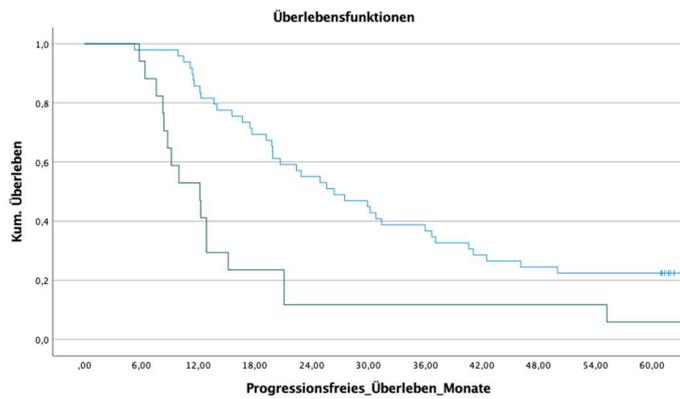
Wechsel einer Substanz:
 blau = nein (n=96),
 grün = ja (n=5)



Absetzen einer Substanz:
 blau = nein (n=98),
 grün = ja (n=3)



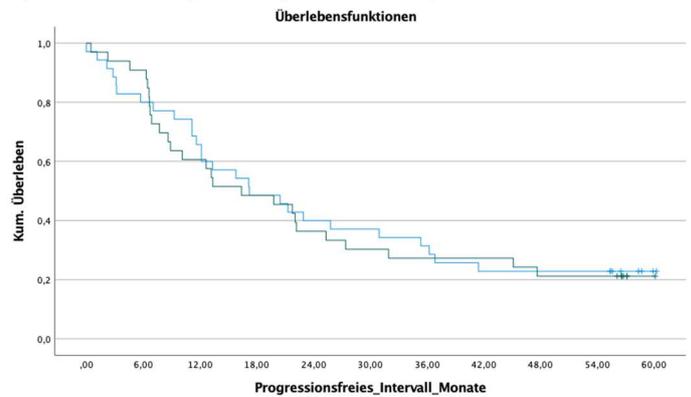
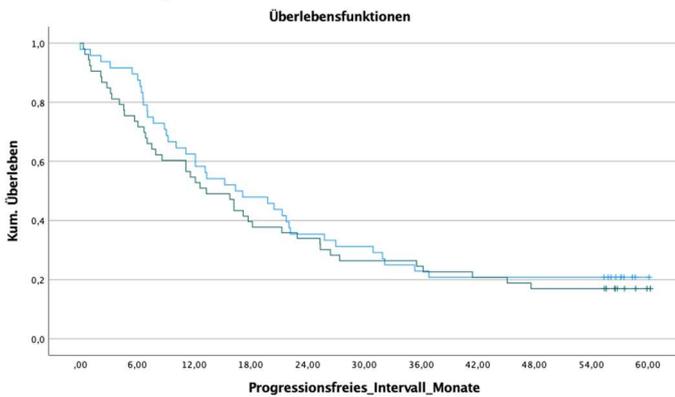
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine/eine (n=83),
 grün = mehrere (n=15)



CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie*:
 blau = unauffällig (n=49),
 grün = pathologisch (n=17)

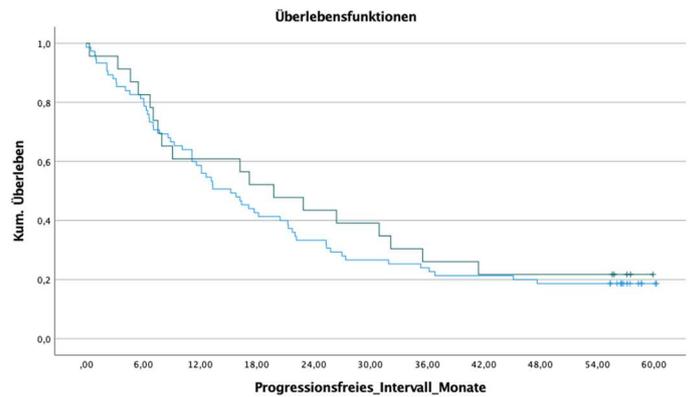
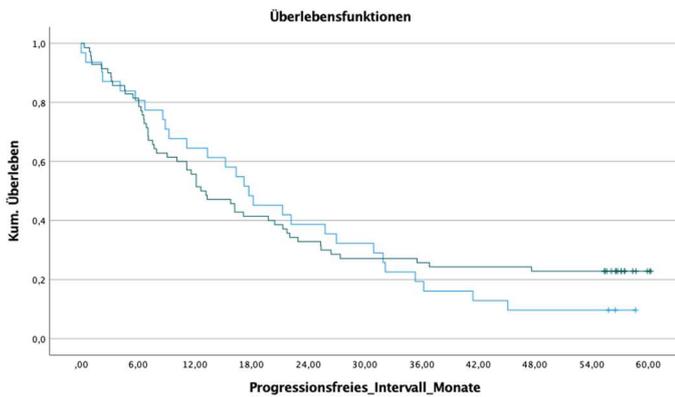
Abbildung A 5: Kaplan-Meier-Kurven für das PFI (siehe Tabelle 8)

Legende zu Abbildung A 5: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientin zensiert; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)



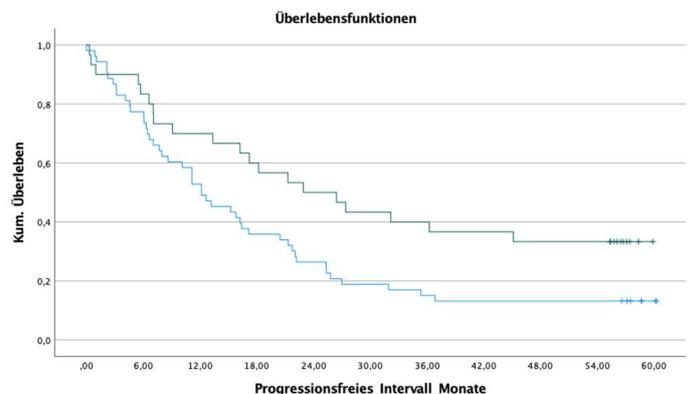
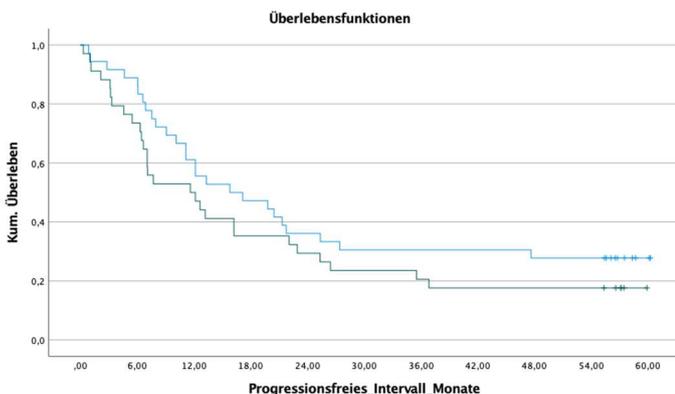
Alter (Median, Jahre):
blau = < 66 ($n=48$),
grün = ≥ 66 ($n=53$)

BMI (Median, kg/m^2):
blau = $\leq 24,2$ ($n=35$),
grün = $> 24,2$ ($n=33$)



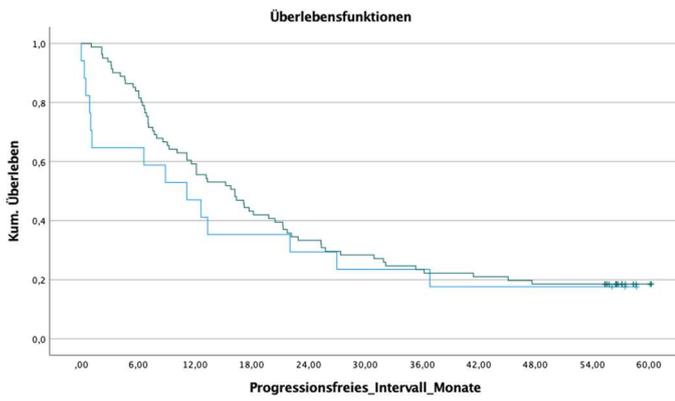
Vorerkrankungen:
blau = nein ($n=31$),
grün = ja ($n=70$)

Lokalisation des Primärtumors:
blau = Ovar ($n=75$),
grün = Tube/Peritoneum ($n=23$)

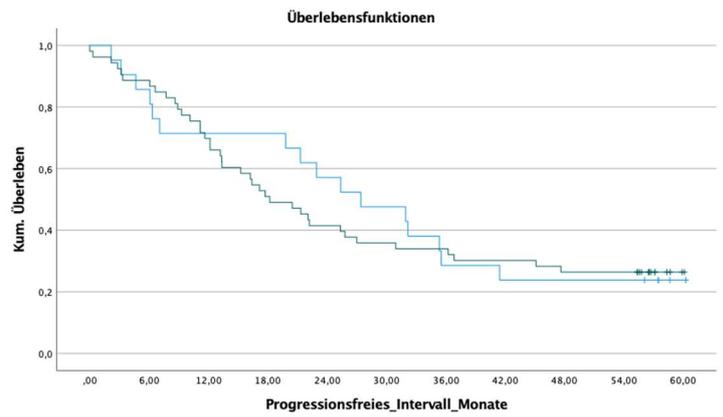


Anzahl der Vorerkrankungen:
blau = mehrere ($n=36$),
grün = eine ($n=34$)

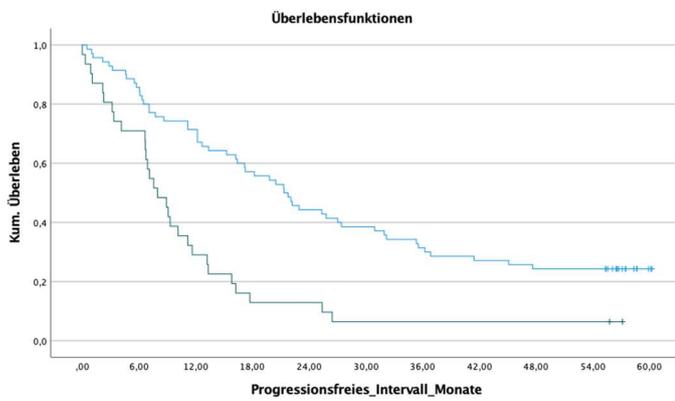
Seitenzuordnung des Primärtumors*:
blau = beidseits ($n=53$),
grün = rechts/links ($n=30$)



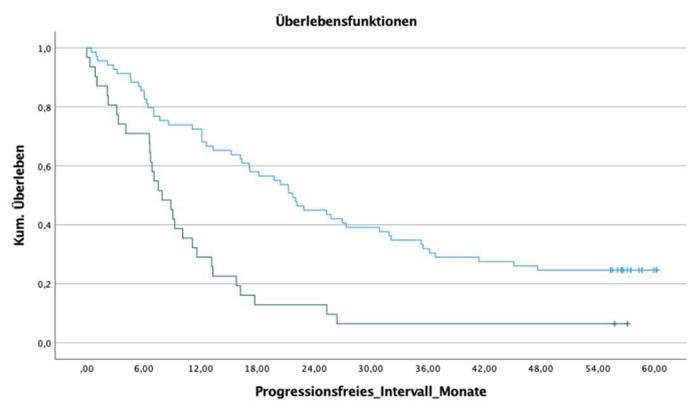
Histologischer Subtyp/Grading:
 blau = non-HGSOC (n=17),
 grün = HGSOC (n=81)



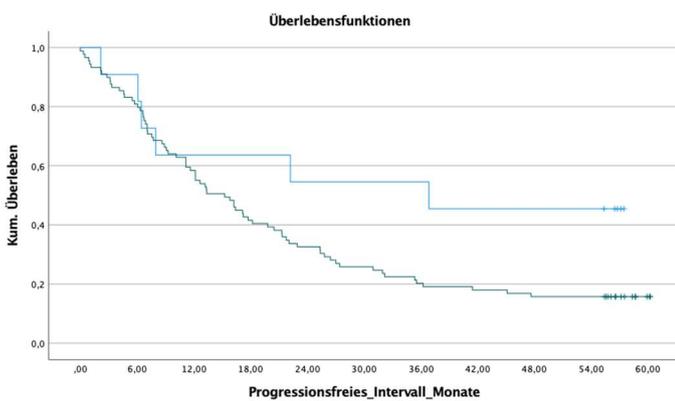
pN-Stadium:
 blau = pN0 (n=21),
 grün = pN1 (n=53)



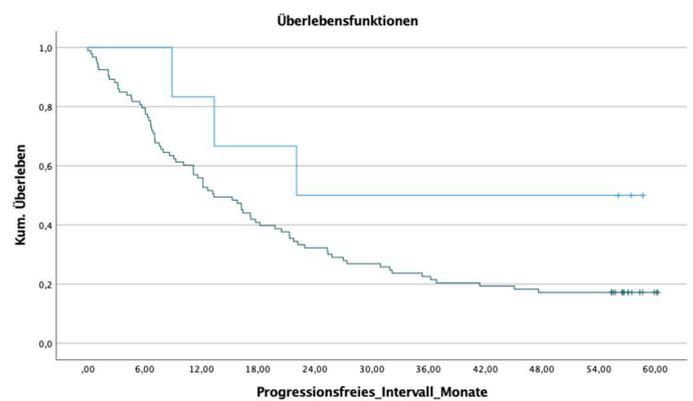
FIGO-Stadium*:
 blau = II/III (n=70),
 grün = IV (n=31)



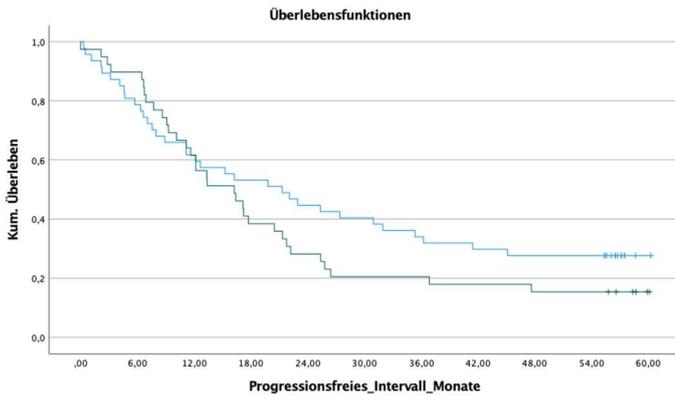
c-/pM-Stadium*:
 blau = M0 (n=69),
 grün = M1 (n=31)



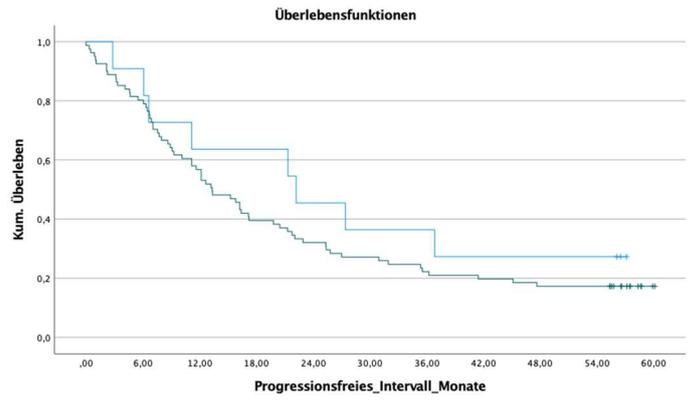
pT-Stadium:
 blau = pT1, 2 (n=11),
 grün = pT3 (n=89)



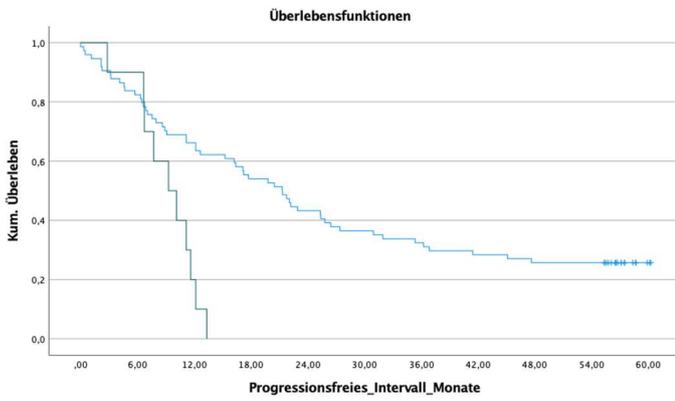
Grading:
 blau = G1, 2 (n=6),
 grün = G3 (n=93)



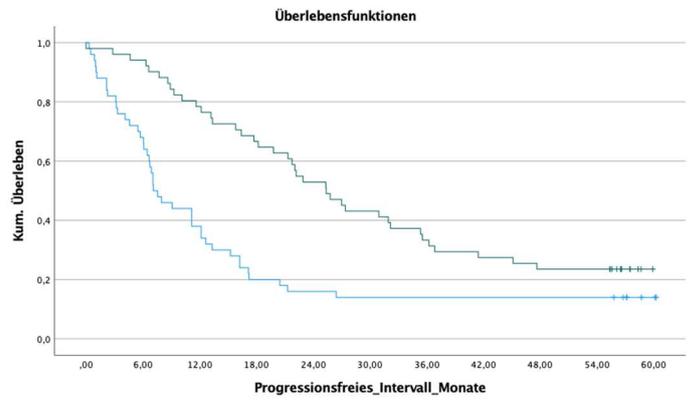
Lymphgefäßinvasion:
 blau = nein (n=47),
 grün = ja (n=39)



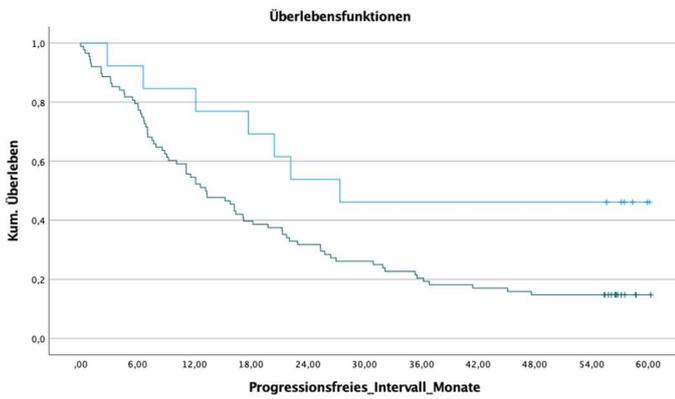
Peritonealkarzinose:
 blau = nein (n=11),
 grün = ja (n=81)



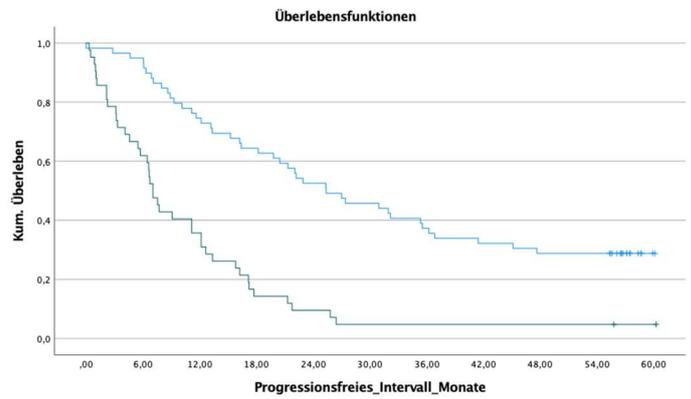
Blutgefäßinvasion*:
 blau = nein (n=74),
 grün = ja (n=10)



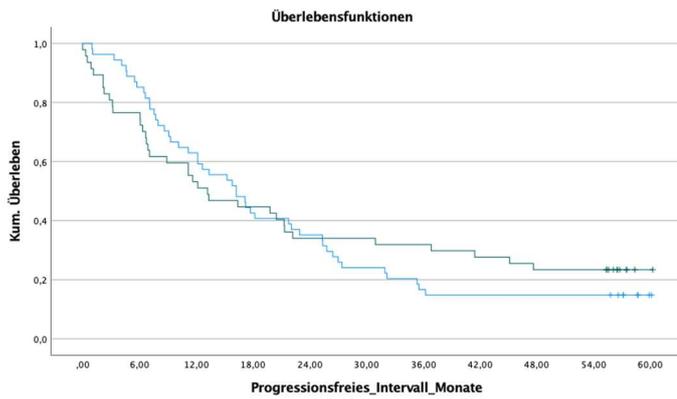
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking/palliativ (n=50),
 grün = Radikal (n=51)



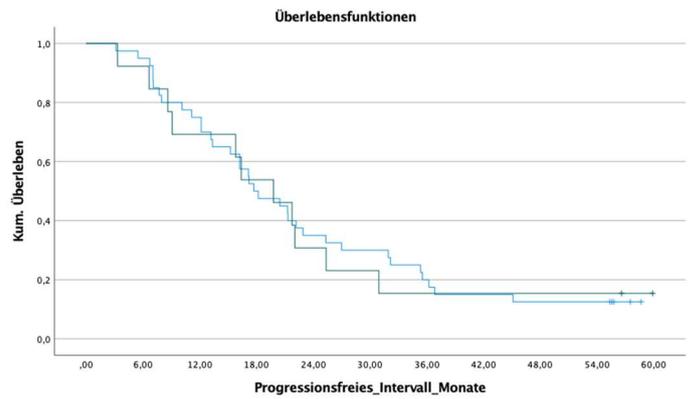
Aszites*:
 blau = nein (n=13),
 grün = ja (n=88)



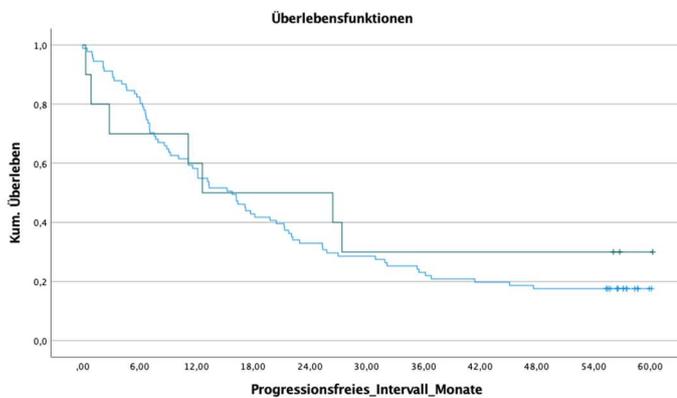
Makroskopischer Residualtumor*:
 blau = nein (n=59),
 grün = ja (n=42)



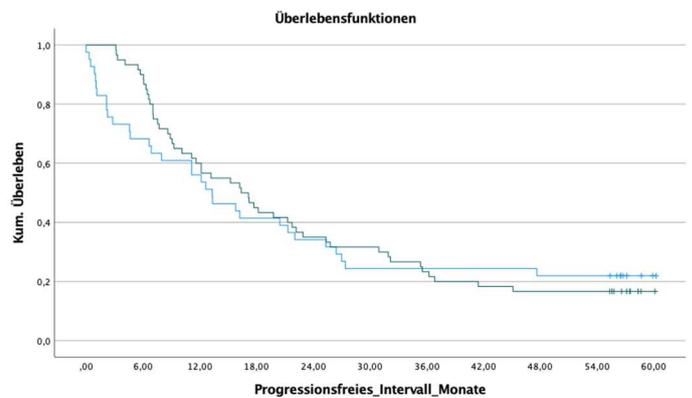
TSIC (Median, Tage):
 blau = ≤ 36 (n=54),
 grün = > 36 (n=47)



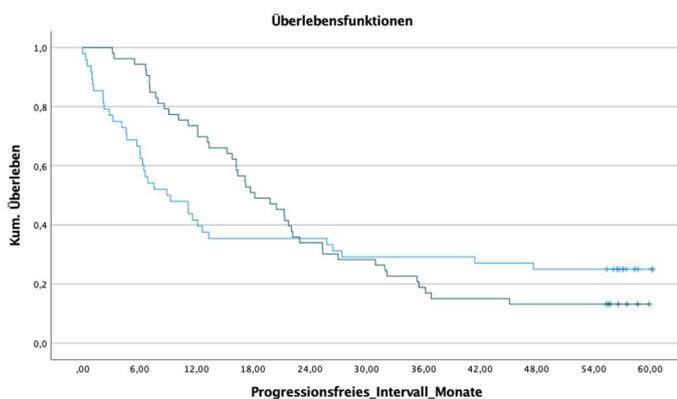
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1./2. Zyklus (n=40),
 grün = später (n=13)



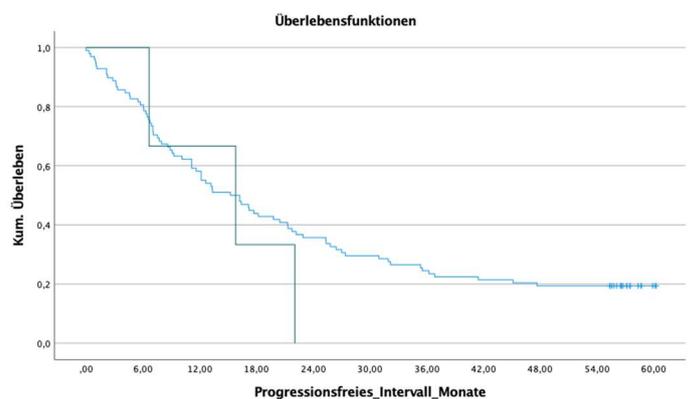
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:
 blau = C/P/(B) (n=91),
 grün = andere (n=10)



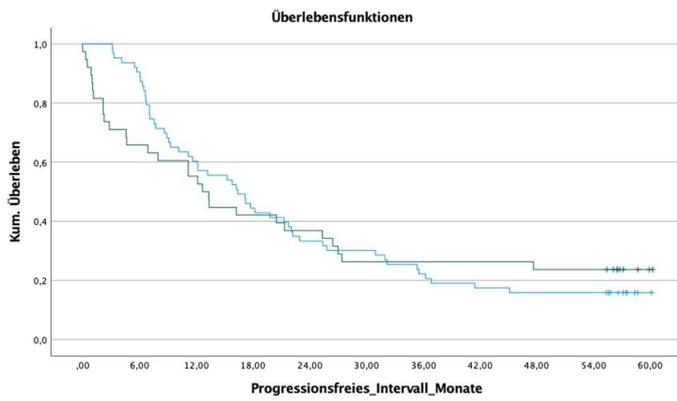
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=41),
 grün = ja (n=60)



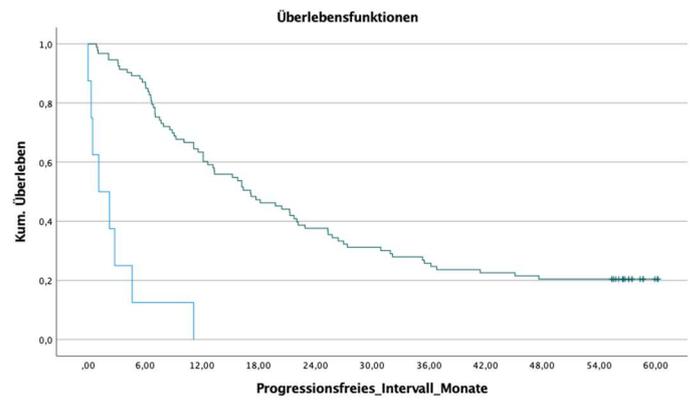
Gabe von Bevacizumab:
 blau = nein (n=48),
 grün = ja (n=53)



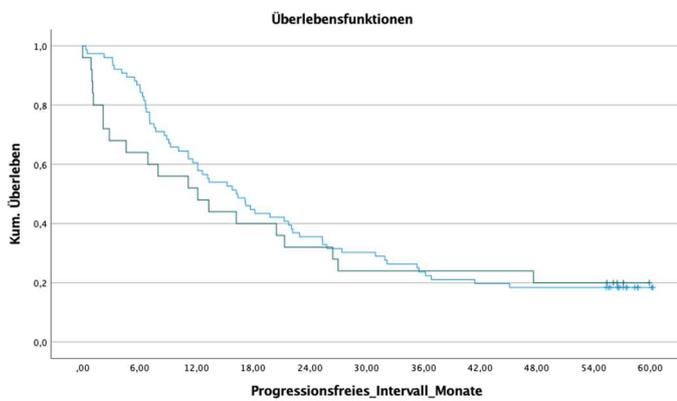
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=98),
 grün = ja (n=3)



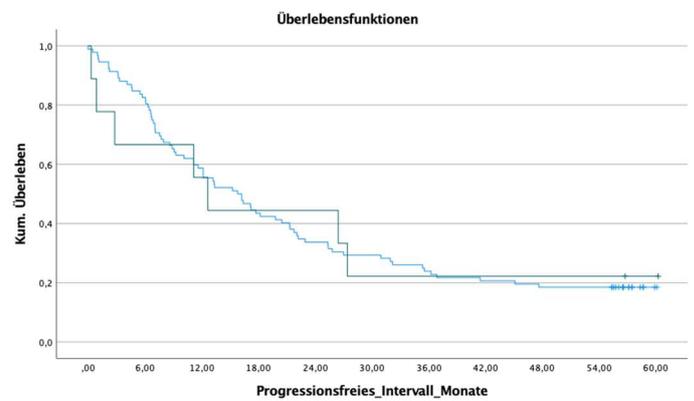
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=63),
 grün = ja (n=38)



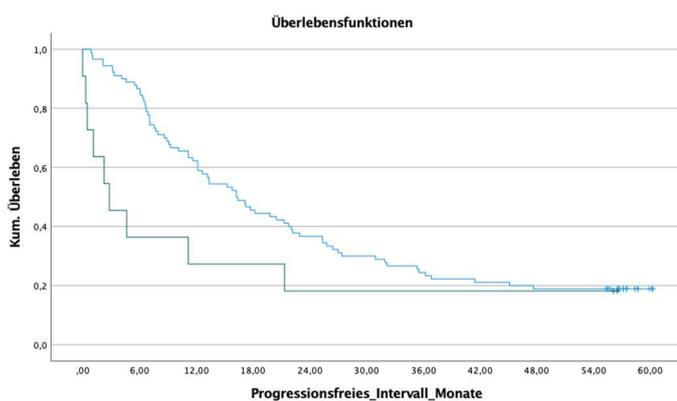
Zyklusanzahl*:
 blau = ≤ 4 (n=8),
 grün = ≥ 4 (n=93)



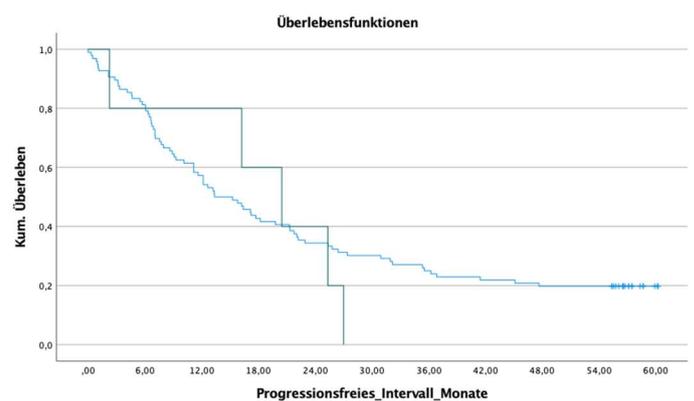
Dosisreduktion:
 blau = nein (n=76),
 grün = ja (n=25)



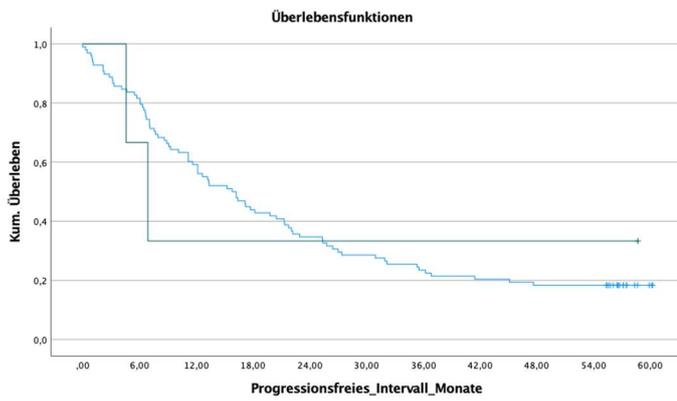
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie:
 blau = nein (n=92),
 grün = ja (n=9)



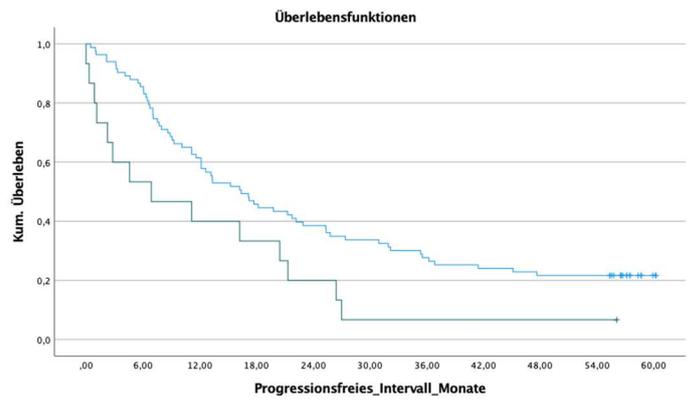
Zyklusreduktion:
 blau = nein (n=90),
 grün = ja (n=11)



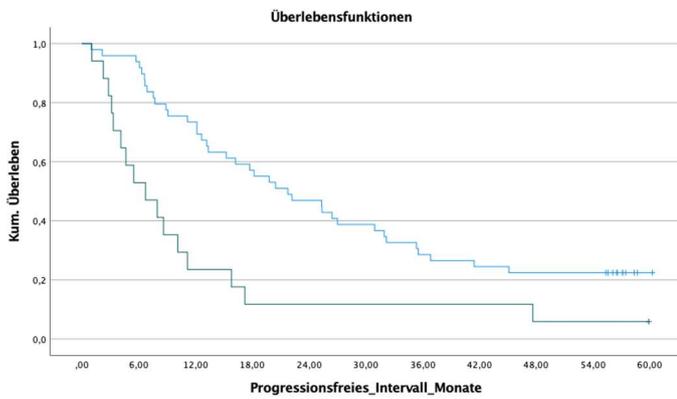
Wechsel einer Substanz:
 blau = nein (n=96),
 grün = ja (n=5)



Absetzen einer Substanz:
 blau = nein (n=98),
 grün = ja (n=3)



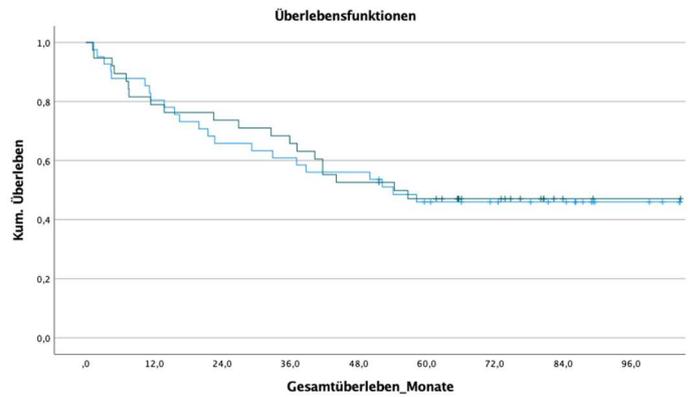
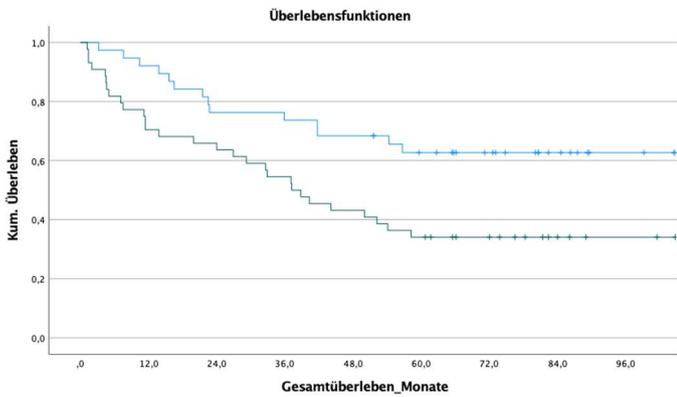
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine/eine (n=83),
 grün = mehrere (n=15)



CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie*:
 blau = unauffällig (n=49)
 grün = pathologisch (n=17)

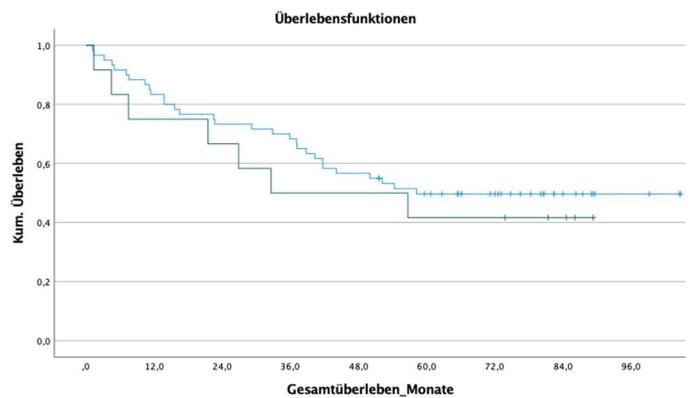
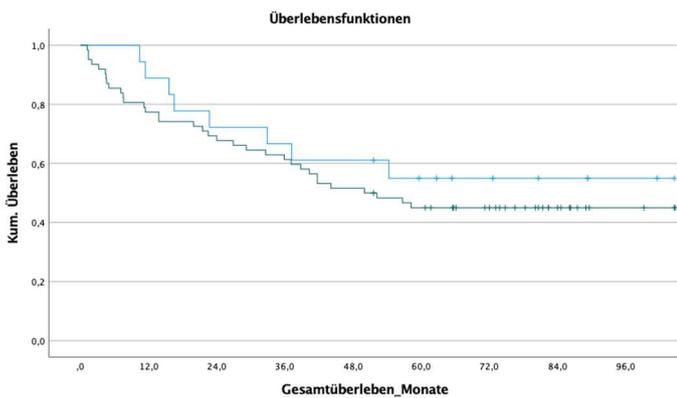
Abbildung A 6: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (siehe Tabelle 11)

Legende zu Abbildung A 6: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientin zensiert; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)



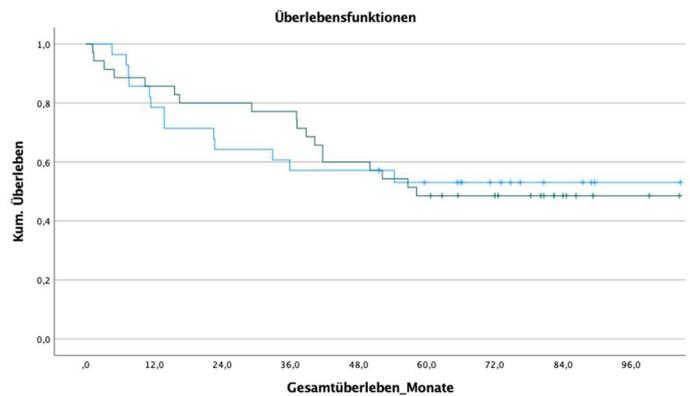
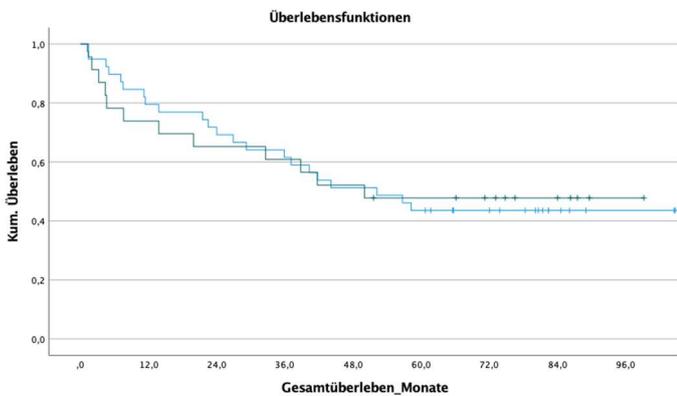
Alter (Median, Jahre)*:
blau = < 67 (n=38),
grün = ≥ 67 (n=44)

BMI (Median, kg/m^2):
blau = $\leq 24,8$ (n=41),
grün = $> 24,8$ (n=38)



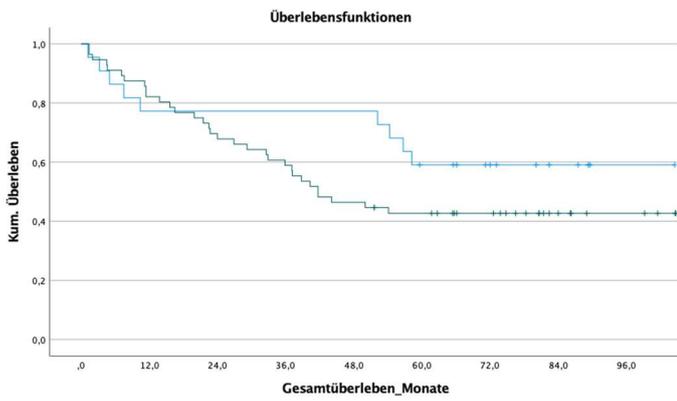
Vorerkrankungen:
blau = nein (n=18),
grün = ja (n=62)

Lokalisation des Primärtumors:
blau = Ovar (n=60),
grün = Tube/Peritoneum (n=12)

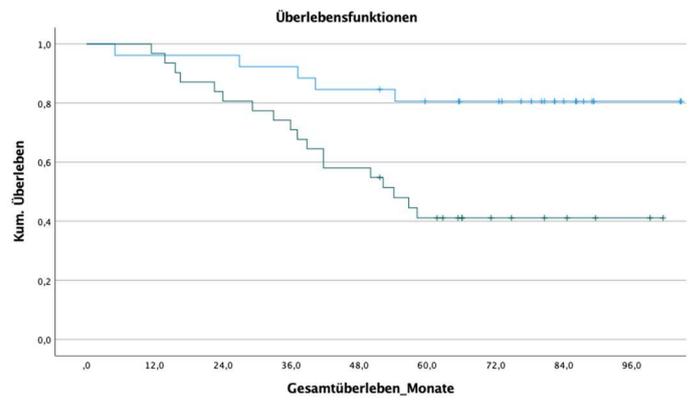


Anzahl der Vorerkrankungen:
blau = mehrere (n=39),
grün = eine (n=23)

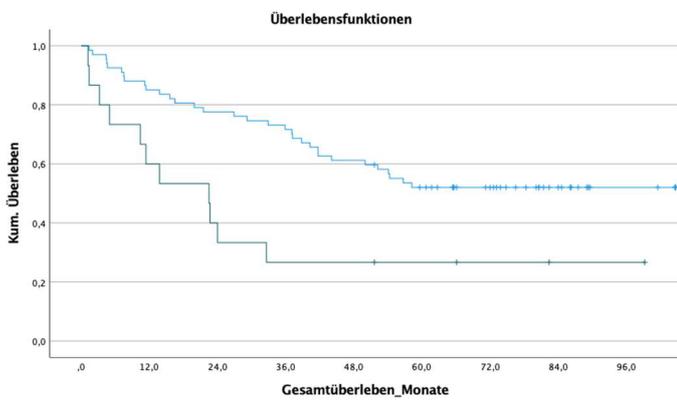
Seitenzuordnung des Primärtumors:
blau = beidseits (n=28),
grün = rechts/links (n=35)



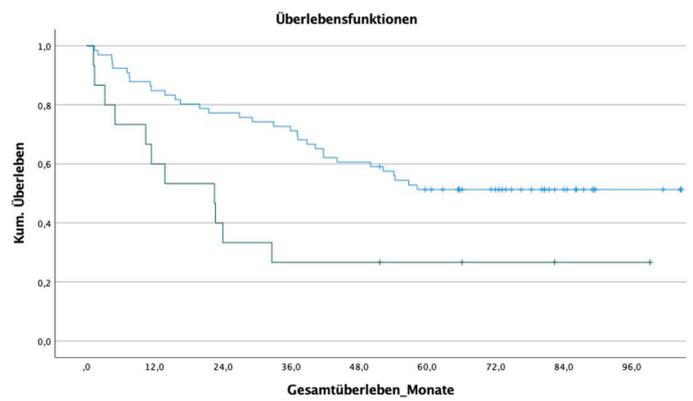
Histologischer Subtyp/Grading:
 blau = non-HGSOC (n=22),
 grün = HGSOC (n=56)



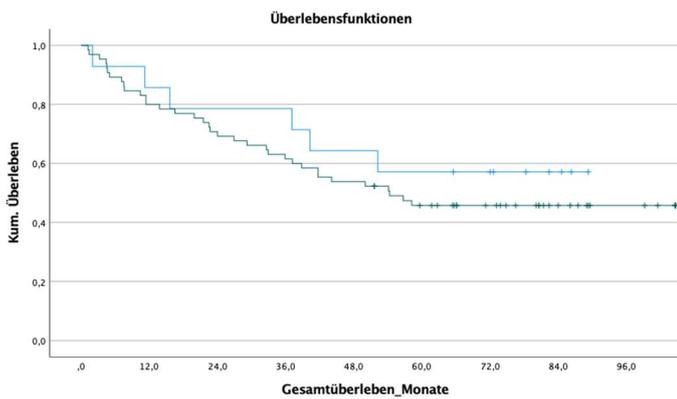
pN-Stadium*:
 blau = pN0 (n=26),
 grün = pN1 (n=31)



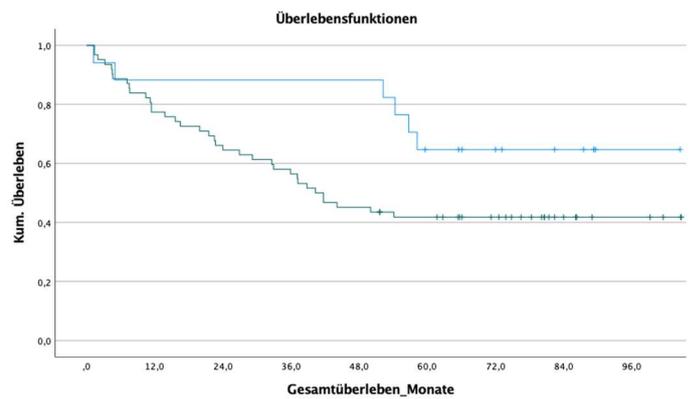
FIGO-Stadium*:
 blau = I/II/III (n=67),
 grün = IV (n=15)



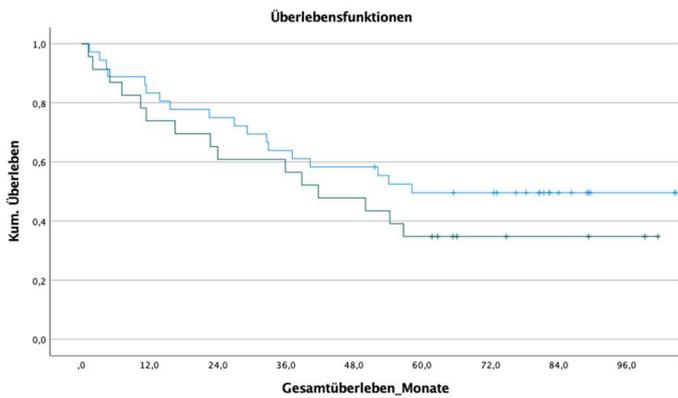
c-/pM-Stadium*:
 blau = M0 (n=66),
 grün = M1 (n=15)



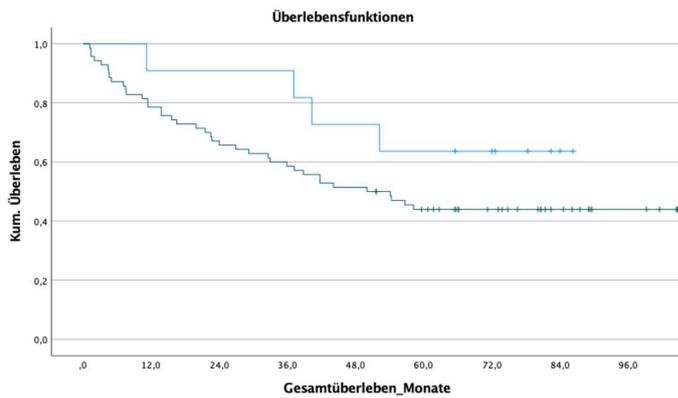
pT-Stadium:
 blau = pT1, 2 (n=14),
 grün = pT3 (n=65)



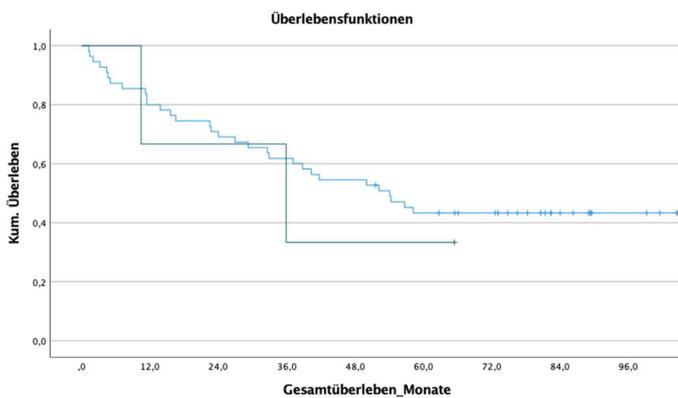
Grading:
 blau = G1, 2 (n=17),
 grün = G3 (n=62)



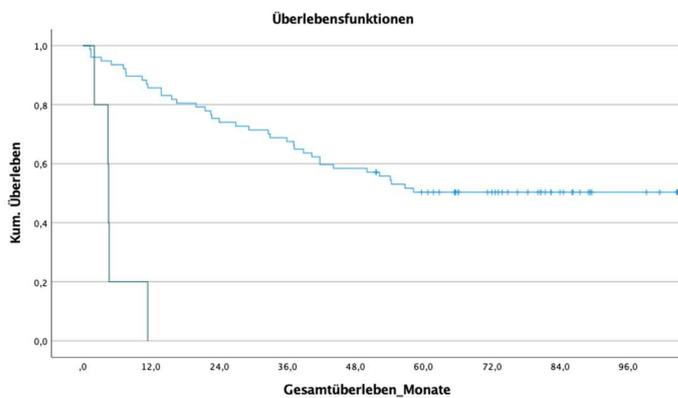
Lymphgefäßinvasion:
 blau = nein (n=36),
 grün = ja (n=23)



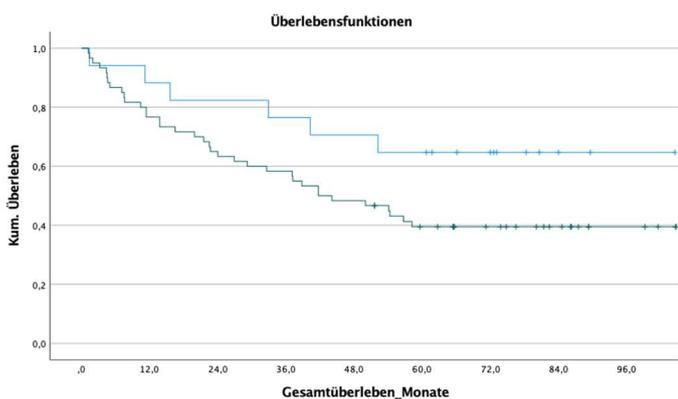
Peritonealkarzinose:
 blau = nein (n=11),
 grün = ja (n=70)



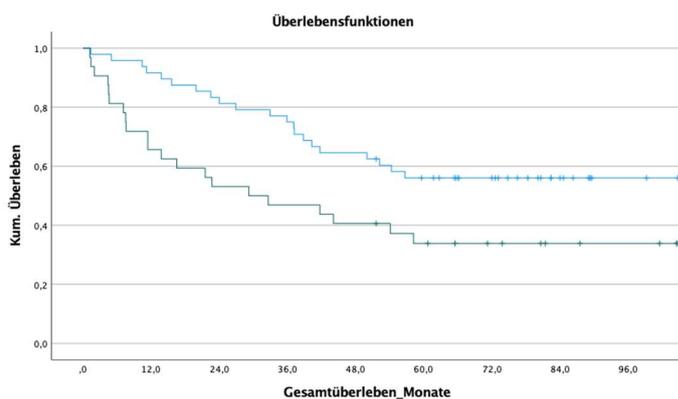
Blutgefäßinvasion:
 blau = nein (n=55),
 grün = ja (n=3)



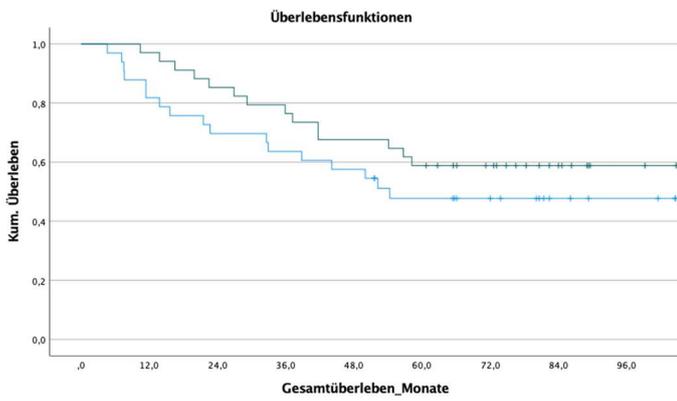
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking/Radikal (n=77),
 grün = palliativ (n=5)



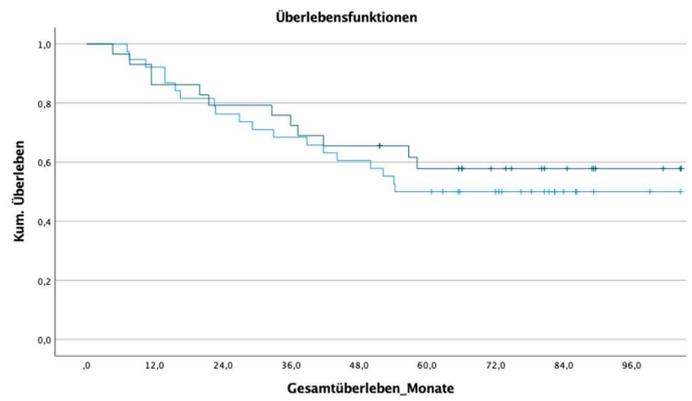
Aszites:
 blau = nein (n=17),
 grün = ja (n=60)



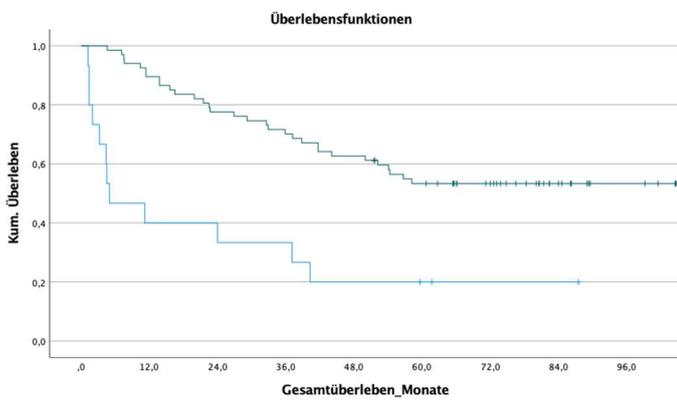
Makroskopischer Residualtumor*:
 blau = nein (n=48),
 grün = ja (n=32)



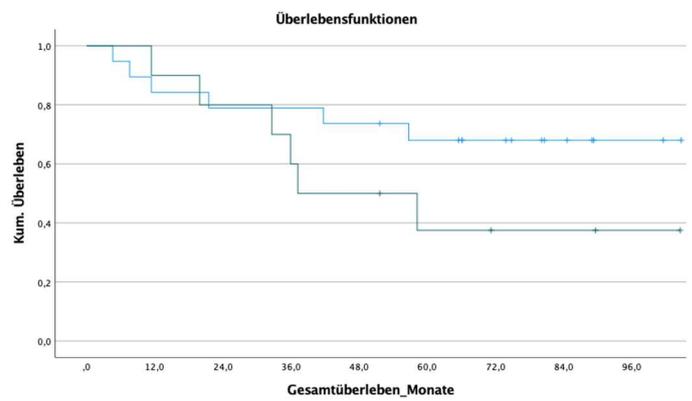
TSIC (Median, Tage):
 blau = ≤ 38 (n=33),
 grün = >38 (n=34)



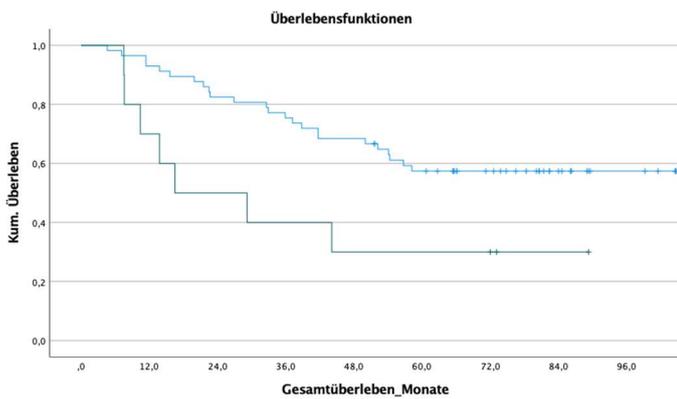
Gabe von Bevacizumab:
 blau = nein (n=38),
 grün = ja (n=29)



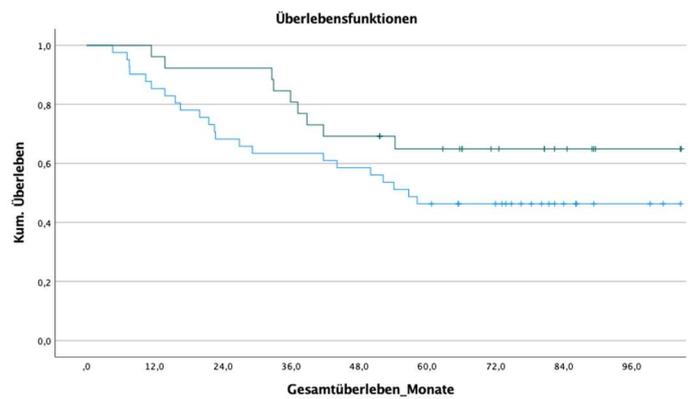
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten*:
 blau = nein (n=15)
 grün = ja (n=67)



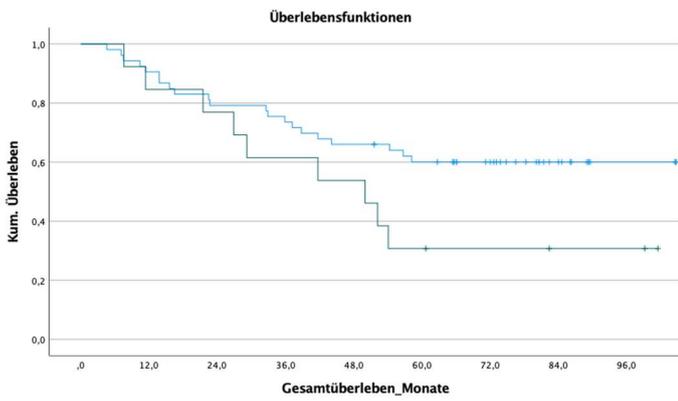
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1./2. Zyklus (n=19),
 grün = später (n=10)



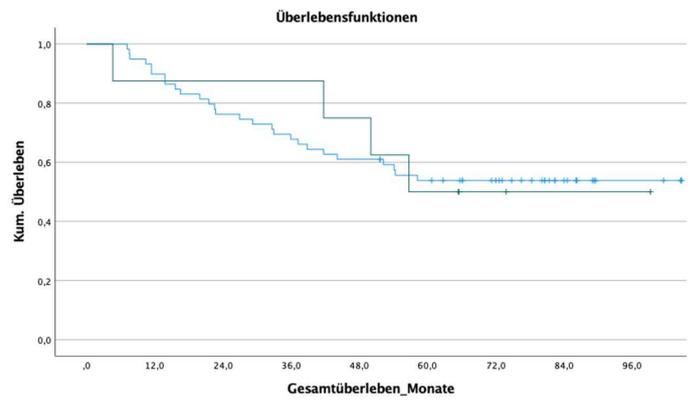
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn*:
 blau = C/P/(B) (n=57),
 grün = andere (n=10)



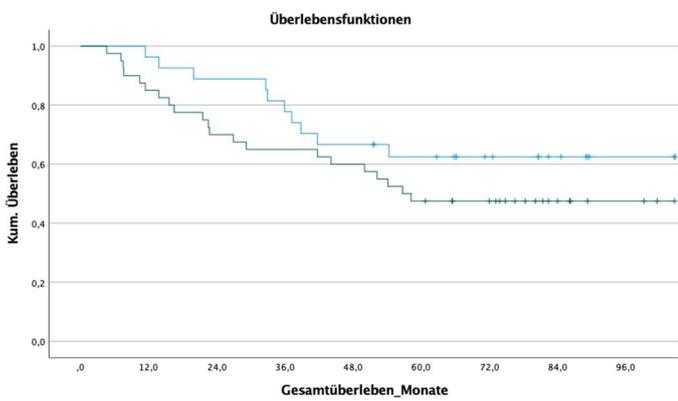
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=41),
 grün = ja (n=26)



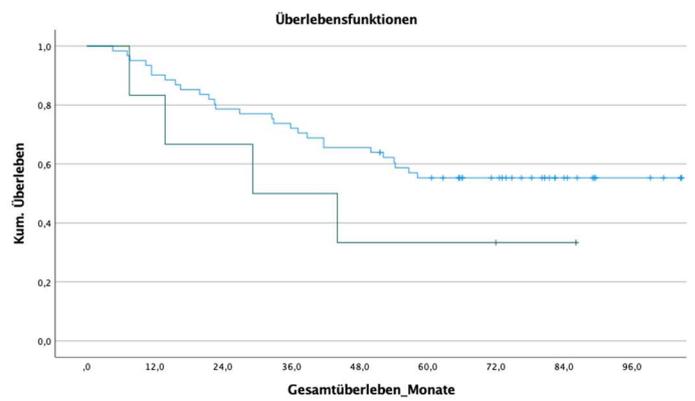
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = keine/eine (n=53)
 grün = mehrere (n=13)



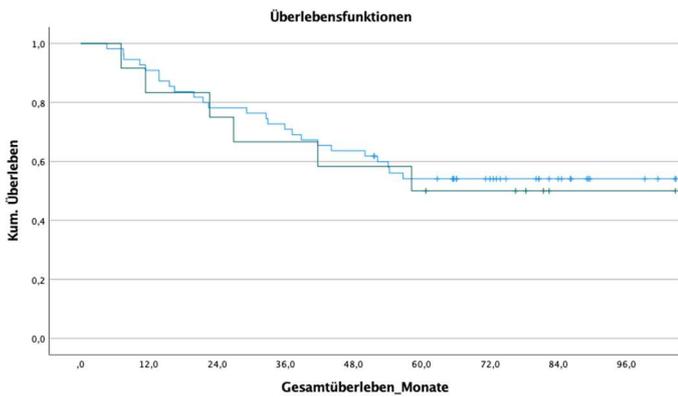
Zyklusreduktion:
 blau = nein (n=59),
 grün = ja (n=8)



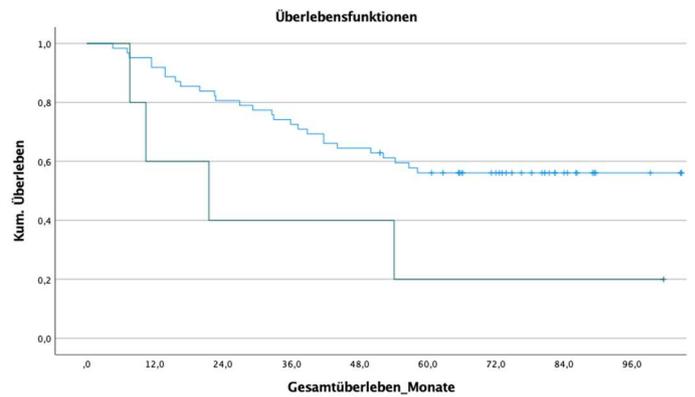
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = nein (n=27),
 grün = ja (n=40)



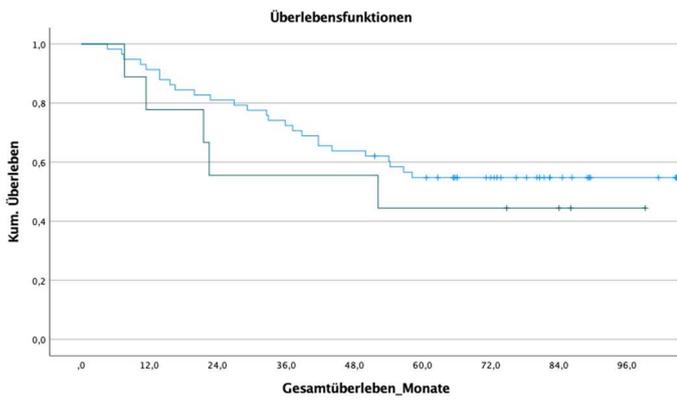
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie:
 blau = nein (n=61),
 grün = ja (n=6)



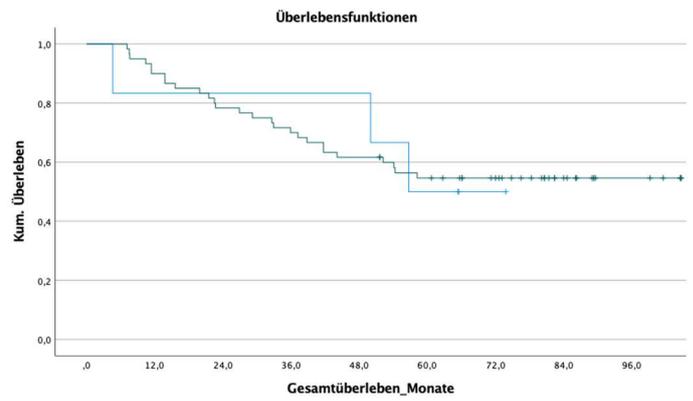
Dosisreduktion:
 blau = nein (n=55),
 grün = ja (n=12)



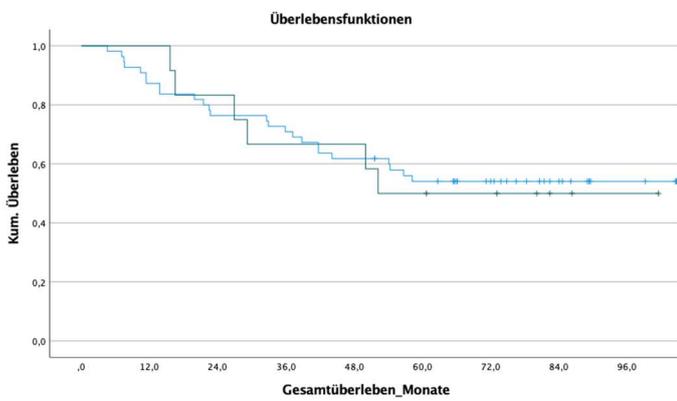
Wechsel einer Substanz*:
 blau = nein (n=62),
 grün = ja (n=5)



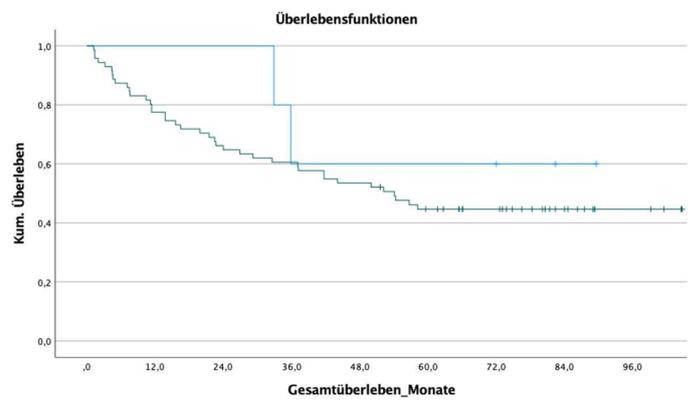
Absetzen einer Substanz:
 blau = nein (n=58),
 grün = ja (n=9)



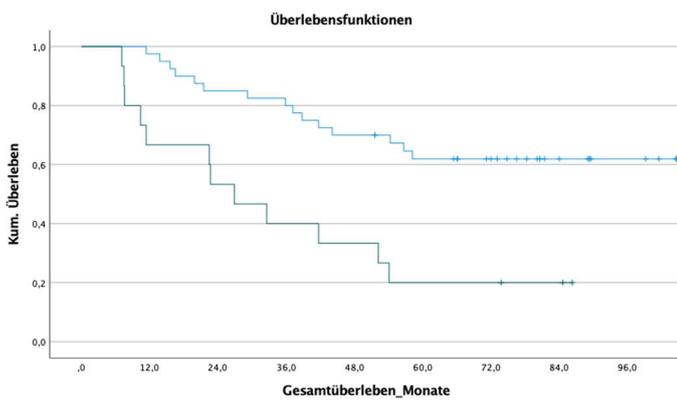
Zyklusanzahl:
 blau = ≤ 4 (n=6),
 grün = ≥ 4 (n=60)



Intervallspreizung:
 blau = nein (n=55),
 grün = ja (n=12)



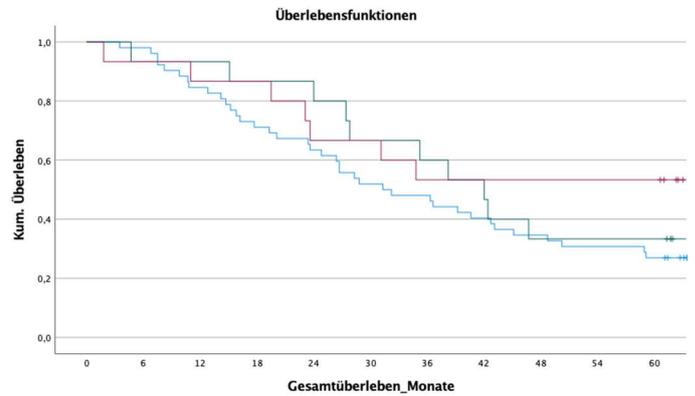
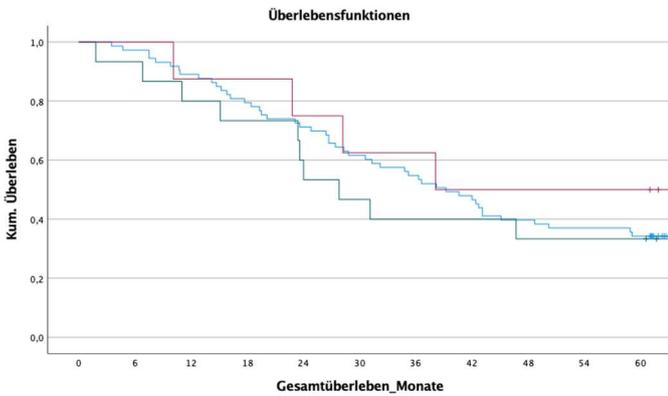
CA-125, präoperativ:
 blau = unauffällig (n=5)
 grün = pathologisch (n=71)



CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie*:
 blau = unauffällig (n=40)
 grün = pathologisch (n=15)

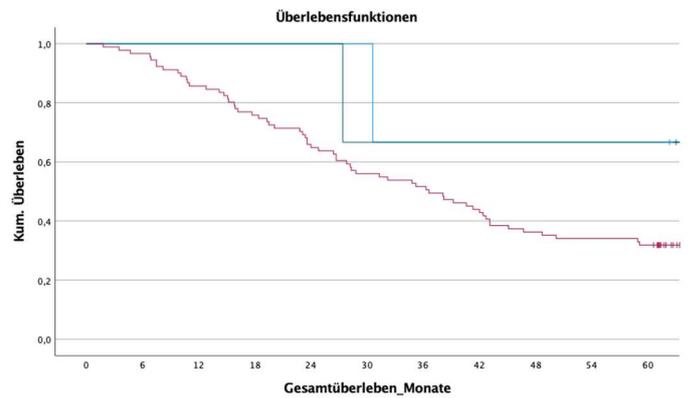
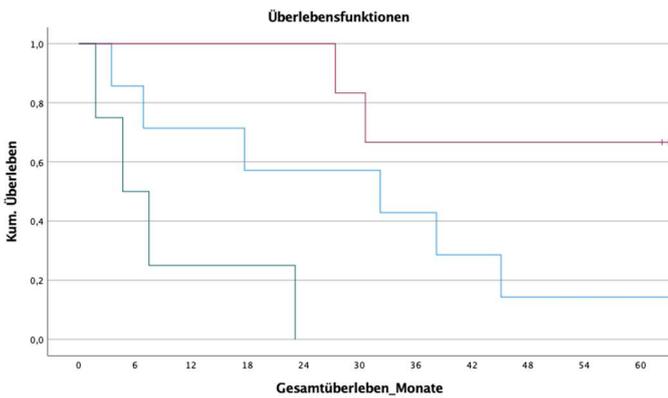
Abbildung A 7: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“

Legende zu Abbildung A 7: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientin zensiert; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab



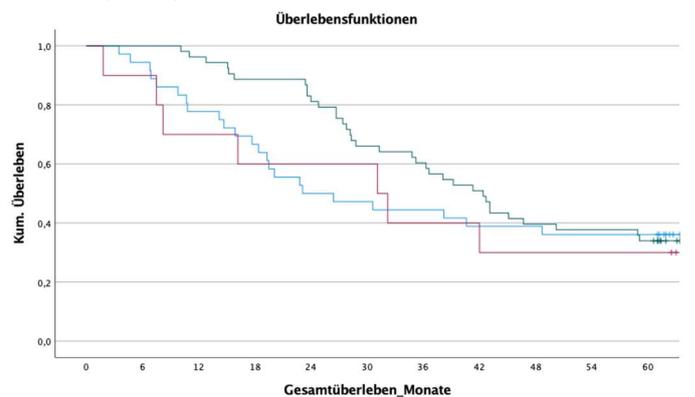
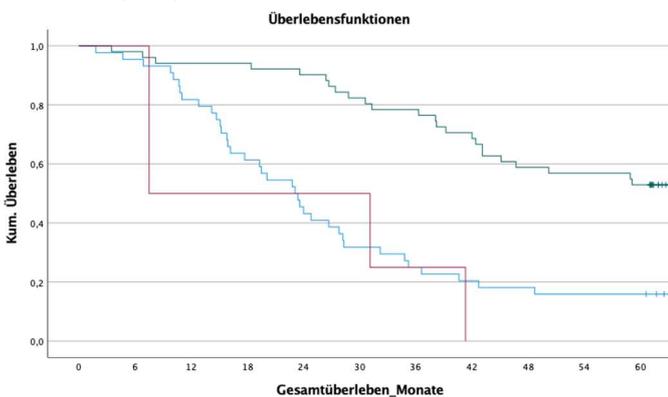
Lokalisation des Primärtumors:
 blau = Ovar (n=73),
 grün = Tube (n=15),
 rot = Peritoneum (n=8)

Seitenzuordnung des Primärtumors:
 blau = beidseits (n=52),
 grün = links (n=15),
 rot = rechts (n=15)



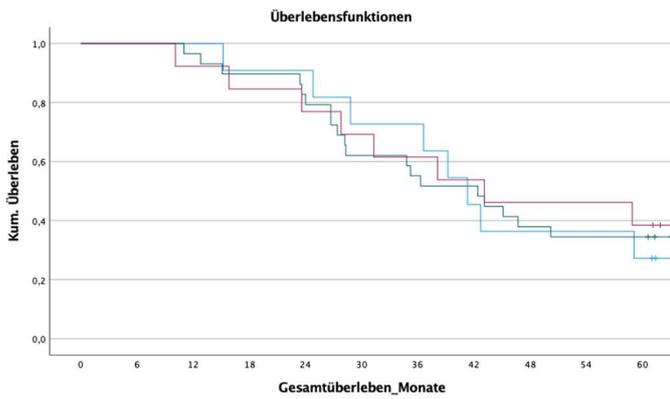
non-HGSOC*:
 blau = non-serös (-papillär), n=7
 grün = MMM (n=4),
 rot = G1/2 (n=6)

Grading:
 blau = G1 (n=3),
 grün = G2 (n=3),
 rot = G3 (n=91)

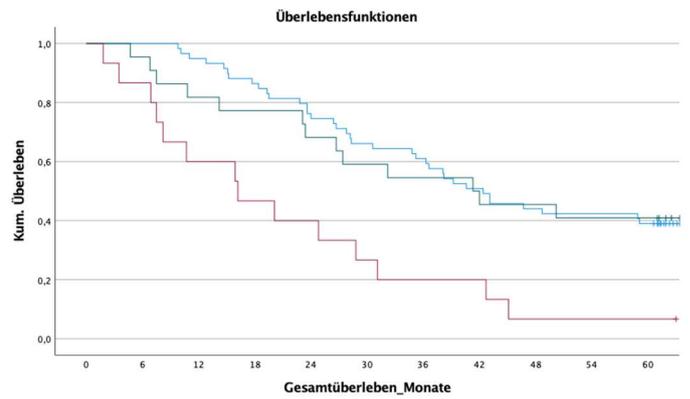


Operationsverfahren*:
 blau = Debulking-OP (n=44),
 grün = Radikal-OP (n=51),
 rot = palliative OP (n=4)

Schema der med. Erstlinientherapien zu Beginn:
 blau = C/P (n=36),
 grün = C/P/B (n=53),
 rot = andere (n=10)



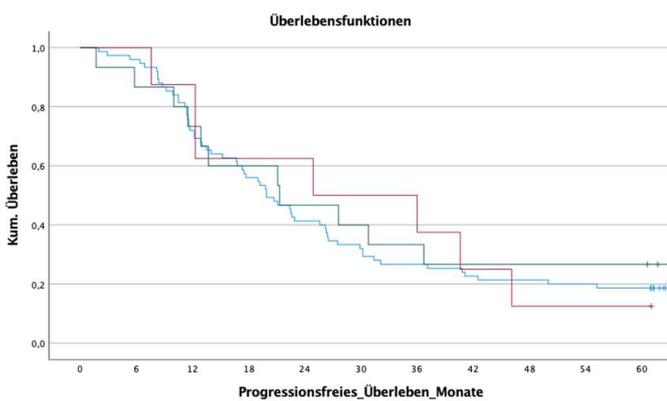
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1. Zyklus (n=11),
 grün = ab 2. Zyklus (n=29),
 rot = später (n=13)



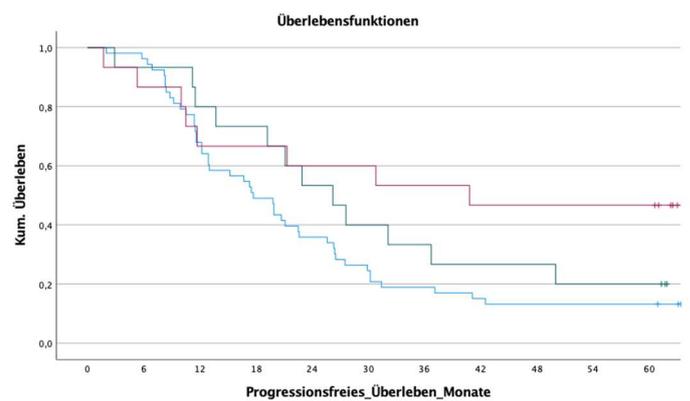
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine (n=59),
 grün = eine (n=22),
 rot = mehrere (n=15)

Abbildung A 8: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“

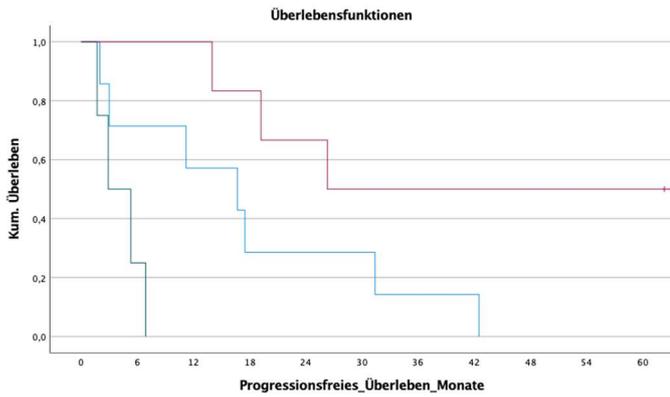
Legende zu Abbildung A 8: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientin zensiert; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab



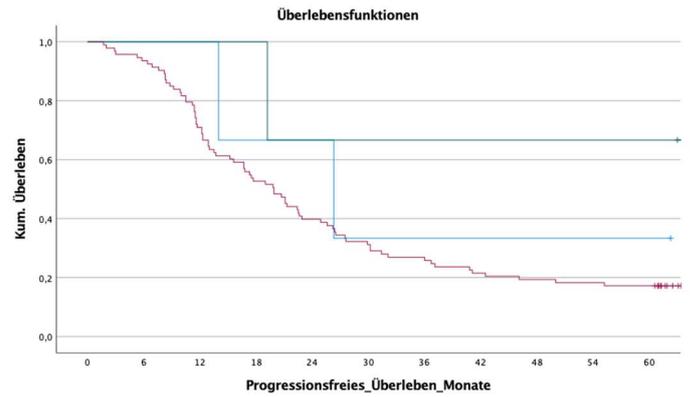
Lokalisation des Primärtumors:
 blau = Ovar (n=75),
 grün = Tube (n=15),
 rot = Peritoneum (n=8)



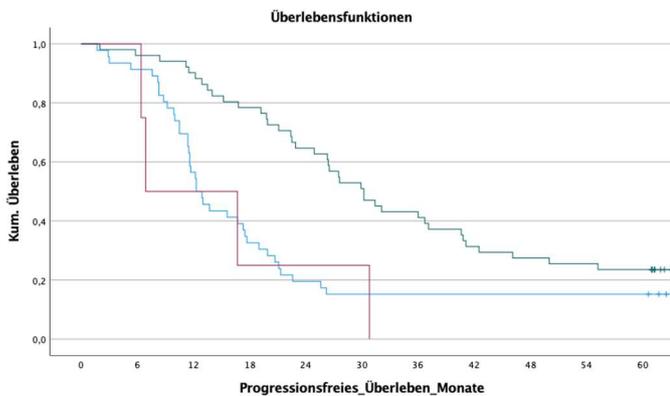
Seitenzuordnung des Primärtumors:
 blau = beidseits (n=53),
 grün = links (n=15),
 rot = rechts (n=15)



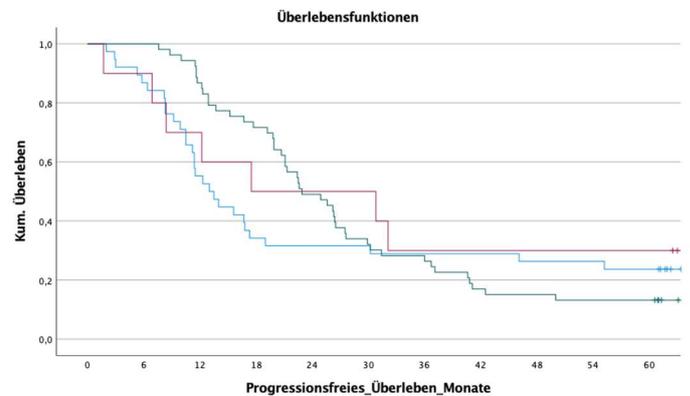
non-HGSOC*:
 blau = non-serös (-papillär), n=7
 grün = MMM (n=4),
 rot = G1/2 (n=6)



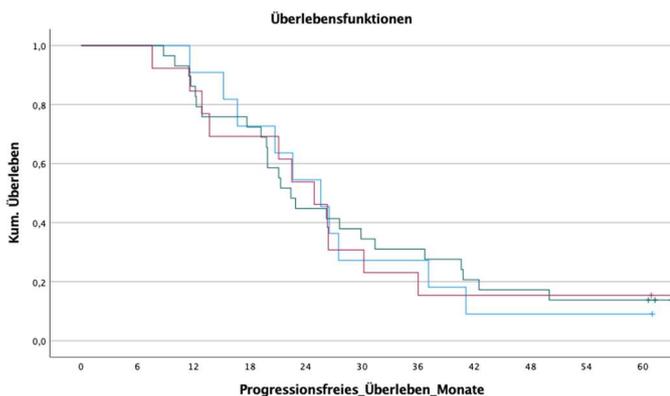
Grading:
 blau = G1 (n=3),
 grün = G2 (n=3),
 rot = G3 (n=93)



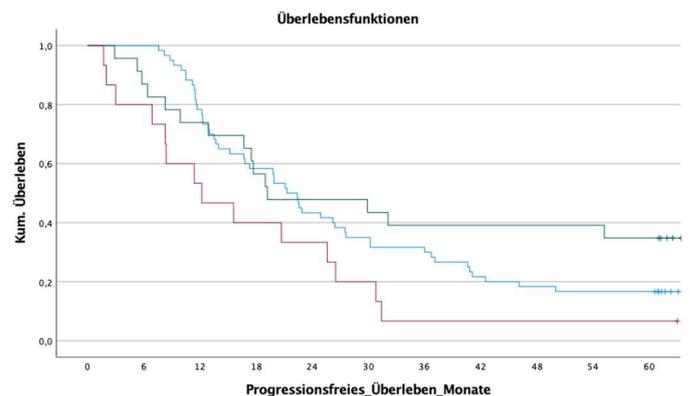
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking-OP (n=46),
 grün = Radikal-OP (n=51),
 rot = palliative OP (n=4)



Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:
 blau = C/P (n=38),
 grün = C/P/B (n=53),
 rot = andere (n=10)



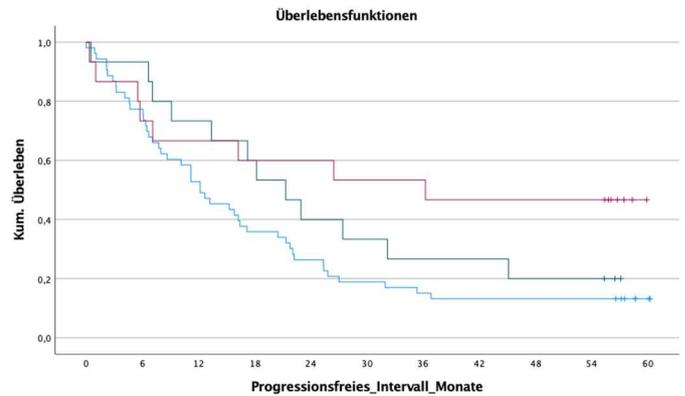
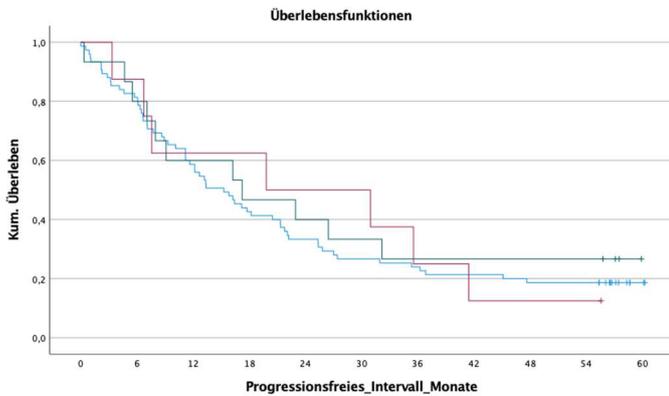
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1. Zyklus (n=11),
 grün = ab 2. Zyklus (n=29),
 rot = später (n=13)



Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine (n=60),
 grün = eine (n=23),
 rot = mehrere (n=15)

Abbildung A 9: Kaplan-Meier-Kurven für das PFI im Studienkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“

Legende zu Abbildung A 9: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$), senkrechter Strich = Patientin zensiert; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab

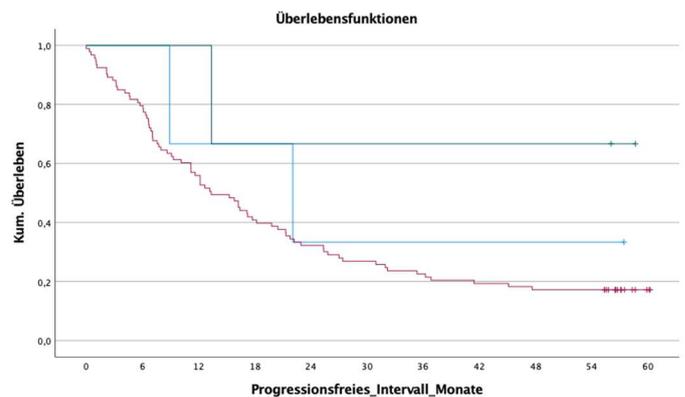
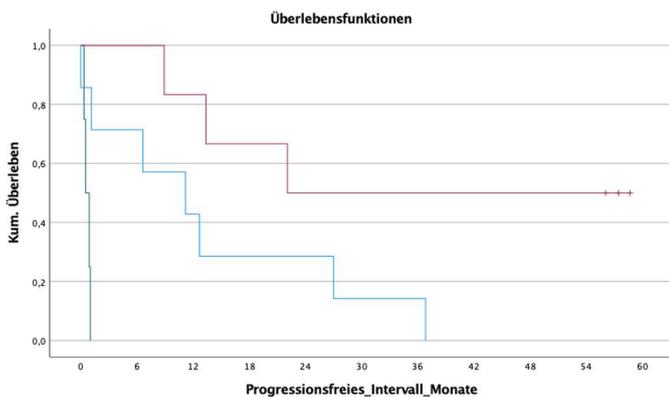


Lokalisation des Primärtumors:

blau = Ovar (n=75),
grün = Tube (n=15),
rot = Peritoneum (n=8)

Seitenzuordnung des Primärtumors*:

blau = beidseits (n=53),
grün = links (n=15),
rot = rechts (n=15)

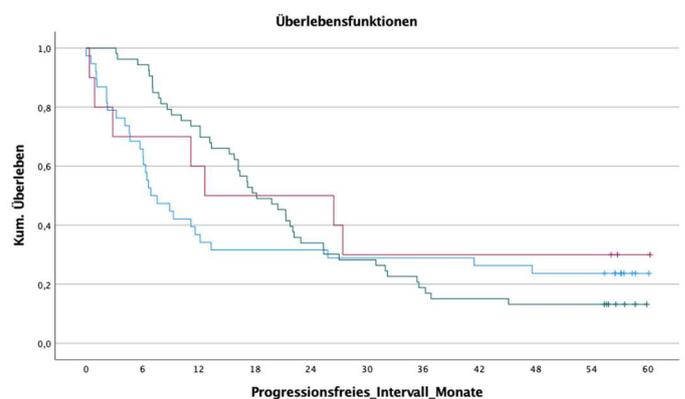
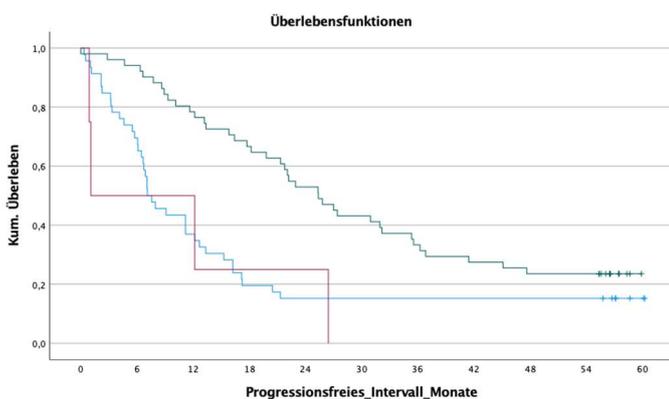


non-HGSOC*:

blau = non-serös (-papillär), n=7
grün = MMM (n=4),
rot = G1/2 (n=6)

Grading:

blau = G1 (n=3),
grün = G2 (n=3),
rot = G3 (n=93)

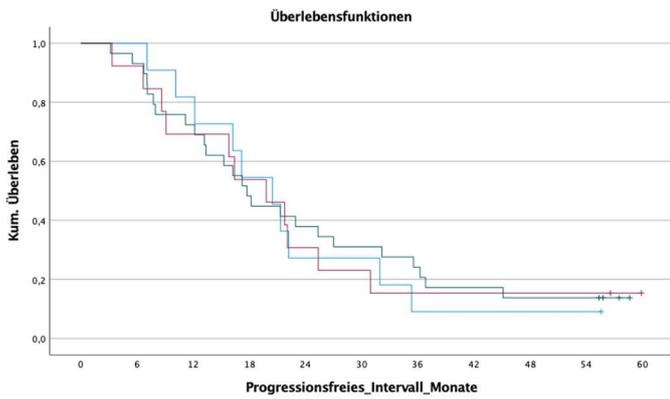


Operationsverfahren*:

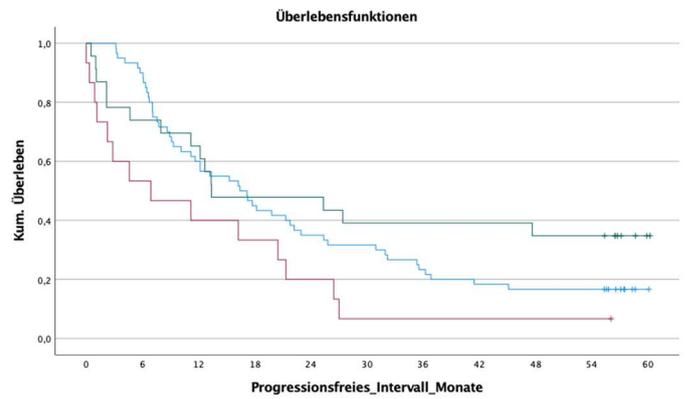
blau = Debulking-OP (n=46),
grün = Radikal-OP (n=51),
rot = palliative OP (n=4)

Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:

blau = C/P (n=38),
grün = C/P/B (n=53),
rot = andere (n=10)



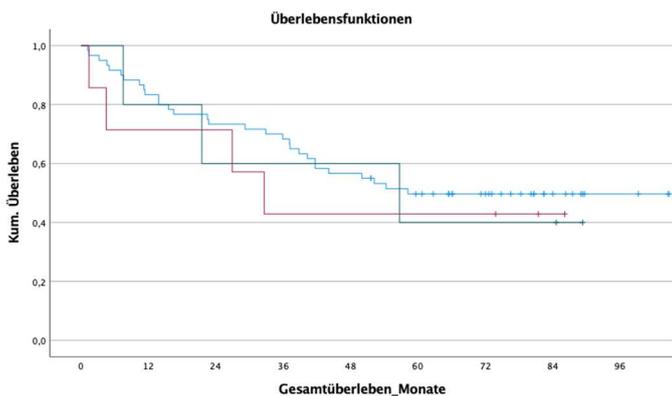
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1. Zyklus (n=11),
 grün = ab 2. Zyklus (n=29),
 rot = später (n=13)



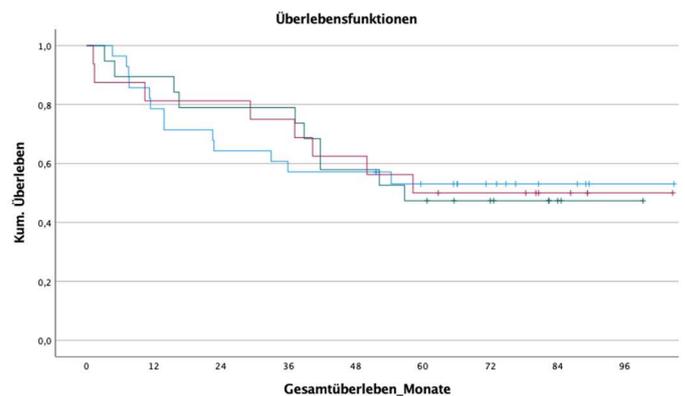
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie*:
 blau = keine (n=60),
 grün = eine (n=23),
 rot = mehrere (n=15)

Abbildung A 10: Kaplan-Meier-Kurven für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“

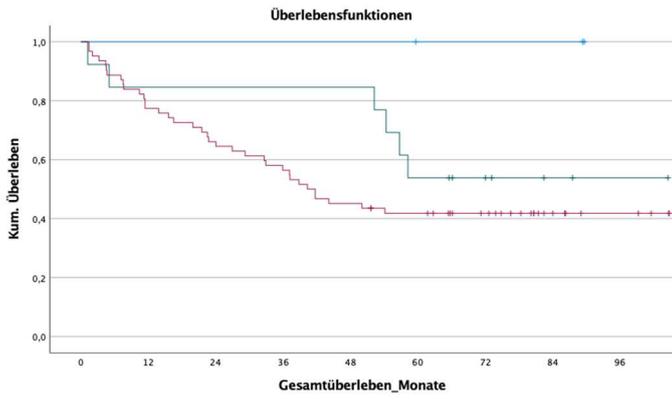
Legende zu Abbildung A 10: * = signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test ($p < 0,05$); senkrechter Strich = Patientenzensiert; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab



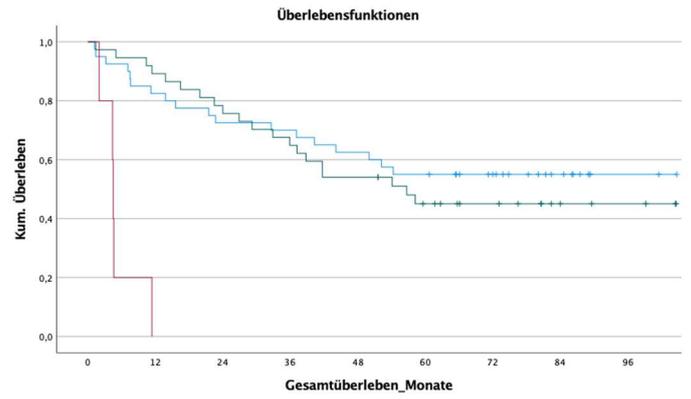
Lokalisation des Primärtumors:
 blau = Ovar (n=60),
 grün = Tube (n=5),
 rot = Peritoneum (n=7)



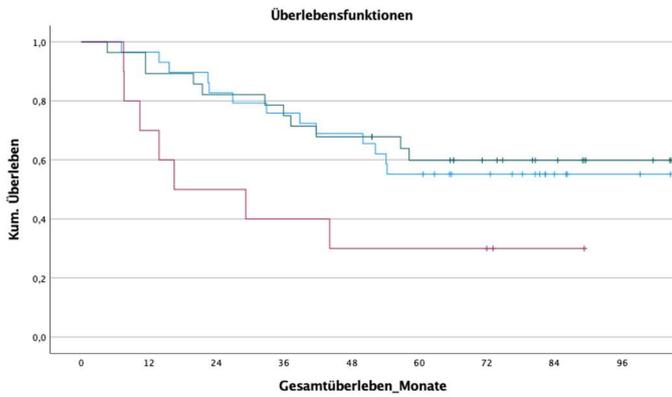
Seitenzuordnung des Primärtumors:
 blau = beidseits (n=28),
 grün = links (n=19),
 rot = rechts (n=16)



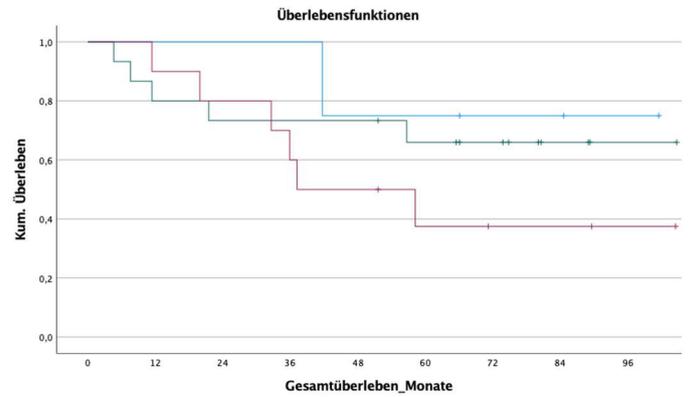
Grading:
 blau = G1 (n=4),
 grün = G2 (n=13),
 rot = G3 (n=62)



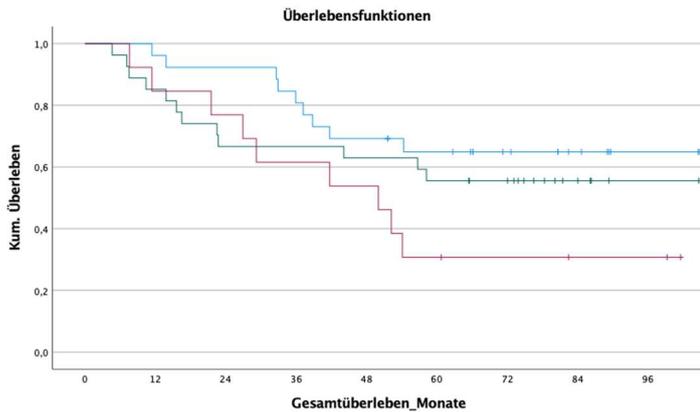
Operationsverfahren*:
 blau = Debulking-OP (n=40),
 grün = Radikal-OP (n=37),
 rot = palliative OP (n=5)



Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn:
 blau = C/P (n=29),
 grün = C/P/B (n=28),
 rot = andere (n=10)



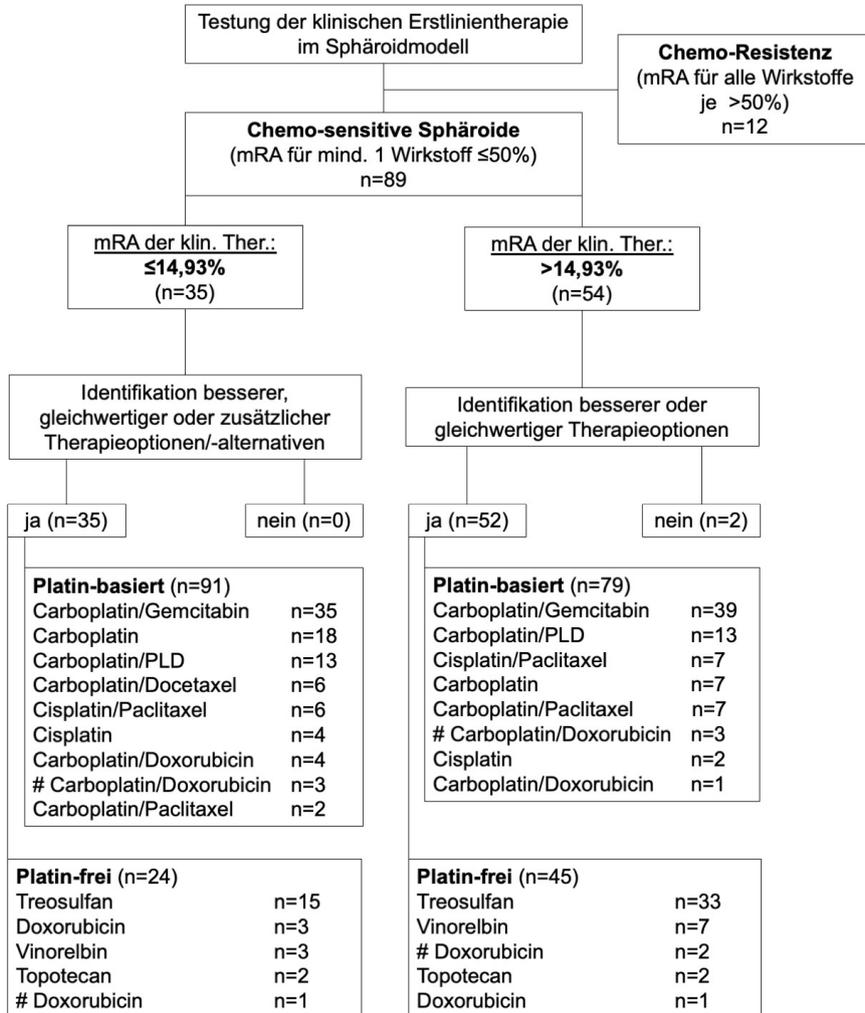
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab:
 blau = ab 1. Zyklus (n=4),
 grün = ab 2. Zyklus (n=15),
 rot = später (n=10)



Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie:
 blau = keine (n=26),
 grün = eine (n=27),
 rot = mehrere (n=13)

Abbildung A 11: Ergebnisse der in-vitro Testung der 101 Studienpatientinnen mit Klassifizierung des Ansprechens auf die klinische Therapie in $\leq 14,93\%$ gegenüber $>14,93\%$ mRA neben als Chemo-resistent klassifizierten Patientinnen inklusive den als therapeutische Alternative zur klinischen Therapie identifizierten Wirkstoffen

Legende zu Abbildung A 11: mRA = metabolische Restaktivität (%); n = Anzahl von Patientinnen; klin. = klinisch; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin



Tabellenverzeichnis des Anhangs

Tabelle A 1: Liste aller 323 rekrutierten Patientinnen mit Einordnung in Studien- oder Kontrollkollektiv, Screening Failure oder ausgeschlossene Patientin	312
Tabelle A 2: Liste aller 52 tumorbedingt verstorbenen Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs innerhalb von 84 Monaten Nachbeobachtung	317
Tabelle A 3: Liste der in den Prüfzentren verwendeten Assays zur Bestimmung des Tumormarkers CA-125	318
Tabelle A 4: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (n=99): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-D) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)	318
Tabelle A 5: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv (n=101): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-D) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)	320
Tabelle A 6: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das PFI im Studienkollektiv (n=101): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-E) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)	322
Tabelle A 7: Korrelationsmatrix klinisch-pathologischer Variablen des Studienkollektivs	324
Tabelle A 8: Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Studienpatientinnen (n=65/99) in Quartalen des Nachsorgezeitraums	330
Tabelle A 9: Anzahl der Studienpatientinnen mit Ereignissen (erster bis dritter Progress) im Verlauf der Nachsorge (A: 5-Jahres-PFS bzw. Progressintervall 1, B: PFI, C: Progressintervall 2 (= Intervall zwischen erstem und zweitem Progress), D: Progressintervall 3 (= Intervall zwischen zweitem und drittem Progress))	330
Tabelle A 10: A) Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs in Quartalen des Nachsorgezeitraums (n=43); B) Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs bei Z.n. medikamentöser Erstlinientherapie in den Quartalen des Nachsorgezeitraums (n=31)	331
Tabelle A 11: Korrelationsmatrix des Studienkollektivs mit den klinisch-pathologischen Variablen, welche in die multivariaten Analysen einfließen	332
Tabelle A 12: Korrelationsmatrix der klinisch-pathologischen Basisvariablen der multivariaten Analyse mit den Variablen der in Explorativanalysen untersuchten Subgruppen	333
Tabelle A 13: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (n=82): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus	

„Zusammengefasst über Schichten“; B) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A).....	335
Tabelle A 14: Korrelationsmatrix klinisch-pathologischer Variablen des Studien-internen Kontrollkollektiv	336
Tabelle A 15: Korrelationsmatrix des Studien-internen Kontrollkollektivs mit den klinisch-pathologischen Variablen, welche in die multivariate Analyse einfließen	342
Tabelle A 16: Klinisch erhaltene Zweitlinientherapien von 65 Studienpatientinnen inklusive Häufigkeiten und Leitlinien-Übereinstimmung (A: PFI <6 Monate, B: PFI 6-12 Monate, C: PFI > 12 Monate).....	343
Tabelle A 17: Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der Verteilung klinisch-pathologischer Variablen zwischen Studien- und Kontrollkollektiv	344
Tabelle A 18: Statistisch nicht signifikante Unterschiede im Vergleich der Verteilung klinisch-pathologischer Variablen zwischen Studien- und Kontrollkollektiv	346
Tabelle A 19: In-vitro getestete Zytostatika mit jeweiliger PPC	348
Tabelle A 20: Labortechnische Parameter der 16 Gewebeproben des Studien-internen Kontrollkollektivs, welche gemäß dem Protokoll des Sphäroidmodells aufgearbeitet wurden	348
Tabelle A 21: A) Vierfeldertafel mit prädiktivem Grenzwert (14,93% mRA) und dem Ereignis des Progresses innerhalb von 60 Monaten (n=101); B) Testgüte des PDOC Sphäroidmodells zur Vorhersage eines Progresses in 60 Monaten	349
Tabelle A 22: Klinisch-pathologische Variablengruppen und deren Testgüte bei der Vorhersage eines Progresses in 60 Monaten von 101 Studienpatientinnen.....	350
Tabelle A 23: Nicht signifikante Ergebnisse der Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität von Carboplatin/Paclitaxel als metrische Variable	350
Tabelle A 24: Ergebnisse der in-vitro Testung mit äquieffektiven Therapieoptionen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel; A) bei neun Patientinnen, welche klinisch Carboplatin erhalten haben; B) bei 29 Patientinnen, bei denen die klinische Therapie mit C/P in-vitro eine mRA von $\leq 14,93\%$ ergab; C) bei 33 Patientinnen, bei denen die klinische Therapie mit C/P in-vitro eine mRA von $> 14,93\%$ ergab.....	352
Tabelle A 25: A) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei 89 Chemo-sensitiven Patientinnen; B) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei zehn Chemo-sensitiven Patientinnen, welche klinisch nicht Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben; C) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren	

Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche - alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei 79 Chemo-sensitiven Patientinnen, welche klinisch Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben.....	355
Tabelle A 26: Ergebnisse der in-vitro Testung mit zusätzlichen Therapiealternativen zur klinischen Erstlinientherapie bei 28 Patientinnen	356
Tabelle A 27.: Auflistung von Patientinnen, bei denen PLD bzw. Doxorubicin (und Carboplatin) in verschiedenen PPC am PDOC Sphäroidmodell getestet wurden	357
Tabelle A 28: Auszug aus dem Schema der STROBE-Initiative zur Bewertung der Qualität einer Kohortenstudie (278)	358
Tabelle A 29: TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primär peritonealen Karzinoms (A: 2014; B: 1988) (11) (404).....	359
Tabelle A 30: Klinisch-pathologische Basisdaten, klinische Verlaufsdaten und Ergebnisse der in-vitro Testung von zwölf falsch-positiv klassifizierten Patientinnen hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren	360
Tabelle A 31: Klinisch-pathologische Basisdaten, klinische Verlaufsdaten und Ergebnisse der in-vitro Testung von zwölf falsch-negativ klassifizierten Patientinnen hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren	361

Tabelle A 1: Liste aller 323 rekrutierten Patientinnen mit Einordnung in Studien- oder Kontrollkollektiv, Screening Failure oder ausgeschlossene Patientin

Legende zu Tabelle A 1: EOC = epitheliales Ovarialkarzinom; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

ID-Nr.	Batch-Nr.	Geburtsjahr	Datum des primären Tumoroperation	Studienpatientin	Screening Failure	Ausgeschlossene Patientin	Patientin des Studien-internen Kontrollkollektivs	Bedeutung
03-201	4843	1955	24.07.12	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-203	4879			nein	ja	nein		Kein EOC
03-204	4912	1962	10.09.12	ja	nein	nein		
03-206	4917	1934	12.09.12	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-207				nein	ja	nein		Borderline-Tumor
03-208	4926	1932	21.09.12	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
03-209	4940	1947	31.10.12	ja	nein	nein		
03-210				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
03-211	4951			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Sarkom)
03-212		1954	16.11.12	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
03-213	4959	1933	21.11.12	ja	nein	nein		
03-214	5039	1946	28.03.13	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
03-215	5048	1951	15.04.13	ja	nein	nein		
03-216	5075			nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
03-217	5209			nein	ja	nein		Borderline-Tumor
03-218	5223	1934	04.04.14	ja	nein	nein		
03-219	5226	1975	14.04.14	ja	nein	nein		
03-220	5242	1931	07.05.14	ja	nein	nein		
03-221	5253	1964	03.06.14	ja	nein	nein		
03-222	5278	1957	06.08.14	ja	nein	nein		
03-224	5310	1955	31.10.14	ja	nein	nein		
03-225	5311	1958	03.11.14	ja	nein	nein		
03-226	5344	1942	10.02.15	ja	nein	nein		
03-242	5411	1958	14.07.15	ja	nein	nein		
03-243		1952	04.09.13	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
03-244				nein	ja	nein		Kein EOC
03-245	5425	1941	03.08.15	ja	nein	nein		
03-246				nein	nein	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor, Patientin inoperabel (Tumor nicht entfernt)
03-247	5437	1970	02.09.15	ja	nein	nein		
03-248	5465	1942	13.11.15	nein	nein	ja	ja	Laboraausschluss (technischer Fehler)
03-249	5509	1966	21.03.16	ja	nein	nein		
04-201	4730	1936	10.04.12	ja	nein	nein		
04-202				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Urothelkarzinom)
04-203				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
04-204	4744	1945	23.04.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-205	4747	1937	24.04.12	ja	nein	nein		
04-206	4757	1935	02.05.12	ja	nein	nein		
04-207	4761	1937	04.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-208	4762	1946	08.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
04-209	4765	1952	09.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-210	4770			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-211	4776	1945	14.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-212	4780			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-213				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Sigmakarzinom)
04-214	4783			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-215	4787			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-216	4789	1975	29.05.12	nein	nein	ja	ja	Loss to Follow Up (postoperativ)
04-217				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-218				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-219	4809			nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
04-220	4819			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-221				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/

								Peritonealtumor
04-222	4836			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-223	4846			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-224				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-225	4855	1958	23.07.12	ja	nein	nein		
04-226	4875			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-227	4904	1961	31.08.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
04-228	4914	1939	12.09.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
04-229	4931	1946	04.10.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-230				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-231	4935			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-232	4944	1943	07.11.12	ja	nein	nein		
04-234	4949			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-235	4958			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-236	4960			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-237	4963	1946	27.11.12	ja	nein	nein		
04-238 = 04-233	4967	1950	07.12.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-239	4968			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-240	4976	1968	08.01.13	ja	nein	nein		
04-241	4986			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-242	4988			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-243				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-244				nein	ja	nein		Borderline-Tumor
04-245				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
04-246		1943	06.02.13	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-247		1956	28.02.13	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-248	5003	1937	19.02.13	ja	nein	nein		
04-249	5010	1939	25.02.13	nein	nein	ja	ja	Laborausschluss (technischer Fehler)
04-250	5012			nein	nein	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor, Patientin inoperabel (Tumor nicht entfernt)
04-251	5013			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-252	5017	1937	04.03.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-253				nein	ja	nein		Kein EOC
04-255				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-256	5026	1938	13.03.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-257	5028			nein	ja	nein		Kein EOC
04-258	5029	1949	19.03.13	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
04-259				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-260				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-261				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-262				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-263				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-264		1965	25.04.13	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-265				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
04-266				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-267		1948	14.05.13	nein	nein	ja	ja	Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Nierenzellkarzinom)
04-268	5074	1944	04.06.13	ja	nein	nein		
04-269	5083			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-270	5089			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-272	5091	1940	10.07.13	ja	nein	nein		
04-273 = 04-271	5095	1938	18.07.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-274	5105			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
04-275	5119	1936	04.09.13	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
04-276	5123			nein	nein	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor, Patientin inoperabel (Tumor nicht entfernt)
04-277	5124	1935	17.09.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-278	5141			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-279	5146	1955	30.10.13	ja	nein	nein		
04-280	5148			nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
04-281	5149			nein	nein	ja	nein	Kein Primärtumor an Labor, Patientin inoperabel (Tumor nicht entfernt)
04-282	5153			nein	ja	nein		Kein EOC

04-283	5154			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-284		1928	18.11.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-285	5160			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (metastasiertes Coecumkarzinom)
04-286	5161	1940	29.11.13	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
04-287	5164			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-288	5165	1954	03.12.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-289	5167			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-290	5168	1971	05.12.13	ja	nein	nein		
04-291				nein	ja	nein		Kein EOC
04-292	5189			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-293				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (metastasiertes Mammakarzinom)
04-294	5196	1971	14.02.14	ja	nein	nein		
04-295	5199	1979	19.02.14	ja	nein	nein		
04-296				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IB)
04-297				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-298		1957	16.04.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-299		1940	17.04.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-300				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-301	5243	1940	09.05.14	ja	nein	nein		
04-302				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-303				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-304	5263	1936	07.07.14	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
04-305				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
04-306		1955	25.07.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-307				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-308	5280			nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
04-310				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-311				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-312		1941	02.09.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-313	5306	1961	22.10.14	ja	nein	nein		
04-314				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-315				nein	nein	ja	nein	Kein Gewebe an Labor, perioperative Chemotherapie erhalten
04-316		1951	24.10.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-317		1964	14.11.14	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-318	5325	1933	27.11.14	ja	nein	nein		
04-319	5323			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-320	5329	1942	12.12.14	ja	nein	nein		
04-321 = 04-327				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-322				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-323	5332	1965	15.01.15	ja	nein	nein		
04-324				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
04-325				nein	ja	nein		Borderline-Tumor
04-326	5336	1942	30.01.15	ja	nein	nein		
04-327 = 04-321				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-328				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
04-329	5364	1977	16.03.15	ja	nein	nein		
04-330				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
04-331	5379	1943	24.04.15	nein	nein	ja	ja	Laborausschluss (Gewebe nicht aufgearbeitet, da Transportzeit >48h)
04-332	5386	1941	05.05.15	ja	nein	nein		
04-333				nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
04-334	5390	1954	20.05.15	ja	nein	nein		
04-335		1976	22.05.15	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
04-336	5396	1964	18.06.15	ja	nein	nein		
04-337	5403	1947	02.07.15	ja	nein	nein		
04-338	5405	1952	08.07.15	ja	nein	nein		
04-339	5444	1955	22.09.15	nein	nein	ja	ja	Zweitkarzinom vor Progress des Ovarialkarzinoms (Mammakarzinom)
04-340	5451	1948	07.10.15	ja	nein	nein		
05-201	4656	1941	27.01.12	nein	nein	ja	ja	Zu wenig Gewebe an Labor
05-202	4661	1941	30.01.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
05-203	4666	1965	02.02.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor

05-204	4705	1941	15.03.12	ja	nein	nein		
05-205	4771	1932	11.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
05-206	4803	1939	14.06.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-207	4861	1958	26.07.12	ja	nein	nein		
05-208	4862	1951	26.07.12	nein	nein	ja	ja	Loss to Follow Up (postoperativ)
05-210	4993	1950	04.02.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-211	5000			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Magenkarzinom)
05-212				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
05-213	5014	1951	28.02.13	nein	nein	ja	ja	Laborausschluss (Probe verworfen)
05-214	5022	1948	06.03.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-215	5044	1941	10.04.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-216				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (metastasiertes Mammakarzinom)
05-217	5062	1949	02.05.13	ja	nein	nein		
05-218	5070	1964	16.05.13	ja	nein	nein		
05-219	5088	1958	01.07.13	ja	nein	nein		
05-220				nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
05-221	5103	1948	01.08.13	ja	nein	nein		
05-222	5121	1957	05.09.13	ja	nein	nein		
05-223	5137	1963	09.10.13	ja	nein	nein		
05-224	5171			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (kolorektales Karzinom)
05-225		1960	29.01.14	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-226	5215	1938	27.03.14	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
05-227				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Appendixkarzinom)
05-228		1947	11.07.14	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
05-229	5268	1966	21.07.14	nein	nein	ja	ja	Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Mammakarzinom)
05-230	5270	1972	22.07.14	ja	nein	nein		
21-201	4751	1942	26.04.12	ja	nein	nein		
21-202	4754	1964	30.04.12	ja	nein	nein		
21-203	4777	1945	14.05.12	nein	nein	ja	ja	Kein Frischgewebe an Labor
21-204	4833	1937	10.07.12	ja	nein	nein		
21-205	4842	1935	13.07.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
21-206		1955	03.08.12	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
21-207	4953	1940	13.11.12	ja	nein	nein		
21-208	4964			nein	ja	nein		Kein Primärtumor an Labor (Rezidiv)
21-209	4972	1958	19.12.12	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
21-210	4987	1944	29.01.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
21-211	5037			nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
21-212	5054	1944	18.04.13	ja	nein	nein		
21-213	5056	1946	23.04.13	ja	nein	nein		
21-214				nein	ja	nein		Borderline-Tumor
21-215	5066	1944	10.05.13	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
21-216	5072	1943	24.05.13	ja	nein	nein		
21-217	5082	1958	24.06.13	ja	nein	nein		
21-218	5097	1945	23.07.13	ja	nein	nein		
21-219	5111	1944	14.08.13	ja	nein	nein		
21-220	5127	1940	19.09.13	nein	nein	ja	ja	Zweitkarzinom vor Progress des Ovarialkarzinoms (Pankreaskarzinom)
21-221		1935	21.10.13	nein	nein	ja	ja	Kein Gewebe an Labor
21-222	5170	1943	06.12.13	ja	nein	nein		
21-223	5184	1949	21.01.14	ja	nein	nein		
21-224				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
21-225	5197	1963	17.02.14	ja	nein	nein		
21-226	5203	1940	04.03.14	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
21-227	5216	1940	27.03.14	ja	nein	nein		
21-228	5224	1941	10.04.14	ja	nein	nein		
21-229	5257	1939	12.06.14	ja	nein	nein		
21-230	5264	1944	14.07.14	ja	nein	nein		
21-231	5266	1943	16.07.14	ja	nein	nein		
21-232	5277	1989	06.08.14	ja	nein	nein		
21-233				nein	ja	nein		Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
21-234	5281	1941	13.08.14	nein	nein	ja	ja	Keine Chemotherapie erhalten
21-235	5284	1937	27.08.14	nein	nein	ja	ja	Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Uteruskarzinom)
21-236	5285	1943	04.09.14	nein	nein	ja	ja	Kein Primärtumor an Labor
21-237	5290	1970	17.09.14	ja	nein	nein		
21-238				nein	ja	nein		Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
21-239	5295	1961	01.10.14	ja	nein	nein		
21-240	5298	1947	08.10.14	nein	nein	ja	ja	Zu wenig Gewebe an Labor
21-241				nein	ja	nein		Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/

									Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Uteruskarzinom)
21-242				nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Appendixkarzinom)
21-244				nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Sarkom)
21-245				nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Uteruskarzinom)
21-246	5348	1955	19.02.15	ja	nein	nein			
21-247				nein	ja	nein			Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
21-248	5354	1940	05.03.15	ja	nein	nein			
21-249	5362	1937	16.03.15	ja	nein	nein			
21-251		1944	09.04.15	nein	nein	ja	ja		Kein Gewebe an Labor
21-252	5377	1964	15.04.15	ja	nein	nein			
21-253	5378	1948	22.04.15	ja	nein	nein			
21-254				nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Pankreaskarzinom)
21-255	5380			nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (metastasiertes Pankreaskarzinom)
21-256	5382	1940	29.04.15	ja	nein	nein			
21-257	5383	1953	30.04.15	nein	nein	ja	ja		Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Mammakarzinom)
21-258				nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Duodenumkarzinom)
21-260	5392	1948	02.06.15	ja	nein	nein			
21-262	5397	1943	18.06.15	ja	nein	nein			
21-263	5424	1950	03.08.15	nein	nein	ja	ja		Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Endometriumkarzinom)
21-264				nein	ja	nein			Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
21-267	5447			nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Endometriumkarzinom)
21-268	5449	1953	02.10.15	ja	nein	nein			
21-270				nein	ja	nein			Borderline-Tumor
21-271				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
21-272	5482			nein	ja	nein			Bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bzgl. des Ovarialkarzinoms
21-273	5485	1941	02.02.16	nein	nein	ja	ja		Kein Primärtumor an Labor
21-274				nein	ja	nein			Unsichere klinische und histopathologische Diagnose
21-275	5515	1965	11.04.16	nein	nein	ja	ja		Keine Chemotherapie erhalten
21-276	5519	1949	04.05.16	ja	nein	nein			
21-277	5522			nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
21-278	5523	1941	23.05.16	ja	nein	nein			
21-279	5532	1970	14.06.16	ja	nein	nein			
21-280	5559			nein	ja	nein			Bereits durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie bzgl. des Ovarialkarzinoms
21-281	5563			nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
21-282	5576	1937	08.11.16	ja	nein	nein			
21-283	5581	1964	28.11.16	nein	nein	ja	ja		Loss to Follow Up (im Verlauf)
07-201	4671	1945	14.02.12	nein	nein	ja	ja		Laborausschluss (Gewebe nicht aufgearbeitet, da Transportzeit >48h)
07-202	4763	1948	08.05.12	nein	nein	ja	ja		Kein Frischgewebe an Labor
07-203	4768			nein	ja	nein			Borderline-Tumor
07-204	4814			nein	ja	nein			Kein histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom FIGO IC-IV (Colonkarzinom)
07-205	4928	1930	27.09.12	ja	nein	nein			
07-206	4978	1980	11.01.13	nein	nein	ja	ja		Kein Primärtumor an Labor
07-207	4981	1971	15.01.13	nein	nein	ja	ja		Synchroner maligner Tumor in den letzten 5 Jahren (Endometriumkarzinom)
07-208	5035			nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IB)
07-209	5051			nein	ja	nein			Borderline-Tumor
07-210				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
07-211	5064	1936	07.05.13	ja	nein	nein			
07-212	5085	1943	25.06.13	nein	nein	ja	ja		Keine Chemotherapie erhalten
07-213				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesenes Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinom (FIGO IA)
07-214	5188	1943	28.01.14	ja	nein	nein			
07-215	5200	1956	20.02.14	ja	nein	nein			
07-216				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
07-217				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/Peritonealtumor
07-218				nein	ja	nein			Histologisch nachgewiesener benigner Ovarial-/Tuben-/

≤69 Monate	2	47	90,4
≤72 Monate	1	48	92,3
≤75 Monate	2	50	96,2
≤78 Monate	0	50	96,2
≤81 Monate	1	51	98,1
≤84 Monate	1	52	100,0

Tabelle A 3: Liste der in den Prüfzentren verwendeten Assays zur Bestimmung des Tumormarkers CA-125

Legende zu Tabelle A 3: CA-125 = Cancer-Antigen 125; U/ml = Units/Milliliter

Klinikum	Verwendetes Gerät	Referenzwert (U/ml)
Großhadern	Roche	<35
Dritter Orden	CA-125 II. Generation, Siemens Health Care Diagnostics, Centaur XP	<30
Harlaching	Architekt CI 8200	<35
Starnberg	Alinity II	<35
Rechts der Isar	Roche Kobas 8000 Modul 801	<35

Tabelle A 4: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-OS im Studienkollektiv (n=99): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-D) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)

Legende zu Tabelle A 4: * = signifikantes Ergebnis mit p<0,05; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; MMM = Maligner Müllerscher Misch tumor; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab

Tabelle A 4 A: Univariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv und konsekutiver Gruppenzusammenfassung (genauer in den Tabellen A 4 B-D)

Parameter	Gruppen	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer		Finale Gruppenzusammenfassung
			Breslow (p)	Log-Rank (p)	
Lokalisation des Primärtumors	Ovar Tube Peritoneum	73 15 8	0,614	0,682	Ovar, Tube/Peritoneum
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits rechts links	52 15 15	0,364	0,283	beidseits, rechts/links
Histologischer Subtyp	serös serös-papillär	54 33	0,588	0,326	Zusammenfassung zu serös (-papillär)
non-HGSOC	G1, 2 non-serös (-papillär) MMM	6 7 4	0,006*	0,003*	siehe: Subgruppenanalyse zu non-HGSOC im Kapitel 4.4.5.5
Grading	G1 G2 G3	3 3 91	0,323	0,323	G1/2, G3
Operationsverfahren	Debulking-OP Radikal-OP palliative OP	44 51 4	<0,001*	<0,001*	Debulking-/palliative OP, Radikal-OP
	C/P	36	0,123	0,555	C/P(B), andere

Medikamentöse Erstlinientherapie zu Beginn	C/P/B andere	53 10			
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	ab 1. Zyklus ab 2. Zyklus später	11 29 13	0,959	0,948	ab 1./2. Zyklus, später
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	keine eine mehrere	59 22 15	<0,001*	<0,001*	keine/eine Modifikation, mehrere Modifikationen

Tabelle A 4 B: Univariate Analyse von Patientinnen mit non-HGSOC mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv

		non-serös (-papillär)		G1, 2		MMM	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	non-serös (-papillär)			2,955	0,086	3,259	0,071
	G1, 2	2,955	0,086			10,696	<0,001*
	MMM	3,259	0,071	10,696	<0,001*		
Breslow	non-serös (-papillär)			2,574	0,109	2,612	0,106
	G1, 2	2,574	0,109			9,600	0,002*
	MMM	2,612	0,106	9,600	0,002*		

Tabelle A 4 C: Univariate Analyse des Operationsverfahrens mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv

		Debulking-OP		Radikal-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	Debulking-OP			25,434	<0,001*	0,376	0,540
	Radikal-OP	25,434	<0,001*			12,705	<0,001*
	palliative OP	0,376	0,540	12,705	<0,001*		
Breslow	Debulking-OP			27,208	<0,001*	0,473	0,492
	Radikal-OP	27,208	<0,001*			11,652	<0,001*
	palliative OP	0,473	0,492	11,652	<0,001*		

Tabelle A 4 D: Univariate Analyse der Anzahl an Modifikationen der medikamentösen Erstlinientherapie, wenn weniger als die Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie verabreicht wurde, mit dem 5-Jahres-OS im Studienkollektiv

		keine		eine		mehrere	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	keine			0,026	0,871	14,848	<0,001*
	eine	0,026	0,871			6,741	0,009*
	mehrere	14,848	<0,001*	6,741	0,009*		
Breslow	keine			0,254	0,614	16,795	<0,001*
	eine	0,254	0,614			5,640	0,018*
	mehrere	16,795	<0,001*	5,640	0,018*		

Tabelle A 5: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv (n=101): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-D) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)

Legende zu Tabelle A 5: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; MMM = Maligner Müllerscher Misch tumor; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab

Tabelle A 5 A: Univariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen mit dem 5-Jahres-PFS im Studienkollektiv und konsekutiver Gruppenzusammenfassung (genauer in den Tabellen A 5 B-D)

Parameter	Gruppen	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer		Finale Gruppenzusammenfassung
			Breslow (p)	Log-Rank (p)	
Lokalisation des Primärtumors	Ovar Tube Peritoneum	75 15 8	0,858	0,857	Ovar, Tube/Peritoneum
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits rechts links	53 15 15	0,146	0,051	beidseits, rechts/links
Histologischer Subtyp	serös serös-papillär	55 34	0,619	0,542	Zusammenfassung zu serös (-papillär)
non-HGSOC	G1, 2 non-serös (-papillär) MMM	6 7 4	0,003*	<0,001*	siehe: Subgruppenanalyse zu non-HGSOC im Kapitel 4.4.5.5
Grading	G1 G2 G3	3 3 93	0,285	0,252	G1/2, G3
Operationsverfahren	Debulking-OP Radikal-OP palliative OP	46 51 4	<0,001*	<0,001*	Debulking-/palliative OP, Radikal-OP
Medikamentöse Erstlinientherapie zu Beginn	C/P C/P/B andere	38 53 10	0,056	0,699	C/P(/B), andere
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	ab 1. Zyklus ab 2. Zyklus später	11 29 13	0,960	0,983	ab 1./2. Zyklus, später
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	keine eine mehrere	60 23 15	0,044*	0,045*	keine/eine Modifikation, mehrere Modifikationen

Tabelle A 5 B: Univariate Analyse von Patientinnen mit non-HGSOC mit dem 5-Jahres-PFS

		non-serös (-papillär)		G1, 2		MMM	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	non-serös (-papillär)			3,925	0,048*	4,433	0,035*
	G1, 2	3,925	0,048			10,696	<0,001*
	MMM	4,433	0,035*	10,696	<0,001*		
Breslow	non-serös (-papillär)			3,485	0,062	3,447	0,063
	G1, 2	3,485	0,062			9,600	0,002*
	MMM	3,447	0,063	9,600	0,002*		

Tabelle A 5 C: Univariate Analyse des Operationsverfahrens mit dem 5-Jahres-PFS

		Debulking-OP		Radikal-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	Debulking-OP			11,845	<0,001*	0,305	0,581
	Radikal-OP	11,845	<0,001*			6,709	0,010*
	palliative OP	0,305	0,581	6,709	0,010*		
Breslow	Debulking-OP			19,694	<0,001*	0,463	0,496
	Radikal-OP	19,694	<0,001*			6,952	0,008*
	palliative OP	0,463	0,496	6,952	0,008*		

Tabelle A 5 D: Univariate Analyse der Anzahl an Modifikationen der medikamentösen Erstlinientherapie, wenn weniger als die Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie verabreicht wurde, mit dem 5-Jahres-PFS

		keine		eine		mehrere	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	keine			1,172	0,279	4,044	0,044*
	eine	1,172	0,279			4,329	0,037*
	mehrere	4,044	0,044*	4,329	0,037*		
Breslow	keine			0,067	0,796	6,046	0,014*
	eine	0,067	0,796			3,213	0,073
	mehrere	6,046	0,014*	3,213	0,073		

Tabelle A 6: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das PFI im Studienkollektiv (n=101): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B-E) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)
*Legende zu Tabelle A 6: * = signifikantes Ergebnis mit p<0,05; G = Grading; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; MMM = Maligner Müllerscher Misch tumor; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab*

Tabelle A 6 A: Univariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen mit dem PFI im Studienkollektiv mit konsekutiver Gruppensammenfassung (genauer in den Tabellen A 6 B-E)

Parameter	Gruppen	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer		Finale Gruppensammenfassung
			Breslow (p)	Log-Rank (p)	
Lokalisation des Primärtumors	Ovar Tube Peritoneum	75 15 8	0,792	0,819	Ovar, Tube/Peritoneum
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits rechts links	53 15 15	0,109	0,043*	beidseits, rechts/links
Histologischer Subtyp	serös serös-papillär	55 34	0,681	0,564	Zusammenfassung zu serös (-papillär)
non-HGSOc	G1, 2 non-serös (-papillär) MMM	6 7 4	0,001*	<0,001*	siehe: Subgruppenanalyse zu non-HGSOc im Kapitel 4.4.5.5
Grading	G1 G2 G3	3 3 93	0,273	0,245	G1/2, G3
Operationsverfahren	Debulking-OP Radikal-OP palliative OP	46 51 4	<0,001*	<0,001*	Debulking-/Palliative OP, Radikal-OP
Medikamentöse Erstlinientherapie zu Beginn	C/P C/P/B andere	38 53 10	0,041	0,654	C/P(/B), andere
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	ab 1. Zyklus ab 2. Zyklus später	11 29 13	0,968	0,958	ab 1./2. Zyklus, später
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	keine eine mehrere	60 23 15	0,029*	0,038*	keine/eine Modifikation, mehrere Modifikationen

Tabelle A 6 B: Univariate Analyse der Seitenlokalisierung des Primärtumors mit dem PFI

		beidseits		links		rechts	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	beidseits			1,666	0,197	5,165	0,023*
	links	1,666	0,197			1,162	0,281
	rechts	5,165	0,023*	1,162	0,281		
Breslow	beidseits			2,423	0,120	2,647	0,104
	links	2,423	0,120			0,301	0,583
	rechts	2,647	0,104	0,301	0,583		

Tabelle A 6 C: Univariate Analyse von Patientinnen mit non-HGSOC mit dem PFI

		non-serös (-papillär)		G1, 2		MMM	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	non-serös (-papillär)			3,925	0,048*	6,279	0,012*
	G1, 2	3,925	0,048*			10,696	0,001*
	MMM	6,279	0,012*	10,696	<0,001*		
Breslow	non-serös (-papillär)			3,485	0,062	4,545	0,033*
	G1, 2	3,485	0,062			9,600	0,002*
	MMM	4,545	0,033*	9,600	0,002*		

Tabelle A 6 D: Univariate Analyse des Operationsverfahrens mit dem PFI

		Debulking-OP		Radikal-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	Debulking-OP			11,933	<0,001*	0,286	0,593
	Radikal-OP	11,933	<0,001*			6,593	0,010*
	palliative OP	0,286	0,593	6,593	0,010*		
Breslow	Debulking-OP			20,330	<0,001*	0,536	0,464
	Radikal-OP	20,330	<0,001*			7,123	0,008*
	palliative OP	0,536	0,464	7,123	0,008*		

Tabelle A 6 E: Univariate Analyse der Anzahl an Modifikationen der medikamentösen Erstlinientherapie, wenn weniger als die Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie verabreicht wurde, mit dem PFI

		keine		eine		mehrere	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	keine			1,240	0,266	4,336	0,037*
	eine	1,240	0,266			4,414	0,036*
	mehrere	4,336	0,037*	4,414	0,036*		
Breslow	keine			0,087	0,768	6,973	0,008*
	eine	0,087	0,768			3,333	0,068
	mehrere	6,973	0,008*	3,333	0,068		

Tabelle A 7: Korrelationsmatrix klinisch-pathologischer Variablen des Studienkollektivs

Legende zu Tabelle A7: grau hinterlegte Zellen = eingeschränkte Beurteilbarkeit, da erwartete Häufigkeit <5 (exakter Fisher-Test); / = keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter); PDOC = patient-derived ovarian cancer

Teil 1	
Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre)	1,000
BMI in kg/m ² , Median (≤24,2, >24,2)	0,089
Vorerkrankungen (ja, nein)	0,668
Anzahl der Vorerkrankungen (mehrere, eine)	0,337
Lokalisation des Primärtumors (Tubal/Peritoneum, Ovar)	0,061
Seitenzuordnung des Primärtumors (beidseits, rechts/links)	0,117
Histologischer Subtyp/Grading (non-HGSOc, HGSOc)	0,431
FIGO-Stadium (I, II, III)	0,520
pT-Stadium (pT3, pT1/2)	0,340
pN-Stadium (pN1, pN0)	1,000
c/pM-Stadium (M1, M0)	0,517
Grading (G3, G1/2)	0,105
Blutgefäßinvasion (ja, nein)	0,741
Lymphgefäßinvasion (ja, nein)	0,386
Aszites (ja, nein)	0,375
Peritonealkarzinose (ja, nein)	1,000
Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre)	1,000
BMI in kg/m ² , Median (≤24,2, >24,2)	0,475
Vorerkrankungen (ja, nein)	1,000
Anzahl der Vorerkrankungen (mehrere, eine)	0,613
	0,401
	0,334
	1,000
	1,000
	0,641
	0,800
	1,000
	0,466
	1,000
	1,000
	0,640
	0,800
	1,000
	0,489
	0,715
	0,493
	0,306
	0,334
	0,515
	0,498
	0,153

Teil 2

	Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre)	BMI in kg/m ² , Median (≤24,2, >24,2)	Vorerkrankungen (ja, nein)	Anzahl der Vorerkrankungen (mehrere, eine)
Operationsverfahren (Debulking/palliativ, Radikal)	0,074	0,337	0,084	0,347
Makroskopischer Residuatumor (ja, nein)	0,157	0,331	1,000	0,089
TSIC, Median (≤36 Tage, >36 Tage)	1,000	0,465	0,666	0,102
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (C/P(B), andere)	0,017*	0,705	0,169	0,479
Bevacizumab erhalten (nein, ja)	0,028*	1,000	0,283	0,151
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1./2. Zyklus,)	1,000	0,141	0,334	0,704
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (nein, ja)	0,004*	1,000	0,051	0,350
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,603	0,608	0,551	0,609
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,001*	1,000	0,123	0,237
Dosisreduktion (ja, nein)	0,249	0,155	0,082	0,607
Zyklusreduktion (ja, nein)	0,207	1,000	0,733	0,430
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,062	0,674	0,245	1,000
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	0,003*	1,000	0,268	0,711
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	1,000	0,608	0,641	0,609
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,244	0,608	0,551	1,000
Erhöhung der Zyklusanzahl bei Dosisreduktion (ja, nein)	1,000	0,485	1,000	0,486
Intervallspreizung (ja, nein)	0,475	0,485	0,307	/
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (keine/eine, mehrere)	0,277	1,000	0,769	1,000
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	0,474	0,492	1,000	1,000
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,024*	0,730	0,767	1,000
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,012*	0,803	0,070	0,190

Teil 3

Lokalisation des Primärtumors (Tube/Peritoneum, Ovar)	Seitenzuordnung des Primärtumors (beidseits, rechts/links)	Histologischer Subtyp/Grading (non-HGSOC, HGSOC)	FIGO-Stadium (IV, II/III)	pT-Stadium (pT3, pT1/2)	pN-Stadium (pN1, pN0)	c/pM-Stadium (M1, M0)	Grading (G3, G1/2)	Blutgefäßinvasion (ja, nein)	Lymphgefäßinvasion (ja, nein)	Aszites (ja, nein)	Peritonealkarzinose (ja, nein)
1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
<0,001*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,179	0,368	1,000	1,000	0,707	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,315	0,797	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1,000	0,520	1,000	0,166	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,096	1,000	0,490	0,126	0,707	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,439	0,796	1,000	<0,001*	0,165	0,126	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,334	0,340	<0,001*	0,664	0,520	0,663	0,663	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,444	0,089	0,351	0,006*	0,600	0,093	0,007*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
0,290	0,076	0,248	0,098	0,337	<0,001*	0,102	0,687	<0,001*	1,000	1,000	1,000
1,000	0,157	1,000	0,334	0,153	0,490	0,334	0,580	1,000	0,556	1,000	1,000
0,447	0,309	0,405	0,494	0,002*	1,000	0,493	0,549	0,608	1,000	0,005*	1,000

Teil 4

Operationsverfahren (Debulking/palliativ, Radikal)	0,475	0,823	1,000	0,018*	0,758	0,598	0,017*	0,204	1,000	0,831	0,234	0,203
Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,474	0,654	0,788	0,009*	0,192	1,000	0,008*	0,396	0,517	0,664	0,228	0,189
TSLC, Median (≤36 Tage, >36 Tage)	0,100	0,494	0,425	1,000	0,108	0,800	0,832	1,000	0,739	0,665	1,000	0,110
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (C/P/B, andere)	1,000	0,484	0,046*	1,000	1,000	0,343	1,000	0,444	1,000	0,174	0,613	0,035*
Bevacizumab erhalten (ja, nein)	0,031*	1,000	0,015*	0,668	0,340	1,000	0,665	0,419	1,000	0,193	0,768	0,336
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1.2. Zyklus)	0,735	0,292	1,000	0,480	0,561	0,702	0,480	0,441	1,000	0,175	1,000	0,562
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (nein, ja)	0,086	0,494	0,006*	0,661	1,000	0,282	0,514	0,218	1,000	0,662	1,000	0,340
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	1,000	0,550	0,439	0,222	1,000	1,000	0,226	0,173	0,225	1,000	1,000	1,000
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,139	0,819	0,012*	1,000	1,000	0,389	0,826	0,668	0,735	0,658	1,000	0,318
Dosisreduktion (ja, nein)	0,265	0,600	0,219	0,318	0,722	0,132	0,320	1,000	0,695	0,313	0,731	0,135
Zyklusreduktion (ja, nein)	1,000	1,000	0,021*	1,000	0,605	1,000	1,000	0,516	1,000	0,331	1,000	0,096
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,665	1,000	0,029*	0,698	0,593	1,000	0,647	1,000	1,000	0,283	1,000	1,000
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	1,000	0,716	0,139	1,000	1,000	0,618	0,700	1,000	1,000	0,283	0,326	0,150
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	0,588	0,154	1,000	1,000	1,000	0,572	1,000	1,000	1,000	1,000	0,505	1,000
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	1,000	0,533	0,439	1,000	1,000	1,000	1,000	0,173	1,000	0,588	1,000	1,000
Erhöhung der Zyklusanzahl bei Dosisreduktion (ja, nein)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Intervallspresung (ja, nein)	1,000	0,361	0,173	1,000	1,000	1,000	1,000	0,061	/	0,453	1,000	1,000
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)	0,728	0,351	0,012*	0,444	0,205	0,425	0,343	0,554	1,000	0,555	1,000	0,199
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	1,000	0,364	0,174	0,316	1,000	1,000	0,319	1,000	1,000	1,000	0,126	0,116
CA-125, nach Abschluss der Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,124	0,333	0,053	0,072	0,668	1,000	0,038*	0,313	0,150	0,752	0,714	0,423
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,047*	0,251	0,781	0,261	1,000	1,000	0,258	1,000	0,483	1,000	0,763	0,515

Teil 5

Operationsverfahren (Debulking/palliativ, Radikal)	1,000																		
Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	<0,001*	1,000																	
TSIC, Median (≤36 Tage, >36 Tage)	0,691	0,073	1,000																
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (C/P(/B), andere)	0,200	0,312	0,508	1,000															
Bevacizumab erhalten (ja, nein)	0,017*	0,427	0,029*	<0,001*	1,000														
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1./2. Zyklus)	0,325	1,000	0,749	/	/	1,000													
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (nein, ja)	0,070	0,538	0,310	<0,001*	<0,001*	0,712	1,000												
Mehr als Leitlinien-gerechte Therapie (ja, nein)	1,000	0,569	1,000	1,000	0,244	0,012*	0,064	1,000											
Weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (ja, nein)	0,041*	0,679	0,218	<0,001*	<0,001*	0,419	<0,001*	0,289											
Dosisreduktion (ja, nein)	0,111	1,000	0,166	0,258	0,022*	0,662	<0,001*	0,572											
Zyklusreduktion (ja, nein)	1,000	1,000	0,022*	0,012*	0,003*	1,000	<0,001*	1,000											
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,487	0,272	0,141	0,031*	0,002*	/	<0,001*	1,000											
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	0,092	0,158	0,730	<0,001*	<0,001*	/	<0,001*	1,000											
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	0,678	0,399	1,000	1,000	0,365	0,561	0,009*	1,000											
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,118	1,000	1,000	1,000	0,104	/	0,064	1,000											
Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)	0,495	0,416	1,000	1,000	0,475	/	0,406	1,000											
Intervallspreizung (ja, nein)	1,000	0,416	1,000	1,000	1,000	1,000	0,406	1,000											
Anzahl der Chemo-Modifikationen (mehrere, keine/eine)	0,261	0,776	0,158	<0,001*	0,051	0,571	<0,001*	/											
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	0,495	0,432	1,000	1,000	0,474	/	1,000	1,000											
CA-125, nach Abschluss der Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,169	0,084	0,262	0,643	1,000	0,424	0,266	0,452											
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,095	0,001*	0,298	0,487	1,000	0,504	1,000	0,275											

Teil 6

Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Dosisreduktion (ja, nein)	<0,001*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Zyklusreduktion (ja, nein)	<0,001*	0,134	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	<0,001*	0,405	<0,001*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	<0,001*	0,686	0,057	0,022*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	0,006*	0,096	0,445	0,344	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,051	0,151	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Erhöhung der Zyklusanzahl bei Dosisreduktion (ja, nein)	0,376	0,248	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,030*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Intervallspreizung (ja, nein)	0,376	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,004*	0,002*	0,060	0,153	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,397	0,752	0,014*	0,003*	0,597	1,000	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,670	0,813	0,743	0,256	0,491	0,656	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabelle A 8: Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Studienpatientinnen (n=65/99) in Quartalen des Nachsorgezeitraums

Nachsorgezeitraum	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	1	1	1,5
≤6 Monate	2	3	4,6
≤9 Monate	5	8	12,3
≤12 Monate	5	13	20,0
≤15 Monate	3	16	24,6
≤18 Monate	6	22	33,8
≤21 Monate	4	26	40,0
≤24 Monate	6	32	49,2
≤27 Monate	4	36	55,4
≤30 Monate	5	41	63,1
≤33 Monate	4	45	69,2
≤36 Monate	2	47	72,3
≤39 Monate	4	51	78,5
≤42 Monate	4	55	84,6
≤45 Monate	4	59	90,8
≤48 Monate	2	61	93,8
≤51 Monate	2	63	96,9
≤54 Monate	0	63	96,9
≤57 Monate	0	63	96,9
≤60 Monate	2	65	100,0

Tabelle A 9: Anzahl der Studienpatientinnen mit Ereignissen (erster bis dritter Progress) im Verlauf der Nachsorge (A: 5-Jahres-PFS bzw. Progressintervall 1, B: PFI, C: Progressintervall 2 (= Intervall zwischen erstem und zweitem Progress), D: Progressintervall 3 (= Intervall zwischen zweitem und drittem Progress))

A Nachsorgezeitraum	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	4	4	4,9
≤6 Monate	2	6	7,3
≤9 Monate	8	14	17,1
≤12 Monate	13	27	32,9
≤15 Monate	10	37	45,1
≤18 Monate	8	45	54,9
≤21 Monate	6	51	62,2
≤24 Monate	7	58	70,7
≤27 Monate	6	64	78,0
≤30 Monate	3	67	81,7
≤33 Monate	5	72	87,8
≤36 Monate	1	73	89,0
≤39 Monate	2	75	91,5
≤42 Monate	3	78	95,1
≤45 Monate	1	79	96,3
≤48 Monate	1	80	97,6
≤51 Monate	1	81	98,8
≤54 Monate	0	81	98,8
≤57 Monate	1	82	100,0
≤60 Monate	0	82	100,0

B Nachsorgezeitraum	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	11	11	13,4
≤6 Monate	8	19	23,2
≤9 Monate	16	35	42,7
≤12 Monate	7	42	51,2
≤15 Monate	7	49	59,8
≤18 Monate	8	57	69,5
≤21 Monate	3	60	73,2
≤24 Monate	6	66	80,5

≤27 Monate	5	71	86,6
≤30 Monate	1	72	87,8
≤33 Monate	3	75	91,5
≤36 Monate	2	77	93,9
≤39 Monate	2	79	96,3
≤42 Monate	1	80	97,6
≤45 Monate	0	80	97,6
≤48 Monate	2	82	100,0

C Nachsorgeintervall	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	2	2	4,4
≤6 Monate	8	10	22,2
≤9 Monate	7	17	37,8
≤12 Monate	10	27	60,0
≤15 Monate	10	37	82,2
≤18 Monate	3	40	88,9
≤21 Monate	2	42	93,3
≤24 Monate	0	42	93,3
≤27 Monate	3	45	100,0

D Nachsorgeintervall	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	2	2	11,1
≤6 Monate	6	8	44,4
≤9 Monate	7	15	83,3
≤12 Monate	2	17	94,4
≤15 Monate	1	18	100,0

Tabelle A 10: A) Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs in Quartalen des Nachsorgezeitraums (n=43); B) Anzahl der tumorbedingt verstorbenen Patientinnen des Studien-internen Kontrollkollektivs bei Z.n. medikamentöser Erstlinientherapie in den Quartalen des Nachsorgezeitraums (n=31)

A Nachsorgezeitraum	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	4	4	9,3
≤6 Monate	5	9	20,9
≤9 Monate	3	12	27,9
≤12 Monate	4	16	37,2
≤15 Monate	2	18	41,9
≤18 Monate	2	20	46,5
≤21 Monate	1	21	48,8
≤24 Monate	4	25	58,1
≤27 Monate	1	26	60,5
≤30 Monate	1	27	62,8
≤33 Monate	2	29	67,4
≤36 Monate	1	30	69,8
≤39 Monate	3	33	76,7
≤42 Monate	3	36	83,7
≤45 Monate	1	37	86,0
≤48 Monate	0	37	86,0
≤51 Monate	1	38	88,4
≤54 Monate	1	39	90,7
≤57 Monate	3	42	97,7
≤60 Monate	1	43	100,0

B Nachsorgezeitraum	Anzahl, im Intervall	Anzahl, kumulativ	Prozentsatz, kumulativ (%)
≤3 Monate	0	0	0,0
≤6 Monate	1	1	3,2
≤9 Monate	3	4	12,9
≤12 Monate	3	7	22,6
≤15 Monate	2	9	29,0
≤18 Monate	2	11	35,5
≤21 Monate	1	12	38,7
≤24 Monate	3	15	48,4
≤27 Monate	1	16	51,6
≤30 Monate	1	17	54,8
≤33 Monate	2	19	61,3
≤36 Monate	1	20	64,5
≤39 Monate	2	22	71,0
≤42 Monate	2	24	77,4
≤45 Monate	1	25	80,6
≤48 Monate	0	25	80,6
≤51 Monate	1	26	83,9
≤54 Monate	1	27	87,1
≤57 Monate	3	30	96,8
≤60 Monate	1	31	100,0

Tabelle A 11: Korrelationsmatrix des Studienkollektivs mit den klinisch-pathologischen Variablen, welche in die multivariaten Analysen einfließen

Legende zu Tabelle A 11: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; C = Carboplatin; P = Paclitaxel

Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre)	1,000					
FIGO-Stadium (IV, II/III)	0,520	1,000				
Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,157	0,009*	1,000			
Histologischer Subtyp/Grading (non-HGSOC, HGSOC)	0,431	1,000	0,788	1,000		
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)	0,001*	1,000	0,679	0,012*	1,000	
Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,012*	0,261	0,001*	0,781	0,670	1,000

Tabelle A 12: Korrelationsmatrix der klinisch-pathologischen Basisvariablen der multivariaten Analyse mit den Variablen der in Explorativanalysen untersuchten Subgruppen

Legende zu Tabelle A 12: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; grau hinterlegt = eingeschränkte Beurteilbarkeit < 5 (exakter Fisher-Test); FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; PDOC = patient-derived ovarian cancer; C = Carboplatin; P = Paclitaxel

Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre) FIGO-Stadium (IV, II/III) Makroskopischer Residualtumor (ja, nein) Histologischer Subtyp/Grading (non-HGSOC, HGSOC) Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein) Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%) Chemo-Resistenz (ja, nein) Stim. durch P <i>in-vitro</i> und klinisch ≥4 Zyklen C/P (ja, nein) Klinisch erhaltene Erstlinientherapie war die beste aller <i>in-vitro</i> getesteten Substanz (-kombinationen) bei Chemo-Sensitivität (nein, ja)	Alter, Median (≥66 Jahre, <66 Jahre)	1,000								
	FIGO-Stadium (IV, II/III)	0,520	1,000							
	Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,157	0,009*	1,000						
	Histologischer Subtyp/Grading (non-HGSOC, HGSOC)	0,431	1,000	0,788	1,000					
	Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)	0,001*	1,000	0,679	0,012*	1,000				
	Grenzwert PDOC Sphäroidmodell (>14,93%, ≤14,93%)	0,012*	0,261	0,001*	0,781	0,670	1,000			
	Chemo-Resistenz (ja, nein)	0,365	# 1,000	# 0,229	# 0,683	# 0,028*	# 0,007*	1,000		
	Stim. durch P <i>in-vitro</i> und klinisch ≥4 Zyklen C/P (ja, nein)	# 0,718	# 0,245	# 0,272	# 0,344	# 0,253	# 0,048*	# <0,001*	1,000	
	Klinisch erhaltene Erstlinientherapie war die beste aller <i>in-vitro</i> getesteten Substanz (-kombinationen) bei Chemo-Sensitivität (nein, ja)	0,687	0,388	0,005*	0,418	0,411	<0,001*	<0,001*	# <0,001*	1,000

Tabelle A 13: Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzers für das 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv (n=82): A) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Zusammengefasst über Schichten“; B) Ergebnisse der Analyse mit dem Modus „Paarweise über Schichten“ bei (grenzwertig) signifikantem Ergebnis in A)

Legende zu Tabelle A 13: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; G = Grading; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab

Tabelle A 13 A: Univariate Analyse klinisch-pathologischer Variablen mit dem 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv und konsekutiver Gruppenzusammenfassung (genauer in der Tabelle A 13 B)

Parameter	Gruppen	Anzahl	Kaplan-Meier-Schätzer		Finale Gruppenzusammenfassung
			Breslow (p)	Log-Rank (p)	
Lokalisation des Primärtumors	Ovar Tube Peritoneum	60 5 7	0,672	0,783	Ovar, Tube/Peritoneum
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits rechts links	28 19 16	0,973	0,999	beidseits, rechts/links
Histologischer Subtyp	serös serös-papillär	32 38	0,322	0,149	Zusammenfassung zu serös (-papillär)
non-HGSOC	G1, 2 non-serös (-papillär)	11 11	0,971	0,863	Zusammenfassung zu non-HGSOC
Grading	G1 G2 G3	4 13 62	0,086	0,099	G1/2, G3
Operationsverfahren	Debulking-OP Radikal-OP palliative OP	40 37 5	<0,001*	<0,001*	Debulking-/Radikal-OP, palliative OP
Medikamentöse Erstlinientherapie zu Beginn	C/P C/P/B andere	29 28 10	0,032*	0,064	C/P(/B), andere
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	ab 1. Zyklus ab 2. Zyklus später	4 15 10	0,457	0,367	ab 1./2. Zyklus, später
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	keine eine mehrere	26 27 13	0,178	0,140	keine/eine Modifikation, mehrere Modifikationen

Tabelle A 13 B: Univariate Analyse des Operationsverfahrens mit dem 5-Jahres-OS im Studien-internen Kontrollkollektiv

		Debulking-OP		Radikal-OP		palliative OP	
		Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p	Chi-Quadrat	p
Log-Rank	Debulking-OP			0,381	0,537	24,183	<0,001*
	Radikal-OP	0,381	0,537			36,819	<0,001*
	palliative OP	24,183	<0,001*	36,819	<0,001*		
Breslow	Debulking-OP			0,123	0,726	21,603	<0,001*
	Radikal-OP	0,123	0,726			34,988	<0,001*
	palliative OP	21,603	<0,001*	34,988	<0,001*		

Tabelle A 14: Korrelationsmatrix klinisch-pathologischer Variablen des Studien-internen Kontrollkollektiv

Legende zu Tabelle A 14: grau hinterlegte Zellen = eingeschränkte Beurteilbarkeit, da erwartete Häufigkeit <5 (exakter Fisher-Test); / = keine Statistiken berechnet, da die Variable eine Konstante ist; BMI = Body-Mass-Index; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Teil 1	
BMI in kg/m ² , Median (≤24,8, >24,8)	Alter, Median (≥67 Jahre, <67 Jahre)
Vorerkrankungen (ja, nein)	BMI in kg/m ² , Median (≤24,8 >24,8)
Anzahl der Vorerkrankungen (mehrere, eine)	Vorerkrankungen (ja, nein)
Lokalisation des Primärtumors (Tuber/Peritoneum, Ovar)	Anzahl der Vorerkrankungen (mehrere, eine)
Seitenzuordnung des Primärtumors (beidseits, rechts/links)	
Histologischer Subtyp/Grading (HGSOc, non-HGSOc)	
FIGO-Stadium (I, II, III, IV)	
pT-Stadium (pT3, pT1/2)	
pN-Stadium (pN1, pN0)	
c/pM-Stadium (M1, M0)	
Grading (G3, G1/2)	
Blutgefäßinvasion (ja, nein)	
Lymphgefäßinvasion (ja, nein)	
Aszites (ja, nein)	
Peritonealkarzinose (ja, nein)	

Teil 2

Operationsverfahren (palliativ, Debulking/Radikal)	0,057	1,000	0,332	0,355
Makroskopischer Residuatumor (ja, nein)	0,180	0,498	0,608	0,792
TSLC, Median (≤ 38 Tage, > 38 Tage)	0,350	0,467	0,415	0,570
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten (nein, ja)	0,024*	0,382	0,172	1,000
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (andere, C/P/(B))	0,739	0,730	0,717	0,695
Bevacizumab erhalten (nein, ja)	0,634	0,232	0,414	0,563
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1./2. Zyklus)	1,000	0,712	0,362	0,685
Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie (nein, ja)	0,087	0,807	0,095	0,756
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,471	0,485	1,000	0,380
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,146	1,000	0,160	0,373
Dosisreduktion (ja, nein)	0,123	1,000	0,488	0,170
Zyklusreduktion (ja, nein)	1,000	0,260	0,671	0,404
Anzahl der Chemo-Zyklen (< 4 , ≥ 4)	0,416	0,200	1,000	1,000
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	0,093	0,668	0,184	0,071
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	1,000	0,191	0,284	1,000
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	1,000	0,735	0,052	0,474
Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)	1,000	1,000	1,000	1,000
Intervallspreizung (ja, nein)	0,551	0,555	0,745	1,000
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)	0,088	0,771	0,090	1,000
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	0,671	0,615	1,000	1,000
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,375	0,375	0,302	0,305

Teil 3

Seitenzuordnung des Primärtumors (beidseits, rechts/links) Histologischer Subtyp/Grading (HGSOC, non-HGSOC) FIGO-Stadium (IV, I/II/III) pT-Stadium (pT3, pT1/2) pN-Stadium (pN1, pN0) c/pM-Stadium (M1, M0) Grading (G3, G1/2) Blutgefäßinvasion (ja, nein) Lymphgefäßinvasion (ja, nein) Aszites (ja, nein) Peritonealkarzinose (ja, nein)	Lokalisation des Primärtumors (Tube/Peritoneum, Ovar)	Seitenzuordnung des Primärtumors (beidseits, rechts/links)	Histologischer Subtyp/Grading (HGSOC, non-HGSOC)	FIGO-Stadium (IV, I/II/III)	pT-Stadium (pT3, pT1/2)	pN-Stadium (pN1, pN0)	c/pM-Stadium (M1, M0)	Grading (G3, G1/2)	Blutgefäßinvasion (ja, nein)	Lymphgefäßinvasion (ja, nein)	Aszites (ja, nein)	Peritonealkarzinose (ja, nein)
	0,620	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,299	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,758	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	0,676	0,004*	0,325	0,112	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,399	0,151	1,000	0,320	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,758	1,000	<0,001*	0,111	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,396	<0,001*	0,724	0,130	0,136	0,723	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	0,563	0,556	1,000	1,000	0,495	0,556	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	1,000	1,000	1,000	0,351	0,200	0,006*	0,343	1,000	0,045*	1,000	1,000	1,000
	0,270	0,381	0,538	0,175	0,004*	0,540	0,280	0,101	1,000	0,009*	1,000	1,000
	0,194	0,008*	0,463	0,200	<0,001*	0,068	0,200	0,212	1,000	0,009*	<0,001*	1,000

Teil 4

Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,315	0,193	0,607	1,000	0,037*	0,343	1,000	0,408	0,286	1,000	0,005*	0,022*
TSIC, Median (≤38 Tage, >38 Tage)	0,302	0,106	0,401	0,308	0,181	1,000	0,308	0,358	1,000	0,557	0,549	0,140
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten (ja, nein)	1,000	0,720	0,512	0,128	0,245	0,698	0,118	0,501	1,000	0,733	0,734	0,405
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (andere, C/P/(B))	1,000	1,000	0,107	1,000	0,634	1,000	1,000	0,394	0,324	1,000	1,000	1,000
Bevacizumab erhalten (nein, ja)	0,300	0,177	0,404	1,000	0,167	0,581	1,000	0,535	1,000	0,552	0,363	0,125
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1./2. Zyklus)	0,363	0,678	0,694	0,611	0,520	0,648	0,611	1,000	0,368	0,147	0,613	1,000
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (nein, ja)	0,728	0,278	0,775	1,000	0,730	1,000	1,000	0,531	1,000	0,768	0,527	0,467
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	/	/	1,000	1,000	1,000	/	1,000	1,000	/	/	1,000	1,000
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,728	0,278	1,000	1,000	0,729	1,000	1,000	0,546	1,000	0,768	0,540	0,458
Dosisreduktion (ja, nein)	1,000	1,000	0,270	0,380	0,678	0,397	0,380	0,435	1,000	0,497	0,717	1,000
Zyklusreduktion (ja, nein)	0,600	0,431	1,000	1,000	1,000	0,199	1,000	0,647	0,370	0,083	0,185	1,000
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,240	1,000	0,643	0,582	1,000	0,612	0,582	0,337	0,281	0,326	0,325	0,543
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	0,234	1,000	0,639	0,583	1,000	1,000	0,583	1,000	1,000	0,530	1,000	0,537
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	0,405	1,000	1,000	0,549	1,000	0,493	0,549	0,574	0,173	0,291	0,576	1,000
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,649	1,000	0,432	0,147	1,000	1,000	0,147	0,673	1,000	1,000	0,438	0,327
Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)	1,000	0,464	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,530	1,000	1,000
Intervallspreizung (ja, nein)	0,672	0,025*	1,000	0,674	0,389	1,000	0,674	1,000	1,000	0,724	0,160	0,660
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)	1,000	0,192	0,093	0,679	0,675	0,309	0,679	0,269	1,000	1,000	1,000	0,674
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	1,000	0,658	0,122	0,578	0,192	0,615	0,577	0,066	0,196	1,000	0,008*	0,118
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,093	1,000	0,734	0,026*	0,370	0,681	0,026*	0,255	1,000	0,712	0,247	0,600

Teil 5

Operationsverfahren (palliativ, Debulking/Radikal)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,010*	1,000	0,013*	1,000	0,508	1,000	1,000	1,000	1,000	0,036*	1,000	1,000	0,046*	1,000	0,466	1,000	1,000	1,000
TSIC, Median (≤38 Tage, >38 Tage)	0,493	0,013*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,026*	0,371	0,126	0,001*	0,001*	0,259	0,001*	0,400	0,400
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten (nein, ja)	0,037*	1,000	/	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,004*	0,026*	0,126	0,001*	0,001*	0,126	0,001*	0,001*	0,001*
Schema der medikamentösen Erstlinientherapie zu Beginn (andere, C/P/(B))	1,000	0,502	0,508	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,005*	0,046*	0,466	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Bevacizumab erhalten (nein, ja)	0,180	0,142	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,036*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab (später, ab 1./2. Zyklus)	1,000	1,000	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	/	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (nein, ja)	0,519	0,078	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,005*	0,046*	0,466	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	1,000	1,000	0,486	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,429	0,367	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Therapie (ja, nein)	0,513	0,047*	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,026*	0,259	<0,001*	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Dosisreduktion (ja, nein)	0,339	0,026*	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,371	0,126	0,001*	0,001*	0,001*	0,126	0,001*	0,001*	0,001*
Zyklusreduktion (ja, nein)	0,217	0,703	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,275	0,129	0,020*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,168	0,670	0,675	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,392	0,268	0,075	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	1,000	0,379	0,674	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,034*	/	0,075	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	1,000	0,077	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,645	0,279	0,149	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,267	1,000	0,736	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,005*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)	1,000	0,154	1,000	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,367	0,519	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Intervallspreizung (ja, nein)	1,000	1,000	0,768	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	0,081	1,000	<0,001*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/keine)	0,390	0,064	0,568	1,000	/	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	<0,001*	/	/	/	/	/	/
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	1,000	0,074	0,672	0,579	0,579	0,579	0,579	0,579	0,579	1,000	0,111	0,058	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CA-125, nach Abschluss der Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,268	0,227	0,765	/	/	1,000	0,233	1,000	1,000	0,233	1,000	0,128	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Teil 6

Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)	1,000	Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)
Dosisreduktion (ja, nein)	<0,001*	Dosisreduktion (ja, nein)
Zyklusreduktion (ja, nein)	1,000	Zyklusreduktion (ja, nein)
Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)	0,018*	Anzahl der Chemo-Zyklen (<4, ≥4)
Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)	1,000	Carboplatin von Beginn an als Monotherapie (ja, nein)
Wechsel einer Substanz (ja, nein)	0,074	Wechsel einer Substanz (ja, nein)
Absetzen einer Substanz (ja, nein)	0,074	Absetzen einer Substanz (ja, nein)
Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)	0,078	Erhöhung der Zyklusanzahl (ja, nein)
Intervallspreizung (ja, nein)	0,004*	Intervallspreizung (ja, nein)
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)	0,513	Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Therapie (mehrere, keine/eine)
CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)	0,001*	CA-125, präoperativ (pathologisch, unauffällig)
CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)	0,277	CA-125, nach Abschluss der med. Erstlinientherapie (pathologisch, unauffällig)
	<0,001*	
	0,028*	
	0,068	
	0,431	
	0,358	
	1,000	
	0,339	
	0,007*	
	0,005*	
	0,045*	
	<0,001*	
	0,574	
	0,577	
	0,688	
	0,115	
	0,552	
	1,000	

Tabelle A 15: Korrelationsmatrix des Studien-internen Kontrollkollektivs mit den klinisch-pathologischen Variablen, welche in die multivariate Analyse einfließen

Legende zu Tabelle A 15: * = signifikantes Ergebnis mit $p < 0,05$; grau hinterlegt = eingeschränkte Beurteilbarkeit, da erwartete Häufigkeit < 5 (exakter Fisher-Test); HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Alter, Median (≥ 67 Jahre, < 67 Jahre)	1,000	Alter, Median (≥ 67 Jahre, < 67 Jahre)	1,000
FIGO-Stadium (IV, I/II/III)	1,000	FIGO-Stadium (IV, I/II/III)	1,000
Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	0,180	Makroskopischer Residualtumor (ja, nein)	1,000
Histologischer Subtyp/Grading (HGSOc, non-HGSOc)	0,136	Histologischer Subtyp/Grading (HGSOc, non-HGSOc)	1,000
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)	0,146	Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (ja, nein)	1,000
			0,047*
			1,000
			1,000

Tabelle A 16: Klinisch erhaltene Zweitlinientherapien von 65 Studienpatientinnen inklusive Häufigkeiten und Leitlinien-Übereinstimmung (A: PFI <6 Monate, B: PFI 6-12 Monate, C: PFI > 12 Monate)

Legende zu Tabelle A 16: # = Abweichung von der Leitlinienempfehlung; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PARPi = Hemmer der Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase; G = Gemcitabin; B = Bevacizumab; Treo = Treosulfan

A Substanzgruppen, Häufigkeiten		Substanz (en)	Anzahl der Patientinnen	Prozentsatz
Platin-haltige Monotherapie (11,1%)		# Carboplatin	1	11,1%
Platin-freie Therapie (88,9%)	PLD-basiert (44,4%)	PLD	3	33,3%
		PLD → Trabectedin	1	11,1%
		Gemcitabin	2	22,2%
		Topotecan	2	22,2%
Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)			8	88,9%
# Nicht Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)			1	11,1%
Gesamt			9	100,0%

B Substanzgruppen, Häufigkeiten		Substanz (en)	Anzahl der Patientinnen	Prozentsatz
Platin-haltige Kombinations-therapie (60,0%)	basierend auf C/G (45,0%)	C/G/B	4	20,0%
		C/G/B → PARPi	1	5,0%
		C/G	4	20,0%
	basierend auf C/P (10,0%)	C/P	1	5,0%
		C/P → PARPi	1	5,0%
	basierend auf C/PLD (5,0%)	C/PLD	1	5,0%
Platin-haltige Monotherapie (15,0%)		Carboplatin	1	5,0%
		C → G	2	10,0%
Platin-freie Therapie (25,0%)	PLD-basiert (25,0%)	# PLD	4	20,0%
		PLD → Trabectedin	1	5,0%
Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)			16	80,0%
# Nicht Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)			4	20,0%
Gesamt			20	100,0%

C Substanzgruppen, Häufigkeiten		Substanz (en)	Anzahl der Patientinnen	Prozentsatz
Platin-haltige Kombinations-therapie (77,8%)	basierend auf C/G (38,9%)	C/G	9	25,0%
		C/G → PARPi	3	8,2%
		C/G/B	1	2,8%
		C/G/B → PARPi	1	2,8%
	basierend auf C/PLD (22,2%)	C/PLD → PARPi	4	11,1%
		C/PLD	2	5,6%
		C/PLD/B	2	5,6%
	basierend auf C/P (16,7%)	C/P → PARPi	3	8,2%
C/P		2	5,6%	
C/P/B		1	2,8%	
Platin-haltige Monotherapie (11,1%)		# Carboplatin	3	8,3%
		# C → PARPi	1	2,8%
Platin-freie Therapie (11,1%)	basierend auf Treo (8,3%)	# Treo	1	2,8%
		# Treo/B	1	2,8%
		# Treo/Letrozol	1	2,8%

	# Gemcitabin	1	2,8%
	Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)	28	77,8%
	# Nicht Leitlinien-gerecht (bzgl. Substanzempfehlung)	8	22,2%
	Gesamt	36	100,0%

Tabelle A 17: Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der Verteilung klinisch-pathologischer Variablen zwischen Studien- und Kontrollkollektiv

Legende zu Tabelle A 17: # = "keine valide statistische Aussage aufgrund zu geringer erwarteter Häufigkeit pro Ereignis möglich"; G = Grading; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); med. = medikamentös; LL-ger. = Leitlinien-gerecht

Parameter oder Gruppen		Studienkollektiv		Studieninternes Kontrollkollektiv		Vergleich beider Kollektive	
		Anzahl oder Wert	Prozentsatz	Anzahl oder Wert	Prozentsatz	Signifikanz (p-Wert)	Odds Ratio, 95%-KI
Tumor-bezogene Charakteristika							
Lokalisation des Primärtumors	Ovar	75	76,5%	64	84,2%	0,036*	Cramers V: 0,214 (p=0,036*) [0,121 ; 0,354]
	Tube	15	15,3%	5	6,6%		
	Peritoneum	8	8,2%	7	9,2%		
	fehlende Angabe	3		10			
Seitenzuordnung des Primärtumors	Pat. mit Ovarial-/Tubenkarzinom	90		69		0,078	
	rechts	15	16,7%	17	24,6%		
	links	15	16,7%	19	27,5%		
	beidseits	53	58,9%	30	43,5%		
	fehlende Angabe	7	7,7%	3	4,4%		
Grading	G1	3	3,0%	4	4,8%	0,006*	3,992 [1,494 ; 10,667]
	G2	3	3,0%	13	15,7%		
	G3	93	94,0%	66	79,5%		
	fehlende Angabe	2		3			
	G1/2	6	6,1%	17	20,5%		
	G3	93	93,9%	66	79,5%		
FIGO-Stadium	IC	0		5	5,8%	0,042*	2,096 [1,042 ; 4,218]
	IIA	1	1,0%	2	2,3%		
	IIB	2	2,0%	3	3,5%		
	IIC	2	2,0%	3	3,5%		
	IIIA	2	2,0%	1	1,2%		
	IIIB	3	3,0%	6	7,0%		
	IIIC	60	59,3%	51	59,3%		
	IV	31	30,7%	15	17,4%		
	(I)/II/III	70	69,3%	71	82,6%		
	IV	31	30,7%	15	17,4%		
pN-Stadium	pN0	21	28,4%	28	47,5%	0,030*	2,280 [1,111 ; 4,677]
	pN1	53	71,6%	31	52,5%		
	Nx	27		27			
c/pM-Stadium	M0	69	69,0%	70	82,4%	0,041*	2,097 [1,041 ; 4,224]
	M1	31	31,0%	15	17,6%		
	fehlende Angabe	1		1			
Therapie-bezogene Charakteristika							
Medikamentöse Erstlinientherapie erhalten	erhalten	101	100,0%	70	82,4%	<0,001*	2,443 [2,040 ; 2,925]
	nicht erhalten	0		15	17,6%		
	fehlende Angabe	0		1			

Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie, Anzahl der Chemo-Modifikationen	ja	60	59,4%	27	38,6%	0,008*	2,331 [1,249 ; 4,350]
	nein	41	40,6%	43	61,4%		
	eine	23	56,1%	27	62,8%		
	zwei	13	31,7%	14	32,6%		
	drei	2	4,9%	1	2,3%		
mehr als Leitl.-gerechte Erstlinientherapie	3	7,3%	1	2,3%	0,311		
wenn weniger als LL-ger. Erstlinientherapie: keine/eine Modifikation	83	84,7%	54	78,3%			
wenn weniger als LL-ger. Erstlinientherapie: mehrere Modifikationen	15	15,3%	15	21,7%			
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie (Mehrfachnennung)	ja	38		42		0,007*	1,452 [1,108 ; 1,902]
	Reduktion der Dosis	25		13		0,357	
	nur Platin	6	24,0%	3	23,1%		
	nur Taxan	7	28,0%	1	7,7%		
	Carboplatin/Paclitaxel	11	44,0%	9	69,2%		
	nur Gemcitabin	1	4,0%	0			
	Platin	17		12			
	50% der Dosis	7	41,2%	4	33,3%		
	75% der Dosis	9	52,9%	6	50,0%		
	90% der Dosis	1	5,9%	2	16,7%		
	Taxan	18		10			
	50% der Dosis	3	16,7%	4	40,0%		
	75% der Dosis	14	77,8%	3	30,0%		
	90% der Dosis	1	5,5%	3	30,0%		
	Gemcitabin	1		0			
	75% der Dosis	1	100,0%	0			
	Reduktion der Zyklusanzahl	11		8		1,000	
	Carboplatin von Beginn an als Monotherapie	9		6		1,000	
	Wechsel einer Substanz im Verlauf	5		5		#	
	Paclitaxel → Docetaxel	4	80,0%	3	60,0%		
Paclitaxel → Epirubicin	1	20,0%	0				
Paclitaxel → Gemcitabin	0		1	20,0%			
Vinorelbin → Epirubicin	0		1	20,0%			
Absetzung einer Substanz im Verlauf	3		10		0,008*	2,688 [0,989 ; 7,306]	
Absetzung von Paclitaxel	3	100,0%	10	100,0%			
Erhöhung der Zyklusanzahl	1		2		#		
Intervallspreizung	1		14		<0,001*	9,615 [1,442 ; 64,104]	

Tabelle A 18: Statistisch nicht signifikante Unterschiede im Vergleich der Verteilung klinisch-pathologischer Variablen zwischen Studien- und Kontrollkollektiv

Legende zu Tabelle A 18: # = "keine valide statistische Aussage aufgrund zu geringer erwarteter Häufigkeit pro Ereignis möglich"; SD = Standardabweichung; norm.gew. = normalgewichtig; MMM = Maligner Müllerscher Misch-tumor; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 = Cancer-Antigen 125

Parameter oder Gruppen		Studienkollektiv		Studien-internes Kontrollkollektiv		Kollektivvergleich
		Anzahl oder Wert	Prozentsatz	Anzahl oder Wert	Prozentsatz	Signifikanz (p-Wert)
Patientinnen-bezogene Charakteristika						
Alter (Jahre)	Median	66		67		0,175 (Mann-W-U)
	Mittelwert	63		65		
	Spannweite	24 - 83		33 - 84		
	SD	12		11		
Body-Mass-Index	Median (kg/m ²)	24,2		24,8		0,607 (Mann-W-U)
	Mittelwert (kg/m ²)	25,5		25,3		
	Spannweite (kg/m ²)	15,2 - 42,2		17,5 - 39,6		
	SD	6,6		4,5		
	fehlende Angabe	33		3		
Vorerkrankungen, Anzahl	untergewichtig (<18,5 kg/m ²)	7	10,3%	3	3,6%	0,325
	norm.gew. (18,5-24,9 kg/m ²)	32	47,1%	39	47,0%	
	übergewichtig (>24,9 kg/m ²)	29	42,6%	41	49,4%	
	nein	31	30,7%	20	23,8%	
	ja	70	69,3%	64	76,2%	
	eine	34	48,6%	24	37,5%	
	mehrere	36	51,4%	40	62,5%	
	fehlende Angabe	0		2		
Tumor-bezogene Charakteristika						
Histologischer Subtyp	serös	55	55,0%	34	40,0%	0,147
	serös-papillär	34	34,0%	40	47,0%	
	endometrioid	4	4,0%	5	5,9%	
	MMM	4	4,0%	0		
	klarzellig	1	1,0%	0		
	muzinös	0		2	2,3%	
	gemischt	2	2,0%	1	1,2%	
	intestinal	0		1	1,2%	
	serös-endometrioid	0		1	1,2%	
	serös-muzinös	0		1	1,2%	
fehlende Angabe	1		1			
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC	81	82,7%	60	73,2%	0,147
	non-HGSOC	17	17,3%	22	26,8%	
pT-Stadium	1c	0		5	6,0%	0,284
	2a	1	1,0%	3	3,6%	
	2b	4	4,0%	3	3,6%	
	2c	6	6,0%	3	3,6%	
	3a	0		1	1,2%	
	3b	7	7,0%	10	12,1%	
	3c	82	82,0%	58	69,9%	
	fehlende Angabe	1		3		
	pT1, 2	11	11,0%	14	16,9%	0,284
	pT3	89	89,0%	69	83,1%	
Blutgefäßinvasion	nein	74	88,1%	57	95,0%	0,238
	ja	10	11,9%	3	5,0%	
	fehlende Angabe	17		26		
Lymphgefäßinvasion	nein	47	54,7%	38	62,3%	0,399
	ja	39	45,3%	23	37,7%	
	fehlende Angabe	15		25		

Aszites	nein	13	12,9%	18	22,2%	0,114
	ja	88	87,1%	63	77,8%	
	fehlende Angabe	0		5		
Peritonealkarzinose	nein	11	12,0%	11	12,9%	1,000
	ja	81	88,0%	74	87,1%	
	fehlende Angabe	9		1		
Therapie-bezogene Charakteristika						
Operationsverfahren	Radikal-Operation	51	50,5%	40	46,5%	#
	Debulking-Operation	46	45,5%	41	47,7%	
	palliative Operation	4	4,0%	5	5,8%	
Makroskopischer Residualtumor	nein	59	58,4%	49	59,0%	1,000
	ja	42	41,6%	34	41,0%	
	fehlende Angabe	0		3		
TSIC (Tage)	Median	36		38		0,758 (Mann- W-U)
	Mittelwert	42		45		
	Spannweite	10 -138		7 - 209		
	SD	24		32		
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	Carboplatin/Paclitaxel	38	37,6%	31	44,3%	0,469
	Carboplatin/Paclitaxel/B	53	52,5%	29	41,5%	
	Carboplatin	9	8,9%	5	7,1%	
	Carboplatin/Gemcitabin	1	1,0%	2	2,9%	
	Vinorelbin	0		1	1,4%	
	Cisplatin/Paclitaxel	0		1	1,4%	
	Carboplatin/Docetaxel/B	0		1	1,4%	
	C/P(/B) andere	91 10	90,1% 9,9%	60 10	85,7% 14,3%	
Anzahl der Chemo-Zyklen	1	5	5,0%	0		0,661 (Mann- W-U)
	2	2	2,0%	2	2,9%	
	3	1	1,0%	4	5,8%	
	4	2	2,0%	0		
	5	1	1,0%	2	2,9%	
	6	87	86,0%	57	82,6%	
	8	2	2,0%	1	1,45%	
	9	1	1,0%	1	1,45%	
	12	0		1	1,45%	
	15	0		1	1,45%	
	fehlende Angabe	0		1		
Gabe von Bevacizumab	nein	48	47,5%	40	57,2%	0,276
	ja, ab 1. Zyklus	11	10,9%	4	5,7%	
	ja, ab 2. Zyklus	29	28,7%	15	21,4%	
	ja, ab späterem Zyklus	13	12,9%	11	15,7%	
Gründe für Therapiemodifikationen (Mehrfachnennungen)	Patientinnen mit weniger als Leitl.-gerechter Erstlinientherapie und Modifikation (en)	38	37,6%	42	60,0%	#
	Therapie-bedingter reduzierter Allgemeinzustand	15		15		
	Polyneuropathie	10		12		
	hämatotoxische Nebenwirkungen	7		17		
	allergische Reaktion	4		4		
	Aetas	4		2		
	Progress unter Therapie	2		0		
	Patientenwunsch	1		0		
	andere Nebenwirkungen	5		4		
	fehlende Angabe	1		2		
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	3	3,0%	1	1,4%	#
	Erhöhung der Zyklusanzahl	2		1		
	Erhöhung der Dosis	1		0		
nein	98	97,0%	69	98,6%		
CA-125, präoperativ	Median (U/ml)	557,0		531,0		0,873 (Mann- W-U)
	Mittelwert (U/ml)	1323,9		1533,6		
	Spannweite (U/ml)	19,0-9472,0		7,3-15012		
	SD	1952,0		2547,2		
	unauffällig	1	1,1%	5	6,2%	#
	pathologisch	94	98,9%	75	93,8%	
	fehlende Angabe	6		6		
CA-125, nach	Median (U/ml)	16,9		16,0		

Abschluss der med. Erstlinientherapie	Mittelwert (U/ml)	72,1		45,7		0,746 (Mann- W-U)
	Spannweite	4,6 - 2664,0		2,0 - 400,9		
	SD	327,2		85		
	unauffällig	49	74,2%	41	73,2%	1,000
pathologisch	17	25,8%	15	26,8%		
fehlende Angabe	35		14			

Tabelle A 19: In-vitro getestete Zytostatika mit jeweiliger PPC

Legende zu Tabelle A 19: PPC = peak plasma concentration; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin

Wirkstoff	PPC (µg/ml)
Carboplatin	40,84
Cisplatin	5,635
Cyclophosphamid	41
Docetaxel	2,18
Doxorubicin	1,64
Gemcitabin	5
Paclitaxel	1,53
PLD	6,23
Topotecan	0,206
Treosulfan	65
Vinorelbin	1,1

Tabelle A 20: Labortechnische Parameter der 16 Gewebeproben des Studien-internen Kontrollkollektivs, welche gemäß dem Protokoll des Sphäroidmodells aufgearbeitet wurden

Legende zu Tabelle A 20: SD = Standardabweichung

Parameter		Wert oder Anzahl
Gewicht der Probe (mg)	Median	878,5
	Mittelwert	889,5
	Spannweite	105,9 - 2255,2
	SD	617,9
Standzeit der Probe im Transportmedium vor Beginn der Aufarbeitung (Stunden)	Median	20,8
	Mittelwert	23,3
	Spannweite	17,0 - 47,0
	SD	7,9
Aufarbeitungszeit (Stunden)	Median	6,0
	Mittelwert	6,2
	Spannweite	3,8 - 9,5
	SD	1,7
Sphäroidalter bei Therapiestart (Stunden)	Median	48,8
	Mittelwert	49,3
	Spannweite	47,0 - 53,3
	SD	1,8
Therapiedauer (Stunden)	Median	72,0
	Mittelwert	71,5
	Spannweite	70,0 - 73,8
	SD	1,1
Gesamtzahl der Zellen pro 100mg Tumorgewebe (x10 ⁶)	Median	2,41
	Mittelwert	2,61
	Spannweite	0,35 - 6,64
	SD	1,99
	fehlende Angabe	2
Anzahl der vitalen Zellen pro 100mg Tumorgewebe (x10 ⁶)	Median	1,55
	Mittelwert	2,14
	Spannweite	0,21 - 6,16
	SD	1,87

Vitalität der Zellen (%)	Median	92,41
	Mittelwert	89,04
	Spannweite	62,07 - 98,75
	SD	9,38
	fehlende Angabe	2
Zellzahl pro Sphäroid	Median	50000
	Mittelwert	49595
	Spannweite	43526 - 50000
	SD	1619
Metabolische Aktivität der Lösungsmittelkontrolle (cps/Zelle)	Median	4,66
	Mittelwert	6,53
	Spannweite	0,22 - 24,76
	SD	6,87
Kontamination der Proben	ja	0
	nein	16

Tabelle A 21: A) Vierfeldertafel mit prädiktivem Grenzwert (14,93% mRA) und dem Ereignis des Progresses innerhalb von 60 Monaten (n=101); B) Testgüte des PDOC Sphäroidmodells zur Vorhersage eines Progresses in 60 Monaten

Legende zu Tabelle A 21: mRA = metabolische Restaktivität (%); PDOC = patient-derived ovarian cancer; PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert

Grenzwert PDOC Sphäroidmodell	A	Ereignis		Gesamt
		Progress innerhalb von 60 Monaten	kein Progress/Progress nach 60 Monaten	
	mRA ≤14,93%	24 (falsch-neg.)	11 (richtig-neg.)	35
mRA >14,93%	58 (richtig-pos.)	8 (falsch-pos.)	66	
Gesamt	82	19	101	

B	Wert (%)	95%- Konfidenzintervall (%)
Testgüteparameter		
Sensitivität	70,7	[59,7 ; 80,3]
Spezifität	57,9	[33,5 ; 79,8]
PPW	87,9	[77,5 ; 94,6]
NPW	31,4	[16,9 ; 49,3]
Treffsicherheit	68,3	[58,3 ; 77,2]

Tabelle A 22: Klinisch-pathologische Variablengruppen und deren Testgüte bei der Vorhersage eines Progresses in 60 Monaten von 101 Studienpatientinnen

Legende zu Tabelle A 22: fett markierte Werte liegen über dem jeweiligen Ergebnis der Gesamtgruppe von 101 Patientinnen (siehe oben); PPW = positiv prädiktiver Wert; NPW = negativ prädiktiver Wert; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; MMM = Maligner Müllerscher Misch tumor; med. = medikamentös

Klinisch-pathologische Variable	Gruppen	Sens. (%)	Spez. (%)	PPW (%)	NPW (%)	Treffer-sicherheit (%)
Studienkollektiv, gesamt (n=101)		70,7	57,9	87,9	31,4	68,3
Alter (Median)	<66 Jahre	55,3	60,0	84,0	26,1	56,3
	≥66 Jahre	84,1	55,6	90,2	41,7	79,3
FIGO-Stadium	FIGO II/III	66,0	52,9	81,4	33,3	62,9
	FIGO IV	79,3	100,0	100,0	25,0	80,7
Histologischer Subtyp/Grading	non-HGSOc	71,4	33,3	83,3	20,0	64,7
	non-serös (-papillär)	71,4	#	100,0	0,0	#
	G1/2	66,7	33,3	50,0	50,0	50,0
	MMM	75,0	#	100,0	0,0	#
	HGSOc	69,7	66,7	90,2	33,3	69,1
Makroskopischer Residualtumor	ja	87,5	100,0	100,0	28,6	88,1
	nein	54,8	52,9	74,2	32,1	54,2
Weniger als die Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	75,9	55,6	84,6	41,7	71,1
	nein	70,0	60,0	89,7	28,6	68,3

Tabelle A 23: Nicht signifikante Ergebnisse der Korrelation der klinisch-pathologischen Variablen mit der metabolischen Restaktivität von Carboplatin/Paclitaxel als metrische Variable

Legende zu Tabelle A 23: BMI = Body-Mass-Index; mRA = metabolische Restaktivität (%); SD = Standardabweichung; G = Grading; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; pT = Tumor (Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors); pN = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen); c/pM = Fernmetastasen (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen, klinisch oder pathologisch diagnostiziert); TSIC = time from surgery to initiation of chemotherapy (Zeit zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie); med. = medikamentös; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; CA-125 (U/ml) = Cancer-Antigen 125 (Units/Milliliter)

Klinisch-pathologische Variablen	Gruppen	Anzahl der Patientinnen	Median der mRA (%)	Mittelwert der mRA (%)	Spannweite (%)	SD (%)	Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)
Patientinnen-bezogene Charakteristika							
Alter (Median)	≥66 Jahre	53	25,15	33,77	0,98 - 118,33	26,51	0,137
	<66 Jahre	48	18,15	28,06	1,97 - 99,22	25,33	
BMI (Median)	≤24,2 kg/m ²	35	18,61	26,68	5,67 - 75,14	20,79	0,577
	>24,2 kg/m ²	33	24,33	32,26	0,98 - 118,33	29,51	
Vorerkrankungen	ja	70	24,31	32,55	1,97 - 118,33	26,27	0,180
	nein	31	15,01	27,66	0,98 - 93,01	25,43	
Anzahl der Vorerkrankungen	eine	34	26,67	36,86	1,97 - 99,22	29,35	0,353
	mehrere	36	21,64	28,49	5,58 - 118,33	22,62	
Tumor-bezogene Charakteristika							
Seitenzuordnung des Primärtumors	beidseits	53	18,39	26,11	1,97 - 99,22	22,90	0,172
	einseitig	30	24,31	33,37	0,98 - 99,10	26,17	
	rechts	15	24,28	34,98	5,81 - 99,10	27,49	
	links	15	24,33	31,86	0,98 - 78,83	25,60	

Grading	G1, 2	6	32,68	25,22	4,86 - 35,83	13,96	1,000
	G3	93	21,89	30,91	0,98 - 118,33	26,04	
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC	81	21,36	31,12	0,98 - 118,33	26,98	0,725
	non-HGSOC	17	30,91	28,75	4,86 - 68,64	17,72	
FIGO-Stadium	FIGO II/III	70	18,76	30,10	0,98 - 99,22	25,98	0,435
	FIGO IV	31	25,20	33,20	1,97 - 118,33	26,28	
pT-Stadium	pT1, 2	11	22,39	31,82	7,25 - 99,22	29,12	0,960
	pT3	89	21,89	31,25	0,98 - 118,33	25,75	
pN-Stadium	pN0	21	34,18	32,54	3,33 - 92,49	26,68	0,372
	pN1	53	18,24	23,78	0,98 - 93,01	19,59	
c-/pM-Stadium	c/pM0	69	18,90	30,27	0,98 - 99,22	26,13	0,456
	c/pM1	31	25,20	33,20	1,97 - 118,33	26,28	
Blutgefäßinvasion	ja	10	21,63	26,21	1,97 - 72,0	20,24	0,857
	nein	74	21,28	30,05	0,98 - 118,33	25,34	
Lymphgefäßinvasion	ja	39	18,39	30,32	1,97 - 118,33	28,57	0,716
	nein	47	25,20	28,81	0,98 - 75,14	20,77	
Aszites	ja	88	22,15	32,58	0,98 - 118,33	27,23	0,343
	nein	13	18,61	20,71	5,69 - 35,21	9,94	
Peritonealkarzinose	ja	81	22,39	32,18	0,98 - 118,33	27,26	0,478
	nein	11	21,36	23,55	7,25 - 68,64	17,86	

Therapie-bezogene Charakteristika

Operationsverfahren	Radikal-OP	51	18,61	26,73	0,98 - 93,01	22,70	0,116
	andere	50	25,47	35,46	1,97 - 118,33	28,52	
	Debulking-OP	46	25,47	36,42	1,97 - 118,33	29,23	
	palliative OP	4	24,30	24,31	5,08 - 43,55	16,58	
TSIC (Median)	≤36 Tage	54	24,31	33,12	3,33 - 99,22	27,20	0,438
	>36 Tage	47	21,36	28,68	0,98 - 118,33	24,58	
Schema der med. Erstlinientherapie zu Beginn	andere	10	26,28	28,52	9,34 - 52,02	14,88	0,670
	C/P (B)	91	21,89	31,33	0,98 - 118,33	26,96	
	C/P	38	20,13	27,98	5,08 - 118,33	26,06	
	C/P/B	53	24,28	33,74	0,98 - 99,10	27,59	
Gabe von Bevacizumab	ja	53	24,28	33,74	0,98 - 99,10	27,59	0,475
	nein	48	21,63	28,09	5,08 - 118,33	24,02	
Zeitpunkt der Gabe von Bevacizumab	ja, später	13	34,13	40,63	1,97 - 93,01	29,62	0,342
	ja, ab 1./2. Zyklus	40	21,88	31,50	0,98 - 99,10	26,91	
	ab 1. Zyklus	11	16,21	26,73	5,69 - 74,32	21,50	
	ab 2. Zyklus	29	22,39	33,31	0,98 - 99,1	28,83	
	nein	35	22,39	26,09	5,08 - 118,33	20,56	
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	60	24,31	35,50	0,98 - 99,22	28,65	0,143
	nein	41	21,36	24,55	1,97 - 118,33	20,01	
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	3	4,86	13,11	1,97 - 32,50	16,85	0,117
	nein	98	22,15	31,60	0,98 - 118,33	26,07	
Weniger als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	38	21,64	25,45	5,08 - 118,33	20,23	0,355
	nein	63	24,28	34,43	0,98 - 99,22	28,52	
Dosisreduktion	ja	25	21,36	25,70	5,08 - 118,33	22,96	0,351
	nein	76	23,10	32,82	0,98 - 99,22	26,81	
Zyklusreduktion	ja	11	25,20	26,36	9,79 - 52,02	13,74	0,874
	nein	90	21,90	31,63	0,98 - 118,33	27,10	
Anzahl der Chemo-Zyklen	<4	8	27,93	28,31	9,79 - 52,02	14,41	0,683
	≥4	93	21,89	31,29	0,98 - 118,33	26,78	
Carboplatin-Monotherapie von Beginn an	ja	9	21,91	27,70	9,34 - 52,02	15,55	0,844
	nein	92	22,14	31,38	0,98 - 118,33	26,82	
Wechsel einer Substanz	ja	5	25,15	20,74	5,69 - 31,45	10,01	0,595
	nein	96	21,90	31,60	0,98 - 118,33	26,47	
Absetzen einer Substanz	ja	3	25,73	51,37	10,06 - 118,33	58,51	0,575
	nein	98	21,90	30,43	0,98 - 99,22	24,74	

Erhöhung der Zyklusanzahl	ja	1	25,73	25,73	/	/	0,891	
	nein	100	21,90	31,11	0,98 - 118,33	26,11		
Intervallspreizung	ja	1	34,55	34,55	/	/	0,634	
	nein	100	21,90	31,02	0,98 - 118,33	26,11		
Anzahl der Chemo-Modifikationen, wenn weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	mehrere	15	25,73	31,74	5,69 - 118,33	27,02	0,700	
		83	21,89	31,58	0,98 – 99,22	26,07		
	keine/eine	keine	60	24,31	35,50	0,98 – 99,22		28,65
		eine	23	18,90	21,36	5,08 – 45,45		13,40
CA-125, präoperativ (Referenzwert)	unauffällig	1	24,33	24,33	/	/	0,968	
	pathologisch	94	22,15	31,66	0,98 - 118,33	26,64		

Tabelle A 24: Ergebnisse der in-vitro Testung mit äquieffektiven Therapieoptionen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel; A) bei neun Patientinnen, welche klinisch Carboplatin erhalten haben; B) bei 29 Patientinnen, bei denen die klinische Therapie mit C/P in-vitro eine mRA von ≤14,93% ergab; C) bei 33 Patientinnen, bei denen die klinische Therapie mit C/P in-vitro eine mRA von >14,93% ergab
Legende zu Tabelle A 24: klin. = klinisch; mRA = metabolische Restaktivität; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; Cis = Cisplatin; G = Gemcitabin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doce = Docetaxel; Treo = Treosulfan; Topo = Topotecan; Doxo = Doxorubicin; Vino = Vinorelbin

A Batch-Nr.	klin. Therapie = C (mRA, %)	C/P (mRA, %)	äquieffektive Optionen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel							
			Platin-haltig							Platin-frei
5387	9,34	6,35	C/G: 4,60							
5325	11,43	7,64	Cis/P: 7,41							
5362	17,80	22,69	C/PLD: 17,65	C: 17,80	C/G: 18,68	Cis: 20,71	Cis/P: 22,33	C/Doce: 22,69	Treo: 22,55	
4959	18,61	12,84	C/G: 5,44							
4928	21,91	11,81	C/G: 11,03						Treo: 2,79	
5223	30,65	22,26	C/G: 19,59							
5523	43,55	33,14	C/G: 27,85	C/PLD: 32,70						
5242	44,02	39,97	C/G: 30,41						Treo: 33,17	
4751	52,02	41,08							Topo: 41,00	

B Batch-Nr.	klin. Therapie = C/P (mRA, %)	äquieffektive Optionen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel					
		Platin-haltig			Platin-frei		
5243	0,98	C/G: 0,17	C/PLD: 0,16				
5437	1,97	C/G: 1,36					
5197	3,33	C/G: 2,25	C/PLD: 2,77				
5390	4,86	C/PLD: 2,26					

5520	5,08	# C/Doxo: 1,85	C/G: 4,31				
5170	5,58	C/G: 1,89					
5403	5,67	# C/Doxo: 1,44	C/Doxo: 2,96			Treo: 4,43	
5137	5,69	C/G: 5,14				Treo: 3,01	
5306	6,09	C/G: 3,18	# C/Doxo: 4,07				
5405	6,19	C/G: 4,00					
5082	6,71					Treo: 2,63	
4976	7,25	C/G: 4,99				Treo: 4,97	
5509	7,65	C/G: 3,46	C/PLD: 6,64				
5576	8,27	C/G: 3,76					
5264	9,07	C/G: 6,37	C/PLD: 8,77				
5386	9,32	C/Doxo: 0,94	C/G: 3,49			Doxo: 3,97	
4861	9,45	C/G: 3,73					
5396	9,79	C/Doxo: 4,37					
5532	9,87	C/G: 4,76					
5188	10,06	C/G: 7,46					
5364	10,88	Cis/P: 7,40	C/G: 7,79	C/PLD: 8,18	Cis. 9,17		
5088	11,85	C/G: 7,96					
5377	12,09	Cis/P: 8,70	C/G: 10,34	C/PLD: 11,16		Treo: 11,41	
4754	12,98	C/G: 8,76					
5451	13,33	C/G: 3,66				Treo: 3,64	Vino: 9,32
5411	14,31	C/G: 12,88	C/Doxo: 13,55				
5146	14,51	C/G: 8,56					
5516	14,68	C/G: 5,51				Treo: 7,24	Vino: 12,15
5311	14,84	C/G: 14,44					

C Batch-Nr.	klin. Therapie = C/P (mRA, %)	äquieffektive Optionen im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel				
		Platin-haltig			Platin-frei	
4730	15,01	C/G: 12,03				
5070	15,65	C/G: 13,27				
5519	16,21	C/G: 8,68	C/PLD: 11,19	C: 16,06		
5266	16,26	C/G: 10,96	Cis/P: 15,56		Treo: 14,20	

5397	16,54	C/G: 13,01	C/PLD: 15,31		Treo: 8,13	Doxo: 7,35
5330	18,39	C/G: 14,21	Cis/P: 15,36			
5111	18,61	C/G: 10,21			Treo: 12,19	
5074	18,90				Vino: 16,40	
5332	20,65	C/G: 15,90	Cis/P: 15,78	Cis: 18,98		
4940	21,36	C/G: 20,73			Treo: 17,92	
5348	21,36	C/G: 15,77	C/PLD: 19,44	Cis/P: 15,35		
5336	21,89	C/G: 18,56			Treo: 15,64	
5224	22,39	C/G: 21,72	C/PLD: 18,79		Treo: 18,96	
5449	24,28	C/G: 20,23	C: 22,63	# C/Doxo: 19,72		
5425	25,15	C/G: 20,42	C: 22,30			
4944	25,20	C/G: 22,50			Treo: 15,90	
5091	25,73	C/G: 21,13				
5547	27,60		C/PLD: 24,99		Vino: 26,61	
4757	29,01	C/G: 21,20				
5253	30,79				Vino: 27,07	
5199	30,81	C/G: 20,93				
5289	30,91	Cis: 22,40	C/PLD: 24,39	Cis/P: 29,15		
5290	31,45	C/PLD: 30,83	Cis/P: 28,03		Treo: 29,80	
5344	31,93	C/G: 26,91				
5352	34,18	C/PLD: 33,50				
5168	35,21				Vino: 28,86	
5490	42,55	C/G: 40,75				
5216	44,26	C/PLD: 42,49			Vino: 35,65	
5097	44,80	C: 35,74				
5270	45,12	Cis/P: 42,24			Treo: 43,74	
5003	45,18	C/G: 40,00				
4963	45,45	C/G: 37,35	C: 43,40			
5121	46,10	C/G: 38,83	C: 45,27		Topo: 43,08	

Tabelle A 25: A) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei 89 Chemo-sensitiven Patientinnen; B) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei zehn Chemo-sensitiven Patientinnen, welche klinisch nicht Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben; C) Ergebnisse der Wirkstofftestung am PDOC Sphäroidmodell: Häufigkeiten von Substanz (-kombinationen) und deren Einordnung in bessere oder äquieffektive Therapieoptionen bzw. zusätzliche -alternativen im Vergleich zur klinisch erhaltenen Therapie bei 79 Chemo-sensitiven Patientinnen, welche klinisch Carboplatin/Paclitaxel erhalten haben

Legende zu Tabelle A 25: mRA = metabolische Restaktivität (%); zusätzl. = zusätzlich; gleichw. = äquieffektiv; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; PPC = peak plasma concentration

A Getestete Substanz (-kombinationen)	Anzahl	mRA der klinischen Therapie $\leq 14,93\%$		mRA der klinischen Therapie $> 14,93\%$	
		als gleichw. Option klassifiziert	als zusätzl. Alternative klassifiziert	als bessere Option klassifiziert	als gleichw. Option klassifiziert
Platin-haltige Substanzen					
Carboplatin/Gemcitabin	74	27	8	16	23
Carboplatin/PLD	26	8	5	2	11
Carboplatin	25		18	1	6
Cisplatin/Paclitaxel	13	3	3		7
Carboplatin/Paclitaxel	9	2		3	4
Cisplatin	6	2	2		2
Carboplatin/Docetaxel	6		6		
# Carboplatin/Doxorubicin	6	3		2	1
Carboplatin/Doxorubicin	5	4		1	
Platin-freie Substanzen					
Treosulfan	48	7	8	23	10
Vinorelbin	10	2	1		7
Topotecan	4		2	1	1
Doxorubicin	4	1	2		1
# Doxorubicin	3		1	2	
Gesamt	239	59	56	51	73

B Getestete Substanz (-kombinationen)	Anzahl	mRA der klinischen Therapie $\leq 14,93\%$		mRA der klinischen Therapie $> 14,93\%$	
		als gleichw. Option klassifiziert	als zusätzl. Alternative klassifiziert	als bessere Option klassifiziert	als gleichw. Option klassifiziert
Platin-haltige Substanzen					
Carboplatin/Paclitaxel	9	2		3	4
Carboplatin/Gemcitabin	8	2		6	
Carboplatin/PLD	5	2		2	1
Cisplatin/Paclitaxel	1	1			
Cisplatin	1	1			
Carboplatin/Docetaxel	1		1		
Platin-freie Substanzen					
Treosulfan	5			4	1
Vinorelbin	2				2
Topotecan	1			1	
Gesamt	33	8	1	16	8

C Getestete Substanz (-kombinationen)	Anzahl	mRA von C/P (=klin. Therapie) ≤14,93%		mRA von C/P (=klin. Therapie) >14,93%	
		als gleichw. Option klassifiziert	als zusätzl. Alternative klassifiziert	als bessere Option klassifiziert	als gleichw. Option klassifiziert
Platin-haltige Substanzen					
Carboplatin/Gemcitabin	66	25	8	10	23
Carboplatin	25		18	1	6
Carboplatin/PLD	21	7	5		9
Cisplatin/Paclitaxel	12	2	3		7
# Carboplatin/Doxorubicin	6	3		2	1
Cisplatin	5	1	2		2
Carboplatin/Docetaxel	5		5		
Carboplatin/Doxorubicin	5	4		1	
Platin-freie Substanzen					
Treosulfan	43	7	8	19	9
Vinorelbin	8	2	1		5
Doxorubicin	4	1	2		1
Topotecan	3		2		1
# Doxorubicin	3		1	2	
Gesamt	206	52	55	35	64

Tabelle A 26: Ergebnisse der in-vitro Testung mit zusätzlichen Therapiealternativen zur klinischen Erstlinientherapie bei 28 Patientinnen

Legende zu Tabelle A 26: mRA = metabolische Restaktivität (%); * = Carboplatin als klinische Erstlinientherapie erhalten; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; G = Gemcitabin; Cis = Cisplatin; Doce = Docetaxel; Treo = Treosulfan; Doxo = Doxorubicin; Topo = Topotecan; Vino = Vinorelbin

Batch-Nr.	klin. Therapie (mRA, %)	C/P (mRA, %)	zusätzliche Therapiealternativen im Vergleich zur klinischen Therapie						
			Platin-haltig				Platin-frei		
5325	11,43*	7,64	C/Doce: 11,83						
5243	0,98		C: 1,44					Treo: 2,53	
5437	1,97		C/PLD: 2,42	C: 3,28					
5197	3,33		C: 3,93						
5390	4,86		C/G: 7,44	C: 9,96				Doxo: 11,72	
5520	5,08		C: 13,53						
5170	5,58		C: 6,73						
5403	5,67		C/G: 8,65	C: 9,36				Doxo: 6,99	
5137	5,69		C: 7,73						
4833	5,81		C/G: 6,89					Treo: 5,99	
5306	6,09		Cis/P: 8,07	C/Doce: 10,00	Cis: 10,12	C: 11,68		# Doxo: 7,08	
5405	6,19		C: 8,25						
5082	6,71		C/G: 9,70					Topo: 12,84	
5103	6,92		C/G: 8,54					Treo: 7,49	
4976	7,25		C: 11,13						

5278	7,44		C/Doce: 7,63	C/G: 7,70	C/PLD: 7,94	C: 7,97	Cis/P: 11,78	Treo: 12,81	
5509	7,65		C: 10,14					Topo: 10,68	Treo: 14,07
5373	8,01		C/G: 8,36	C: 9,43					
5576	8,27		C/PLD: 10,40					Vino: 9,71	Treo: 10,22
5264	9,07		Cis/P: 10,02	Cis: 12,94	C/Doce: 12,97	C: 14,47			
5386	9,32		C/PLD: 14,18					Treo: 10,80	
4861	9,45		C: 13,57						
5396	9,79		C/G: 13,03						
5532	9,87		C/PLD: 12,27						
5188	10,06							Treo: 14,25	
5364	10,88		C: 11,27	C/Doce: 14,08					
5088	11,85		C: 12,44						
5377	12,09		C/Doce: 12,11						

Tabelle A 27.: Auflistung von Patientinnen, bei denen PLD bzw. Doxorubicin (und Carboplatin) in verschiedenen PPC am PDOC Sphäroidmodell getestet wurden

Legende zu Tabelle A 27: mRA = metabolische Restaktivität (%); PPC = peak plasma concentration; SD = Standardabweichung; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Doxo = Doxorubicin; # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet

Batch-Nr.	mRA der getesteten Substanz (-kombinationen) in jeweiliger PPC (%)											
	C/PLD	SD	# C/Doxo	SD	C/Doxo	SD	PLD	SD	# Doxo	SD	Doxo	SD
5197	2,77	0,30										
5199	40,68	2,87										
5216	42,49	4,98					45,75	6,42				
5223	24,65	3,94										
5224	18,79	1,27										
5242	28,49	5,86										
5243	0,16	0,07										
5264	8,77	0,69										
5266	17,53	4,13										
5278	7,94	1,09										
5289	24,39	1,37										
5290	30,83	3,44										
5295	68,42	2,80										
5306			4,07	0,57					7,08	1,15		
5310	57,82	5,55										
5311	18,62	1,86										
5325	8,69	0,40										
5329	63,53	6,81										
5330	19,96	0,09										
5332	21,42	0,57										
5348	19,44	2,60										
5352	33,50	2,44										
5354	65,71	10,58										
5362	17,65	1,65										
5364	18,21	1,54										
5377	11,16	0,49										
5382					54,64	0,25						

5386	14,18	2,56			0,94	0,29			3,97	0,56	
5390	2,26	0,23							11,72	0,25	
5392	60,37	11,71							72,95	5,30	
5396	15,38	0,69			4,37	0,62					
5397	15,31	2,09			1,45	0,33			7,35	0,98	
5403			1,44	0,23	2,96	0,63		2,71	0,25	6,99	0,50
5411					13,55	2,60					
5425			25,42	1,39							
5437	2,42	0,42									
5449			19,72	1,38							
5450							96,75	13,38			
5451	15,38	1,00									
5490			28,61	1,31				25,01	1,57		
5506			24,21	3,89				36,46	5,87		
5509	6,64	0,45									
5516	22,46	2,42									
5519	11,20	0,25									
5520			1,85	0,12				1,91	0,39		
5523	32,70	2,38									
5532	12,27	2,22									
5547	24,99	1,25									
5576	10,40	1,07									

Tabelle A 28: Auszug aus dem Schema der STROBE-Initiative zur Bewertung der Qualität einer Kohortenstudie (278)

Zusammenfassung	Zu bewertender Parameter
Titel/Abstract	1a) Studiendesign aus dem Titel/Abstract ersichtlich
	1b) Strukturierte Zusammenfassung im Abstract
Einleitung	2) Wissenschaftlicher Hintergrund, Begründung der Investigation
	3) spezifisches Ziel/Fragestellungen/Hypothesen
	4) Genaue Beschreibung des Studiendesigns
Methoden	5) Beschreibung von Setting, teilnehmenden Zentren, relevanten Zeitangaben, Nachsorge und Datenerhebung
	6) Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, Einteilung der Patientinnen, Methodik der Nachsorge
	7) Beschreibung der Endpunkte, Ereignisse
	8) Angabe der jeweiligen Datenursprünge
	9) Beschreibung potenzieller Gründe für Bias
	10) Beschreibung der Zusammensetzung der Gruppengrößen
	11) Beschreibung des Verfahrens mit quantitativen Variablen, statistisches Verfahren zur Gruppenbildung
	12a) Beschreibung aller statistischen Methoden
	12b) Beschreibung der Statistik beim Vergleich von Subgruppen
	12c) Beschreibung des Umgangs mit fehlenden Daten
	12d) Beschreibung des Umgangs mit Patientinnen mit Loss to Follow-Up
	12e) Analysen zur Testgüte
	13a) Flussdiagramm mit der jeweiligen Anzahl an Patientinnen im Studienverlauf
	13b) Gründe für jeweils ausgeschiedene Patientinnen in a)
	13c) Darstellung in einem Flussdiagramm
Ergebnisse	14a) jeder Zielparameter mit entsprechender Ergebnisanalyse
	14b) Angabe von Patientinnen mit fehlenden Daten
	14c) Zusammenfassung des Nachsorgezeitraums
	15) Angabe der Anzahl der Patientinnen mit jeweiligem Ereignis
	16a) Unadjustierte und adjustierte Analysen (95%-Konfidenzintervalle, etc.)
16b) Beschreibung der Grenzwerte bei Gruppenbildung mit kontinuierlichen Variablen	

	17) Darstellung weiterer Analysen (Subgruppen, Testgüte, etc.)
Diskussion	18) Zusammenfassung der Schlüsselergebnisse mit Bezug auf die Fragestellungen
	19) Diskussion der Limitationen der Studie
	20) Strukturierte Interpretation der Ergebnisse (Limitationen, Bezug auf die Studienziele, Vergleich mit anderen Studien, etc.)
Sonstiges	21) Diskussion der Generalisierbarkeit der Ergebnisse
	22) Angabe der Finanzierung

Tabelle A 29: TNM- und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tube und des primär peritonealen Karzinoms (A: 2014; B: 1988) (11) (404)

A TNM	FIGO	Definition
Tx		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen ≤10mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen >10mm
T3a jedes N	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens >2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens >2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

B FIGO	Definition
I	Tumor auf die Ovarien beschränkt
IA	Tumor auf 1 Ovar beschränkt (Kapsel intakt), kein Tumor an Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
IB	Tumor auf beide Ovarien beschränkt (Kapsel intakt), kein Tumor an Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie

IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien beschränkt mit einem der folgenden Kriterien: Kapselruptur, Tumor auf Ovaroberfläche, maligne Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
II	Tumor in ein oder beiden Ovarien mit Ausbreitung im Becken
IIA	Ausbreitung und/oder Implantationen auf Uterus und/oder Tube (n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
IIB	Ausbreitung innerhalb des Beckens; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
IIC	IIA oder IIB mit malignen Zellen in Aszites oder Peritonealzytologie
III	Tumor in ein oder beiden Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen peritonealen Metastasen außerhalb des Beckens und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
IIIA	Mikroskopisch nachgewiesene peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens
IIIB	Makroskopische peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens von bis zu 2cm
IIIC	Makroskopische peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens größer als 2cm und/oder regionale Lymphknotenmetastasen
IV	Distante Metastasen außer peritonealen Metastasen

Tabelle A 30: Klinisch-pathologische Basisdaten, klinische Verlaufsdaten und Ergebnisse der in-vitro Testung von zwölf falsch-positiv klassifizierten Patientinnen hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren

Legende zu Tabelle A 30: mRA = metabolische Restaktivität (%); F.A. = fehlende Angabe; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOc = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; Treo = Treosulfan; Doxo = Doxorubicin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Cis = Cisplatin; Doce = Docetaxel; G = Gemcitabin; Vino = Vinorelbin; Red. = Reduktion

Teil 1 Parameter	5226	5344	4963	5074	5168	5196
mRA der klinischen Therapie (%)	35,83	31,93	45,45	18,90	35,21	34,13
mRA von C/P (%)	30,88					
tumorbedingter Tod	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5-Jahres-OS (Monate)	63,0	61,0	61,0	65,3	62,3	61,1
Progress	nein	nein	nein	ja	nein	nein
5-Jahres-PFS (Mon.)	63,0	61,0	61,0	55,2	62,3	60,9
Alter (Jahre)	39	72	66	69	42	43
Histologischer Subtyp/Grading	serös-papillär, G2	HGSOC	HGSOC	HGSOC	serös-papillär, G1	HGSOC
FIGO-Stadium	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIC	IIIC
Makroskopischer Residualtumor	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Substanzen der Erstlinientherapie, Zyklen	C/G, 4	C/P/B, 6	C/P, 6	C/P, 6	C/P, 6	C/P/B, 6
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	nein	ja	nein	nein	ja	ja
Weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	ja		ja	ja		
Therapiemodifikationen der Erstlinie	G statt P, Dosis- und Zyklusred.	/	Dosisred.	Dosisred.	/	/
äquieffektive Therapieoption	/	C/G	C, C/G	Vino	Vino	/
bessere Therapieoption	/	Treo	/	/	Treo, C/G	Treo

Teil 2 Parameter	5277	5354	5397	4928	5200	5547
mRA der klinischen Therapie (%)	55,79	92,49	16,54	21,91	68,64	27,60
mRA von C/P (%)				11,81		
tumorbedingter Tod	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5-Jahres-OS (Mon.)	61,9	64,6	65,0	62,5	64,8	61,7
Progress	ja	ja	nein	nein	ja	nein
5-Jahres-PFS (Mon.)	36,0	40,6	65,0	62,5	42,5	61,7
Alter (Jahre)	24	75	72	82	57	64
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC	serös, F.A.	F.A., G1	HGSOC	klarzellig, G3	HGSOC
FIGO-Stadium	IIIC	IIIC	IIIC	IIIA	IIIC	IIA
Makroskopischer Residualtumor	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Substanzen der Erstlinientherapie, Zyklen	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C, 6	C/P/B, 6	C/P, 6
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	ja	nein	nein	ja	ja
Weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	/	/	ja	ja	/	/
Therapiemodifikationen der Erstlinie			Dosisred.	C-mono		
äquieffektive Therapieoption	/	Chemo-resistant	C/G, C/PLD, Treo, Doxo	C/G, Treo	Chemo-resistant	C/PLD, Vino
bessere Therapieoption	C/G	/	C/Doxo	/	/	Treo, C/G

Tabelle A 31: Klinisch-pathologische Basisdaten, klinische Verlaufsdaten und Ergebnisse der in-vitro Testung von zwölf falsch-negativ klassifizierten Patientinnen hinsichtlich des tumorbedingten Versterbens innerhalb von fünf Jahren

Legende zu Tabelle A 31: mRA = metabolische Restaktivität (%); # = Doxorubicin in PLD-PPC getestet; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; B = Bevacizumab; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progress-freies Überleben; PFI = Platin-freies Intervall; endometr. = endometrioid; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HGSOC = high-grade serous ovarian cancer; G = Grading; Treo = Treosulfan; Doxo = Doxorubicin; PLD = pegyliertes liposomales Doxorubicin; Cis = Cisplatin; Doce = Docetaxel; G = Gemcitabin

Teil 1 Parameter	5278	5411	5437	5325	5396	4861
mRA der klinischen Therapie (%)	7,44	14,31	1,97	11,43	9,79	9,45
mRA von C/P (%)				7,64		
tumorbedingter Tod	ja	ja	ja	ja	ja	ja
5-Jahres-OS (Mon.)	59,1	28,8	15,8	42,0	3,5	28,3
Progress	ja	ja	ja	ja	ja	ja
5-Jahres-PFS (Mon.)	41,1	26,5	11,6	32,1	2,0	19,9
Alter (Jahre)	57	57	44	81	51	54
Histologischer Subtyp/Grading	HGSOC	HGSOC	HGSOC	HGSOC	gemischt, G3	HGSOC
FIGO-Stadium	IIIC	IIIC	IV	IIIC	IV	IIIC
Makroskopischer Residualtumor	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Substanzen der Erstlinientherapie, Zyklen	C/P/B, 6	C/P/B, 5	C/P/B, 8	C, 6	C/P, 2	C/P/B, 6
Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	/	nein	ja	nein	nein	/

Weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie		ja	nein	ja	ja	
Therapiemodifikationen der Erstlinie		Dosis- und Zyklusred.	Zykluserhöhung	C-mono	Dosis- und Zyklusred.	
äquieffektive Therapieoptionen	/	C/G, C/Doxo	C/G	Cis/P	C/Doxo	C/G
zusätzliche Therapiealternativen	C, Treo, C/G, C/PLD, C/Doce, Cis/P	/	C, C/PLD	C, C/G, C/PLD, C/Doce, Cis	C/G	C

Teil 2 Parameter	5088	5137	4754	4833	5373	5520
mRA der klinischen Therapie (%)	11,85	5,69	12,98	5,81	8,01	5,08
mRA von C/P (%)						
tumorbedingter Tod	ja	ja	ja	ja	ja	ja
5-Jahres-OS (Mon.)	17,7	42,7	36,3	23,1	14,2	7,5
Progress	ja	ja	ja	ja	ja	ja
5-Jahres-PFS (Mon.)	16,7	25,6	19,9	5,3	9,9	6,4
Alter (Jahre)	55	50	47	75	73	58
Histologischer Subtyp/Grading	endometr., G3	HGSOC	HGSOC	MMM, G3	HGSOC	HGSOC
FIGO-Stadium	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IV	IV
Makroskopischer Residualtumor	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Substanzen der Erstlinientherapie, Zyklen	C/P, 6	C/P/B, 6	C/P/B, 6	C/P, 6	C/P, 6	C/P, 6
Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Mehr als Leitlinien-gerechte med. Erstlinientherapie		nein		nein	nein	nein
Weniger als Leitlinien-gerechte Erstlinientherapie	/	ja	/	ja	ja	ja
Therapiemodifikationen der Erstlinie		Dosisred., Wechsel von P → Doce		Dosisred.	Dosisred.	Dosisred.
äquieffektive Therapieoptionen	C/G	C/G, Treo	C/G	/	/	C/G, # C/Doxo
zusätzliche Therapiealternativen	C	C	/	Treo, C/G	C, C/G	C

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zuerst allen Patientinnen meinen Dank aussprechen, welche sich in den Rekrutierungsjahren der Spheroid-Studie zur Teilnahme entschlossen und somit ihren persönlichen Beitrag in der weiteren Forschung zum Ovarialkarzinom geleistet haben. Auch allen Studienteams der Prüfzentren sowie den niedergelassenen Kollegen, welche in die fünf Jahre umfassende Nachsorge der Patientinnen engmaschig eingebunden waren, danke ich aufrichtig.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter und Erstbetreuerin Frau PD Dr. Barbara Mayer. Ihre Methodik in Form des Sphäroidmodells weckte während des Medizinstudiums mein großes Interesse, woraufhin sich ein absolut angenehmes Betreuungsverhältnis ergab. Für Ihre stetige Motivation, Ihr unermüdliches Streben danach, alles aus diesem Projekt so gut wie möglich herauszuarbeiten, Ihre Kreativität in der Ergebnisinterpretation und Ihre empathische Art über den gesamten Zeitraum meiner Promotion möchte ich Ihnen von Herzen danken. Meinen beiden weiteren Betreuern dieser Promotionsarbeit, Frau Prof. Dr. med. Nina Ditsch sowie Herrn Prof. Dr. Ulrich Mansmann, gilt ebenfalls mein aufrichtigster Dank. Ihre konstruktiven Anmerkungen im Rahmen von Projektmeetings waren stets aufschlussreich und leisteten ihren Beitrag im Entwicklungsprozess dieser Arbeit.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe um Frau PD Dr. Mayer, welche mannigfaltig am Gelingen dieser Studie beteiligt waren. Besonderer Dank gilt Karin von Dehn-Rotfelser sowie Maja Schorkowitz, welche mir neben anderen AG-Mitgliedern die experimentellen Daten aller Patientinnen der Spheroid-Studie freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben. Auch bei meinen Mitdoktoranden möchte ich mich von Herzen für die angenehme, kollegiale und unvergessliche Zusammenarbeit zu jedem Zeitpunkt unserer Projekte bedanken.

Abschließend möchte ich allen Beteiligten meines privaten Umfelds, welche mich auf verschiedene Weise auf dem Weg des Studiums der Humanmedizin sowie dieser Promotion unterstützt haben, aufrichtig danken. Dank unzähliger motivierender und warmherziger Worte riss mein Durchhaltevermögen trotz mancher Erfolgspausen während dieses Projekts nie ab. Besonderer Dank gilt hierbei meinen Eltern Irmgard und Georg, meinem Ehemann Christian, sowie Elisabeth und Hubert, auf deren bedingungslose Unterstützung und Zuspruch ich mich nicht nur in den vergangenen Jahren immer verlassen konnte. Auch all meinen langjährigen Freundinnen, welche ich zum Teil erst im Rahmen des Studiums kennen und schätzen lernte,

danke ich an dieser Stelle von Herzen für die Durchsicht dieser Dissertation sowie
ihr stets offenes Ohr.

Eidesstattliche Versicherung

Kusstatscher, Franziska Theresa (geb. Zehetmaier)

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prospektive Kohortenstudie zur Prädiktion des Effektes der medikamentösen Therapie am multizellulären Sphäroidmodell bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom

selbstständig 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 im Rahmen der Spheroid-Studie erhobenen Labordaten zum Sphäroidmodell des fünf Jahre umfassenden Rekrutierungszeitraums wurden mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Schwerpunktmäßig beschäftigte ich mich mit der Datenerhebung zur Nachsorge des Studien-internen Kontrollkollektivs sowie der ausführlichen Validierung und Analyse der bereits bestehenden klinischen und experimentellen Daten des Spheroid-Kollektivs neben weiterführender und detaillierterer Datenerhebung zum klinischen Verlauf dieser Patientinnen. Die statistische Herangehensweise zur Identifikation des schließlich in diesem Projekt untersuchten Grenzwerts im Spheroid-Kollektiv sowie die Klassifizierung des Wirkpotentials aller getesteten Zytostatika (-kombinationen) machte ebenfalls einen großen Anteil meiner Arbeit an der Spheroid-Studie aus.

Altenmarkt, 30.12.2024

Ort, Datum

Kusstatscher, Franziska Theresa

Unterschrift