

Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostische und prädiktive Marker für Langzeitüberleben bei
Ovarialkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Joanna Baum
aus Mannheim

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	3
1.1 In deutscher Sprache	3
1.2 In englischer Sprache	5
2. Manteltext.....	6
2.1 Einleitung	6
2.2 Material und Methodik.....	9
Patientenkollektiv	9
Datendokumentation	10
Histopathologische Begutachtung und Immunhistochemie	10
Statistische Analyse.....	11
2.3 Ergebnis.....	12
Klinisch- operative Faktoren	12
Immunologische Faktoren.....	14
Angiogenetische Faktoren.....	16
2.4 Diskussion	17
2.5 Literaturverzeichnis.....	21
3. Eidesstattliche Versicherung	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	27
5. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	29
6. Lebenslauf	59
7. Publikationsliste	60
7.1 Original- und Übersichtsarbeiten	60
7.2 Buchkapitel.....	61
8. Danksagung.....	62

1. Abstrakt

1.1 In deutscher Sprache

Einleitung: Langzeitüberlebende mit Ovarialkarzinom rücken immer weiter in den Fokus der Forschung mit der Intention, aus ihren besonderen Eigenschaften neue Erkenntnisse für alle Ovarialkarzinompatientinnen zu gewinnen. Die drei nachfolgenden Studien haben das Ziel, prädiktive Faktoren für das Langzeitüberleben bei high- grade serösem Ovarialkarzinom (HGSOC) zu eruieren. Die erste Studie beinhaltet eine Analyse der klinischen und operativen Faktoren. Die zweite und dritte Studie analysieren molekular- pathologische Aspekte.

Methodik: Die Langzeitüberlebenden wurden aus europäischen Zentren und die Kontrollgruppe aus der "Tumorbank Ovarian Cancer" der Charité Berlin rekrutiert. In der ersten Studie wurden die Kohorten mittels propensity score matching (PSM) und in der dritten Studie mit Hilfe des 1:1 Matchings angeglichen. Die Expressionen der immunologischen und angiogenetischen Faktoren wurden mittels Immunhistochemie bestimmt.

Ergebnisse: Für die erste Studie wurden 131 Langzeitüberlebende und 145 Patientinnen für die Kontrollgruppe rekrutiert. Nach PSM und multivariater Analyse war die Platinsensitivität ein begünstigender Faktor ($p=0,002$), während Aszites ($p=0,021$) und ein Rezidiv ($p<0,001$) als nachteilige Faktoren für das Langzeitüberleben eingestuft wurden. Signifikant mehr Langzeitüberlebende hatten eine Breast Cancer Gene (BRCA)1- als BRCA2- Mutation (37,5% vs. 9,4%, $p=0,016$). Die Subanalyse ergab, dass Langzeitüberlebende seltener einen Oberbauchbefall aufwiesen ($p=0,024$). Die Komplexität der Operation und die einzelnen Operationstechniken ähnelten sich in beiden Kohorten.

In der zweiten Studie wurden Gewebeproben von 83 Langzeitüberlebenden mit 77 Kontrollgruppenpatientinnen verglichen. LTS wiesen signifikant höhere Dichten an CD3+ und CD8+ tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) auf und waren häufiger positiv in Bezug auf den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)2 ($p=0,004$, $p=0,025$, $p=0,048$). Bis zu 20% der Langzeitüberlebenden hatten erniedrige TILs- oder MHC- Expressionen. TILs und MHC des Primärtumorgewebes hatten nach fünf Jahren keine prognostische Bedeutung mehr für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben (PFS) der Langzeitüberlebenden.

In der dritten Studie wurde Tumorgewebe von 62 Langzeitüberlebenden mit 62 Kontrollpatientinnen verglichen. Es zeigte sich eine signifikant höhere vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktorrezeptor (VEGFR)2- Expression bei den Langzeitüberlebenden ($p=0,005$). Am häufigsten wurde eine hohe VEGFR2- Expression bei Patientinnen mit einem PFS>10 Jahren vorgefunden ($p=0,001$). Hingegen konnte eine Assoziation zwischen der vaskulären

endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGFA)- Expression und einem 5- Jahres- PFS nicht nachgewiesen werden ($p=0,075$).

Schlussfolgerung: Langzeitüberlebende mit HGSOE weisen eine erhöhte Rate an TILs und Antigenpräsentationskapazität auf. Platinsensitivität und eine hohe VEGFR2- Expression sind begünstigende prognostische Faktoren. Hingegen sprechen ein Oberbauchbefall, Aszites und Rezidiv gegen ein Langzeitüberleben. Da sich die Faktoren gegenseitig beeinflussen ist davon auszugehen, dass nicht einzelne Faktoren entscheidend sind, sondern erst das Zusammenspiel bestimmter Faktoren das Langzeitüberleben ermöglicht.

1.2 In englischer Sprache

Introduction: Long-term survivors (LTS) of ovarian cancer are in the interest of current research as gained knowledge can be beneficial for average ovarian cancer patients. Aim of the following studies was to determine further predictive factors for long-term survival of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). The first study contains clinical and surgical factors. The second and third study analyze molecular-pathologic aspects.

Methods: LTS were recruited from European centers and the control group (CG) was derived from the "Tumorbank Ovarian Cancer" of the Charité Berlin. In the first study both cohorts were matched by propensity score matching (PSM) and in the third study by 1:1 matching. Immunohistochemistry was used to assess the expression of immunological and angiogenic factors.

Results: For the first study, 131 LTS and 145 CG patients were recruited. After PSM and multivariate adjustment, platinum sensitivity was a favorable factor ($p=0.002$) while ascites ($p=0.021$) and recurrence ($p<0.001$) constituted detrimental factors for long-term survival. Significantly more LTS tested positive for mutation of Breast Cancer Gene (BRCA)1 than BRCA2 (37.5% vs. 9.4%, $p=0.016$). Intraoperatively, LTS had less tumor involvement of the upper abdomen ($p=0.024$). Complexity of surgery and surgical techniques were similar in both cohorts.

In the second study, tumor tissue of 83 LTS was analyzed and compared to 77 controls. The tissue of LTS showed a significantly higher density of CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and was more often positive for major histocompatibility complex (MHC) 2 ($p=0.004$, $p=0.025$, $p=0.048$). However, up to 20% of the LTS had only a low level of TILs or MHC expression. After five years, TILs and MHC of the primary tumor tissue had no impact on overall survival and progression-free survival of LTS anymore.

In the third study, tumor tissue of the 62 LTS was compared to 62 controls. LTS had a significantly higher expression of the vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) ($p=0.005$), which was found most frequently in patients with PFS>10 years ($p=0.001$). The vascular endothelial growth factor A (VEGFA) was not associated with a 5-year PFS ($p=0.075$).

Conclusion: LTS with HGSOC have a higher level of TILs and MHC2. Platinum sensitivity and a high VEGFR2 expression constitute favorable prognostic factors for long-term survival. Tumor dissemination to the upper abdomen, ascites and recurrence are detrimental factors. Based on clinical estimation, long-term survival can be only achieved through a combination of clinical, surgical and molecular factors.

2. Manteltext

2.1 Einleitung

Mit 295.414 Neudiagnosen im Jahr 2018 liegt das Ovarialkarzinom weltweit auf Rang acht der häufigsten Krebsarten bei Frauen (1). Gleichzeitig verursacht es die meisten Todesfälle unter den gynäkologischen Tumoren (2). Das high- grade seröse Ovarialkarzinom (HGSOC) stellt dabei den häufigsten histologischen Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms dar und ist mit einem Anteil von 70% für die meisten Todesfälle verantwortlich (3). Trotz stetiger Verbesserung der Therapien erfährt ein Großteil der Patientinnen ein Rezidiv und entwickelt im Verlauf eine Resistenz gegen die Platintherapie (4). Nur 32% der Patientinnen mit fortgeschrittenem HGSOC überleben mehr als fünf und 16% mehr als zehn Jahre (5, 6). Diese besondere Gruppe der Langzeitüberlebenden (long term survivors, LTS) rückt immer mehr in den Fokus der Forschung. Bis jetzt gibt es noch keine einheitliche Definition des Begriffes "Langzeitüberleben", sodass unterschiedliche Kriterien und Zeitangaben für die Begriffsbestimmung verwendet werden. Als Kriterien werden das relative Überleben, das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) oder das Gesamtüberleben (overall survival, OS) herangezogen (6-8). Die festgelegten Zeiträume reichen dabei von fünf bis über zehn Jahre (6-8). In der aktuellen Literatur haben sich bereits klinische Faktoren etabliert, welche das Langzeitüberleben bei Ovarialkarzinom begünstigen. Cress et al. führte eine Auswertung des California Cancer Registers durch, wobei von 11.541 an Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen 3.582 länger als zehn Jahre überlebten (6). Dabei wurde bestätigt, dass LTS deutlich jünger sind sowie ein niedrigeres Grading und FIGO-Stadium aufwiesen (6). Weiterhin waren vorwiegend muzinöse, endometroide und klarzellige Subtypen unter den LTS vertreten (6). Überraschenderweise hatten jedoch ein Drittel der LTS eine seröse Histologie im FIGO- Stadium III oder IV (6). Weitere prognostische Faktoren wurden von Dao et al. anhand von 203 LTS mit HGSOC untersucht (9). Dabei konnte gezeigt werden, dass die optimale Zytoreduktion <1cm und Platinsensitivität begünstigende Faktoren für das Langzeitüberleben darstellen (9). Obwohl die genannten Faktoren für ein Langzeitüberleben sprachen, gab es auch hier LTS mit davon abweichenden Merkmalen. So erhielten 14% der LTS eine suboptimale Zytoreduktion, 11% wiesen ein platinfreies Intervall von unter 12 Monaten auf und 53% der Patientinnen erlitten ein Rezidiv (9). Hamilton et al. extrahierte Patientendaten von 195 LTS aus 3010 Patientinnen der GOG-182 Studie und untersuchte neben den klinischen auch operative Merkmale (10). Zwar waren in der univariaten Analyse ein niedrigerer Oberbauchbefall und eine weniger komplexe Operation

prädiktiv für ein Langzeitüberleben (10). Jedoch erbrachte die multivariate Analyse, dass nur das niedrige Tumorstadium, die komplette Tumoresektion, ein niedriges präoperatives CA125 und Abwesenheit von Aszites unabhängige prädiktive Faktoren für das Langzeitüberleben sind (10).

Neben den klinisch- pathologischen Charakteristika wird für das Erreichen eines Langzeitüberlebens der Einfluss von immunologischen Faktoren, insbesondere tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs), diskutiert. Als TILs werden weiße Blutkörperchen bezeichnet, welche im Epithel des Tumors oder Stroma lokalisiert sind (11). Wird Tumorgewebe vom Immunsystem erkannt, kommt es zur Ausschüttung inflammatorischer Signale und Anlockung antigenpräsentierender Zellen (11). Daraufhin erfolgt eine Antigenpräsentation an T- Zellen, welche durch die Ausschüttung von Zytokinen eine lokale Immunantwort hervorrufen und Tumorzellen zerstören (11). In der Literatur wurde zwar der positiver Einfluss von TILs auf das OS mehrfach bestätigt (12). Jedoch gibt es nur vereinzelt Informationen über den Einfluss von TILs auf das Langzeitüberleben. Bösmüller et al. untersuchte 135 Patientinnen mit fortgeschrittenem HGSOE und stellte fest, dass die Kombination aus CD103+ und CD3+ für ein Langzeitüberleben spricht (13). Bei einer hohen Expression beider Faktoren betrug das fünfjährige OS 90%, bei einer niedrigen Expression hingegen 0% (13). Der positive Effekt war bei Patientinnen mit optimaler Resektionsrate und Platinsensitivität am höchsten (13). Garsed et al. untersuchte 96 HGSOE Patientinnen mit einem außergewöhnlichen Überleben, wobei anteilig LTS mit einem OS von mehr als zehn Jahren enthalten waren (14). Dabei wiesen Patientinnen der Kohorten PFS>36 Monate und OS>10 Jahre eine signifikant erhöhte Anzahl an CD8+ TILs auf (14). Bei beiden Kohorten konnte weiterhin signifikant häufiger eine Veränderung des molekularen Phänotyps nachgewiesen werden, indem gleichzeitig eine Homologe Rekombinations- Defizienz (HRD) und Funktionsverlustmutation im Retinoblastomgen 1 (RB1) vorlag (14). Dies zeigt, dass zusätzlich molekulare Merkmale eine essentielle Rolle für das Langzeitüberleben spielen. Auch Yang et al. wies in einer Analyse von 20 LTS (OS>10 Jahre) und 21 "short term survivors" (STS, OS<2 Jahre) auf essentielle Unterschiede in der molekularen Struktur hin (15). So hatten LTS eine signifikant höhere somatische Tumormutationslast und häufiger eine biallele BRCA1/2- Inaktivierung als die STS (15). Es gibt somit zwar Hinweise, dass das Vorliegen von TILs für ein Langzeitüberleben spricht. Eine endgültige Aussage ist jedoch nicht möglich, da es sich nur um vereinzelte Studien handelt.

Als weiterer Faktor für die Beeinflussung des Langzeitüberlebens wird der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)- Signalweg diskutiert (16). Dabei interagieren fünf

Glykoproteine als VEGF- Liganden (VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, PGF) mit drei verschiedenen Tyrosinkinase- VEGF- Rezeptoren (R1, R2, R3), was u.a. zur Migration, Proliferation und Überleben von Endothelzellen führt (16). In der Literatur gibt es widersprüchliche Einschätzungen zum Einfluss der Angiogenese auf das Überleben. Einige Studien stufen das VEGF- System als proonkogen ein. So zeigte Wimberger et al. in einer immunhistochemischen Auswertung von 73 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, dass eine VEGFR1 Positivität mit einer erhöhten Rezidivrate und einem erniedrigten PFS einherging (17). Dabei wurde weiterhin ein Zusammenhang zwischen erhöhter VEGF- Rezeptorpositivität und Tumorrest festgestellt (17). VEGFR2 hatte dagegen keine Bedeutung für die Überlebensprognose (17). Nishida et al. zeigte in einer immunhistochemischen Analyse von 80 Ovarialkarzinompatientinnen, dass VEGFC und VEGFR2 im Zusammenhang mit einer peritonealen und lymphogenen Metastasierung mit daraus resultierendem erniedrigtem 5- Jahres Überleben stehen (18). Patientinnen mit einer hohen Expression an VEGFA tendierten hingegen zu einem höheren PFS und 5- Jahresüberleben in der multivariaten Analyse (18). Eine Verbesserung des Überlebens durch VEGFA- Positivität wurde auch von Engels et al. bestätigt (19). In der immunohistochemischen Auswertung von 118 Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom traf dies jedoch nur für Patientinnen zu, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden (19). Auch dem VEGFR2 wird ein antiangiogenetischer und tumorhemmender Effekt zugesprochen (20). Das fand Sallinen et al. im Vergleich von Serumproben von 132 Patientinnen mit Ovarialkarzinom gegen 32 Patientinnen ohne Ovarialkarzinom heraus (20). Dabei wiesen Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen niedrigeren VEGFR2- Spiegel auf als die gesunden Patientinnen, wobei ein hoher VEGFR2- Spiegel das PFS und OS signifikant verlängerte (20). Da die meisten Studien auf ein Follow- up von drei Jahren limitiert waren, ist eine endgültige Aussage zum Einfluss von VEGF auf das Langzeitüberleben nicht möglich.

Ziel der nachfolgenden drei Studien ist es, weitere Faktoren zu eruieren, die das Langzeitüberleben bei Ovarialkarzinom prognostizieren können. Anhand von prognostischen Faktoren könnten so Patientinnen von Anfang an in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppen eingeteilt werden (10). Dies hätte zum Einen den Vorteil, dass Zielgruppen in klinischen Studien noch genauer definiert werden könnten. Dadurch könnte eine Biasreduktion durch Exklusion von Patientinnen mit außergewöhnlich guter Prognose vorgenommen und folglich der allgemeine Therapieeffekt besser eingeschätzt werden (10). Zum Anderen wäre dies ein wichtiger Schritt in Richtung personalisierter Medizin. So könnte eine Überbehandlung von Niedrigrisikopatientinnen durch initiale Therapieabschwächung reduziert werden, während

Hochrisikopatientinnen von Anfang an intensiver betreut und behandelt werden könnten. Dieses Vorgehen würde nicht nur Vorteile für die einzelne Patientin bringen, sondern auch eine Fokussierung der Ressourcen im ökonomischen, personellen und logistischen Sinne erlauben (10).

2.2 Material und Methodik

Patientenkollektiv

Die LTS wurden für alle drei Studien aus fünf europäischen Zentren ausgewählt: Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universitätsklinik Innsbruck (Österreich), Universitätsklinik Leuven (Belgien) und Universitätsklinik Iuliu Hațieganu Cluj Napoca (Rumänien). Für die erste Studie wurden zusätzlich LTS aus der Universitätsklinik Bern (Schweiz) und Universitätsklinik Sapienza Rom (Italien) rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem Langzeitüberleben bei HGSOE, Tuben- oder Peritonealkarzinom. Die Kontrollgruppe (KG) wurde ausschließlich aus dem Patientenkollektiv der Charité Universitätsmedizin Berlin generiert. Die Unterschiede hinsichtlich der Definitionen und Einschlusskriterien der drei Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
LTS Definition	OS > 8 Jahre aus 7 Zentren	PFS \geq 5 Jahre aus 5 Zentren	PFS \geq 5 Jahre Aus 5 Zentren
KG Definition	OS = 3 Monate- 5 Jahre aus Charité Berlin	PFS < 3 Jahre aus Charité Berlin	PFS = 6 Monate- 3 Jahre aus Charité Berlin
Einschlusskriterien	Alle FIGO- Stadien Daten aus Primärdiagnose	FIGO III-IV Gewebeproben aus Primär- oder Rezidivdiagnose	FIGO III-IV Gewebeproben aus Primärdiagnose Keine Antiangiogenese

Tabelle 1. Darstellung der unterschiedlichen Definitionen von LTS und KG sowie Einschlusskriterien der drei Studien.

Patientinnen mit Borderlinetumoren, low- grade Karzinomen oder anderen histologischen Subtypen wurden ausgeschlossen. Gleiches galt für Patientinnen mit einem ungenügenden Followup oder unzureichenden Gewebeproben.

Datendokumentation

Daten für die klinisch- pathologischen und operativen Parameter wurden aus den Patientenakten der jeweiligen Kliniken entnommen. Informationen über Patientinnen der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden aus der "Tumorbank Ovarian Cancer" (TOC) gewonnen (www.toc-network.de). Dabei handelt es sich um eine prospektiv geführte Datenbank, die sowohl demographische Daten als auch Daten über die intraoperative Tumorverteilung, angewandte operative Techniken, Pathohistologie, durchgeführte Therapien und Überlebensdaten erfasst. Dafür wird während und am Ende jeder Operation ein Interview mit dem Chirurgen durchgeführt, um die chirurgischen Maßnahmen und Parameter der Tumorverteilung im validierten und standardisierten Dokumentationssystem "Intraoperative Mapping of Ovarian Cancer" (IMO) festzuhalten. Ergänzend dazu wurden der Disease score (DS) und der Surgical complexity score (SCS) errechnet (21). Im Vorfeld wurde eine Genehmigung der jeweiligen Ethikkommission eingeholt (2004-0 00 034; 261/2015; EK200313; AN2015-0237 354/4.7; MML10222 (L); 39.1).

Histopathologische Begutachtung und Immunhistochemie

Für die Ermittlung der immunologischen und angiogenetischen prädiktiven Faktoren wurde eine histopathologische Zweitbegutachtung zur Bestätigung der Diagnose eines HGSOc gemäß aktueller World Health Organisation (WHO) Classification of Tumours of Female Reproductive Organs durchgeführt (22). Die morphologische Analyse beinhaltete die Beurteilung des Wachstumsmusters, des nuklearen Pleomorphismus, der Nekrosebildung und Desmoplasie (23).

Die Gewebsaufbereitung und -färbung für die Immunhistochemie erfolgte auf Tissue Microarrays. Für die Detektierung wurden tierische Antikörper verwendet. Für die anschließende Quantifizierung der TILs wurden jeweils fünf Tumorbereiche durch den VM Slide Explorer 2.2 aufgenommen (24). Danach wurden Ki- 67 und die Anzahl der TILs mit Hilfe der ROI Manager Software (CognitionMaster, VMscope, Berlin) ermittelt (24, 25). TILs wurden dabei als Dichte (TILs pro mm²) angegeben. Die MHC1/2- Expression wurde mit Hilfe des VM Slide Explorer und der VM TMA Evaluator Software (VMscope) bestimmt. Die erhaltenen Informationen über Intensität und Anteil der gefärbten Tumorzellen wurden im Immunreaktiven Score (IRS) zusammengefasst (26). Die immunhistochemische Expression von VEGFA und VEGFR2 wurde von zwei unabhängigen Pathologen untersucht, wobei ihnen die klinischen Daten und das Outcome der Patientinnen nicht bekannt waren. Auch hier wurde für die Quantifizierung der IRS benutzt. Dabei wurde ein IRS von 0-6 als "niedrige Expression" und 7-12 als "hohe Expression" gewertet.

Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der ersten Studie wurde "The R project for Statistical Computing" (Version 3.0.1, R- Pakete: Gmisc, Hmisc, tableone, MatchIt) verwendet. Die Auswertung der immunologischen und angiogenetischen Faktoren wurde mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY, USA) und GraphPAD Prism Version 5 durchgeführt.

In zwei Studien wurden die Kohorten in den wesentlichen Merkmalen angeglichen, um die Bias zu reduzieren. Für die Ermittlung der angiogenetischen Prognosefaktoren erfolgte ein 1:1 Matching hinsichtlich Alter, mit der Spanne älter oder jünger als 5 Jahre, und Tumorrest, mit den Kategorien kein Tumorrest vs. Tumorrest. Für die Ermittlung der klinisch-pathologischen und operativen Faktoren wurde ein propensity score matching (PSM) hinsichtlich Alter, FIGO- Stadium und Tumorrest durchgeführt. Dafür wurde zunächst für jede Patientin der propensity score mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Anschließend wurde jeder LTS die KG- Patientin mit dem ähnlichsten propensity score zugeordnet. Als maximale Abweichung wurde 0,2 der logarithmischen Standardabweichung akzeptiert. Anschließend folgten zwei Analysen. Zuerst wurden innerhalb der multizentrischen Kohorte die klinisch- pathologischen und chirurgischen Faktoren analysiert. Danach erfolgte eine Subanalyse, welche ausschließlich Patientinnen der Charité Universitätsmedizin Berlin umfasste. Diese fokussierte sich auf die intraoperative Tumorverteilung und chirurgischen Techniken, da dazu umfassende, prospektive Daten aus der TOC- Datenbank zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse für kategorielle Variablen wurden als Häufigkeiten in Prozent und für kontinuierliche Variablen als Median und Quartilen (von 25% und 75%) oder Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Abhängigkeiten wurden mit Hilfe des Mann- Whitney- U Tests, des Chi- Quadrat- Tests oder des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Für die Korrelation zwischen den Expressionen von VEGFA und VEGFR2 wurde der Spearman`sche Rangkorrelationskoeffizient gebildet. Es erfolgte eine multivariable logistische Regression zur Evaluierung unabhängiger prognostischer Faktoren in Studie eins und drei. Die Überlebensanalyse der zweiten Studie wurde mit Hilfe der Kaplan- Meier Methode durchgeführt. P- Werte von $<0,05$ wurden als signifikant gewertet.

2.3 Ergebnis

Klinisch- operative Faktoren

In die multizentrische Analyse wurden 131 LTS und 145 KG- Patientinnen eingeschlossen (siehe Tabelle 2) (27). Die LTS waren bei Erstdiagnose tendenziell jünger ($p=0,058$). Sie wiesen signifikant niedrigere FIGO- Stadien ($p<0,001$) und häufiger eine komplette makroskopische Tumorresektion auf ($p<0,001$). Diese drei Hauptunterschiede wurden durch das PSM aufgehoben. Nach dem PSM blieben 95 Patientinnen in den jeweiligen Kohorten bestehen. Eine BRCA- Analyse an 43 LTS ergab mehr BRCA1- als BRCA2- Mutationen (12 (35,3%) vs. 4 (11,8%), $p=0,043$). Dieses Verhältnis blieb auch nach dem PSM bestehen (12 (37,5%) BRCA1m vs. 3 (9,4%) BRCA2m, $p=0,016$). Präoperativ konnten keine Unterschiede im Tumormarker CA125 festgestellt werden (vor PSM: $p=0,109$; nach PSM: $p=0,238$). Jedoch fiel häufiger bei den Patientinnen der KG Aszites von über 500ml auf (vor PSM: $p<0,001$; nach PSM: $p=0,001$). LTS waren sowohl vor als auch nach PSM häufiger platinsensibel ($p<0,001$) und wiesen eine niedrigere Rezidivrate auf ($p<0,001$). Bezüglich der operativen Daten zeigte sich zwar vor PSM eine deutlich längere Operationsdauer in der KG ($p=0,001$). Nach dem PSM ähnelte sich jedoch die Operationsdauer in beiden Kohorten ($p=0,100$). Die Standardeingriffe der Adnektomie, Lymphadenektomie und Omentektomie wurden in beiden Gruppen gleichhäufig durchgeführt. Lediglich die Darmresektion kam signifikant häufiger in der KG zum Einsatz (vor PSM: $p<0,001$; nach PSM: $p=0,002$). Nach multivariabler Analyse konnte jedoch keine Assoziation mehr zwischen einer Darmresektion und dem Langzeitüberleben nachgewiesen werden ($p=0,296$). Als unabhängiger, begünstigender prädiktiver Faktor für das Langzeitüberleben etablierte sich in der multivariablen Analyse die Platinsensitivität ($p=0,002$; Odds Ratio (OR) 6,15 [95%-Konfidenzintervall (KI) 2,06-23,08]), während Aszites zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (>500 ml: $p=0,021$; OR 0,31 [KI 0,11-0,83]) und das Auftreten eines Rezidivs ($p<0,001$; OR 0,12 [KI 0,05-0,27]) nachteilige prognostische Faktoren darstellten.

In der unizentrischen Subanalyse wurden die intraoperative Tumorverteilung und weitere OP-Techniken bei 69 LTS und 145 KG- Patientinnen der Charité vor dem PSM und jeweils 48 Patientinnen nach dem PSM untersucht. Dabei zeigte sich vor dem PSM ein deutlich häufigerer Tumorbefall des Mittel- (Level II IMO) und Oberbauches (Level III IMO) in der KG ($p<0,001$), was sich in einem erhöhten DS und SCS widerspiegelte. Auch die einzelnen Organe, insbesondere das Zwerchfell ($p<0,001$), Omentum ($p<0,001$), Bursa Omentalis ($p=0,009$), Mesenterium ($p<0,001$) und der Darm ($p<0,001$) waren in der KG häufiger befallen. Nach dem PSM wurde lediglich ein häufigerer Tumorbefall des Oberbauches in der

KG beobachtet ($p=0,024$) und es gab keine Unterschiede mehr im DS, SCS und Tumorbefall der einzelnen Organe.

Parameter	Vor PSM			Nach PSM		
	KG (n = 145)	LTS (n = 131)	P- Wert	KG (n = 95)	LTS (n = 95)	P- Wert
Alter (Jahre)	61 (50; 65)	55 (50; 63)	0,058	59 (50; 66)	55 (50; 63)	0,235
Zentren			<0,001			<0,001
Berlin n (%)	145 (100)	69 (52,7)		95 (100)	44 (46,3)	
Bern, n (%)	0 (0)	14 (10,7)		0 (0)	9 (9,5)	
Hamburg n (%)	0 (0)	11 (8,4)		0 (0)	10 (10,5)	
Innsbruck, n (%)	0 (0)	9 (6,9)		0 (0)	9 (9,5)	
Leuven, n (%)	0 (0)	13 (9,9)		0 (0)	13 (13,7)	
Cluj Napoca, n (%)	0 (0)	10 (7,6)		0 (0)	7 (7,4)	
Rom, n (%)	0 (0)	5 (3,8)		0 (0)	3 (3,2)	
Diagnose			0,002			0,198
Ovarialkarzinom, n (%)	126 (86,9)	128 (97,7)		86 (90,5)	92 (96,8)	
Tubenkarzinom, n (%)	4 (2,8)	1 (0,8)		2 (2,1)	1 (1,1)	
Peritonealkarzinom, n (%)	15 (10,3)	2 (1,5)		7 (7,4)	2 (2,1)	
CA-125 präoperativ (U/ml)	518 (140; 1848) ¹³	327 (93; 1293) ¹⁶	0,109	377 (99; 1003) ⁸	541 (146; 1549) ¹¹	0,238
FIGO- Stadium			<0,001			1,000
Stadium Ia, n (%)	1 (0,7)	6 (4,6)		1 (1,1)	1 (1,1)	
Stadium Ib, n (%)	0 (0)	2 (1,5)		0 (0)	0 (0)	
Stadium Ic, n (%)	2 (1,4)	16 (12,2)		2 (2,1)	2 (2,1)	
Stadium IIa, n (%)	2 (1,4)	2 (1,5)		2 (2,1)	2 (2,1)	
Stadium IIb, n (%)	1 (0,7)	5 (3,8)		1 (1,1)	1 (1,1)	
Stadium IIc, n (%)	0 (0)	7 (5,3)		0 (0)	0 (0)	
Stadium IIIa, n (%)	5 (3,4)	2 (1,5)		2 (2,1)	2 (2,1)	
Stadium IIIb, n (%)	7 (4,8)	10 (7,6)		7 (7,4)	6 (6,3)	
Stadium IIIc, n (%)	107 (73,8)	71 (54,2)		71 (74,7)	71 (74,7)	
Stadium IV, n (%)	20 (13,8)	10 (7,6)		9 (9,5)	10 (10,5)	
Maligner Aszites			<0,001			0,001
kein, n (%)	25 (17,2)	62 (47,7)		19 (20,0)	42 (44,7)	
<500ml, n (%)	60 (41,4)	47 (36,2)		41 (43,6)	32 (34,4)	
>500ml, n (%)	60 (41,4)	21 (16,2)		35 (36,8)	20 (21,3)	
Intervalloperation , n (%)	15 (10,3)	11 (8,4)	0,681	12 (12,6)	11 (11,6)	1,000
Dauer der Operation (Minuten)	285 (205; 336) ⁴	239 (150; 292) ³⁵	0,004	283 (211; 332) ¹	240 (192; 311) ²⁹	0,100
Operative Maßnahmen						
Hysterektomie, n (%)	108 (74,5)	114 (87,0)	0,010	69 (72,6)	85 (89,5)	0,005
Bilaterael Adenektomie, n (%)	132 (91,0)	118 (90,1)	0,838	85 (89,5)	89 (93,7)	0,434
Omentektomie, n (%)	136 (93,8)	128 (98,5) ¹	0,064	89 (93,7)	92 (97,9) ¹	0,279
Pelvine Lymphonodektomie, n (%)	105 (72,4)	103 (78,6)	0,264	75 (78,9)	72 (75,8)	0,729
Paraaortale Lymphonodektomie, n (%)	106 (73,1)	100 (76,3)	0,581	75 (78,9)	72 (75,8)	0,729
Appendektomie, n (%)	80 (55,2)	57 (45,6) ⁶	0,143	51 (53,7)	34 (37,4) ⁴	0,028
Darmresektion, n (%)	72 (49,7)	26 (20,8) ⁶	<0,001	49 (51,6)	26 (28,6) ⁴	0,002
Komplette Tumorresektion , n (%)	80 (55,2)	106 (80,9)	<0,001	70 (73,7)	71 (74,7)	1,000
Neoadjuvante Chemotherapie , n (%)	15 (10,3)	11 (8,4)	0,681	12 (12,6)	11 (11,6)	1,000
Adjuvante Chemotherapie			<0,001			<0,001
Keine Chemotherapie, n (%)	3 (2,1)	2 (1,5)		2 (2,1)	0 (0)	
Carboplatin/ Paclitaxel, n (%)	128 (88,3)	92 (70,2)		86 (90,5)	70 (73,7)	
Andere platinhaltige Chemotherapie, n (%)	8 (5,5)	30 (22,9)		5 (5,3)	22 (23,2)	
Carboplatin/Cisplatin mono, n (%)	5 (3,4)	7 (5,3)		2 (2,1)	3 (3,2)	
Paclitaxel mono, n (%)	1 (0,7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Platinsensitivität			<0,001			<0,001
Keine Chemotherapie, n (%)	3 (2,1)	2 (1,5)		2 (2,1)	0 (0)	
Platinsensibel, n (%)	91 (62,8)	125 (95,4)		62 (65,3)	91 (95,8)	
Platinresistent, n (%)	50 (34,5)	4 (3,1)		30 (31,6)	4 (4,2)	
Andere Chemotherapie, n (%)	1 (0,7)	0 (0)		1 (1,1)	0 (0)	
Rezidiv , n (%)	120 (83,3) ¹	37 (28,2)	<0,001	80 (85,1) ¹	31 (32,6)	<0,001

Tabelle 2. Charakteristika der Patientinnen der multizentrischen Analyse (27)

Immunologische Faktoren

Für die Auswertung der immunologischen Faktoren erfüllten 117 von 151 Tumorgewebebeobachten der LTS die morphologischen Kriterien für HGSOE der WHO (28). Davon wurden wiederum nach Prüfung der klinischen Kriterien 83 LTS endgültig eingeschlossen. In die KG wurden 77 Patientinnen rekrutiert. Die Kohorten ähnelten sich in den klinischen Kriterien hinsichtlich Alter (<60 Jahre 55,4% der LTS vs. 64,5% der KG, $p=0,261$), FIGO Stadium (FIGO IV 9,6% der LTS vs. 13,2% der KG), $p=0,227$), Aszitesmenge (>500ml 28,6% der LTS vs. 36,8% der KG, $p=0,556$) und Lymphknotenbefall ($pN0$ 24,1% der LTS vs. 32,9% der KG, $p=0,162$). Eine makroskopische Tumorfreiheit wurde tendenziell häufiger bei den LTS erreicht (80,8% vs. 66,7%, $p=0,080$). In der morphologischen Analyse gab es bezüglich des Wachstumsmusters (klassisch: 66,3% der LTS vs. 72,4% der KG, $p=0,492$), nuklearer Pleomorphismus (stark: 36,1% der LTS vs. 26,3% der KG, $p=0,232$), Nekrosebildung (ausgeprägt: 24,7% der LTS vs. 22,4% der KG, $p=0,849$) und Desmoplasie (ausgeprägt: 70,1% der LTS vs. 77,6% der KG, $p=0,258$) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten. Gleiches galt für den Ki67- Index (Median von 39,8% bei LTS vs. 38,0% bei KG, $p=0,910$).

Eine Quantifizierung der CD3+, CD4+ und CD8+ TILs war im Tumorgewebe von 76, 75 und 75 LTS und 71, 56 und 56 KG- Patientinnen möglich. LTS wiesen dabei im Gegensatz zu der KG eine signifikant höhere Dichte an CD3+ und CD8+ TILs auf (Median= 237 vs. 92 für CD3+, $p<0,0001$; Median= 967 vs. 112 für CD8+, $p=0,025$). Gleichzeitig fiel jedoch auf, dass ein nicht unerheblicher Anteil der LTS entweder einen geringen oder gar keinen CD3+ oder CD8+ Anteil exprimierten. So hatten 11 LTS (14,4%) eine geringe Menge an CD3+ TILs und 15 LTS (20%) nur wenige CD8+ TILs. Bei den CD4+ TILs war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten zu erkennen (Median= 24 bei LTS vs. 17 bei KG, $p=0,754$). Informationen zu MHC1 und MHC2 waren in 77 und 75 LTS sowie 75 und 74 KG- Patientinnen verfügbar. Es gab keinen Unterschied in der MHC1- Expression zwischen beiden Kohorten. Hingegen zeigte sich in der MHC2- Expression ein signifikanter Unterschied, indem sie bei den LTS häufiger positiv ($n= 48$; 64%) und in der KG häufiger negativ war ($n= 39$; 52,7%; $p=0,048$). Jedoch befanden sich darunter auch LTS, welche in den Gewebeproben nur eine niedrige MHC1- ($n= 26$; 26%) oder MHC2- Expression aufwiesen ($n= 27$; 36%).

In der Überlebensanalyse hatten die TILs- Dichte und MHC- Expression keinen Einfluss auf das OS und PFS über fünf Jahre und daher keine prognostische Signifikanz für das Langzeitüberleben. Anders verhielt es sich für das Kurzzeitüberleben. In der KG stellten TILs

und MHC2 prognostische Marker für das OS dar (siehe Abb. 1) während CD8+ TILs ($p=0.001$) und MHC2 ($p=0.010$) Einfluss auf das PFS hatten.

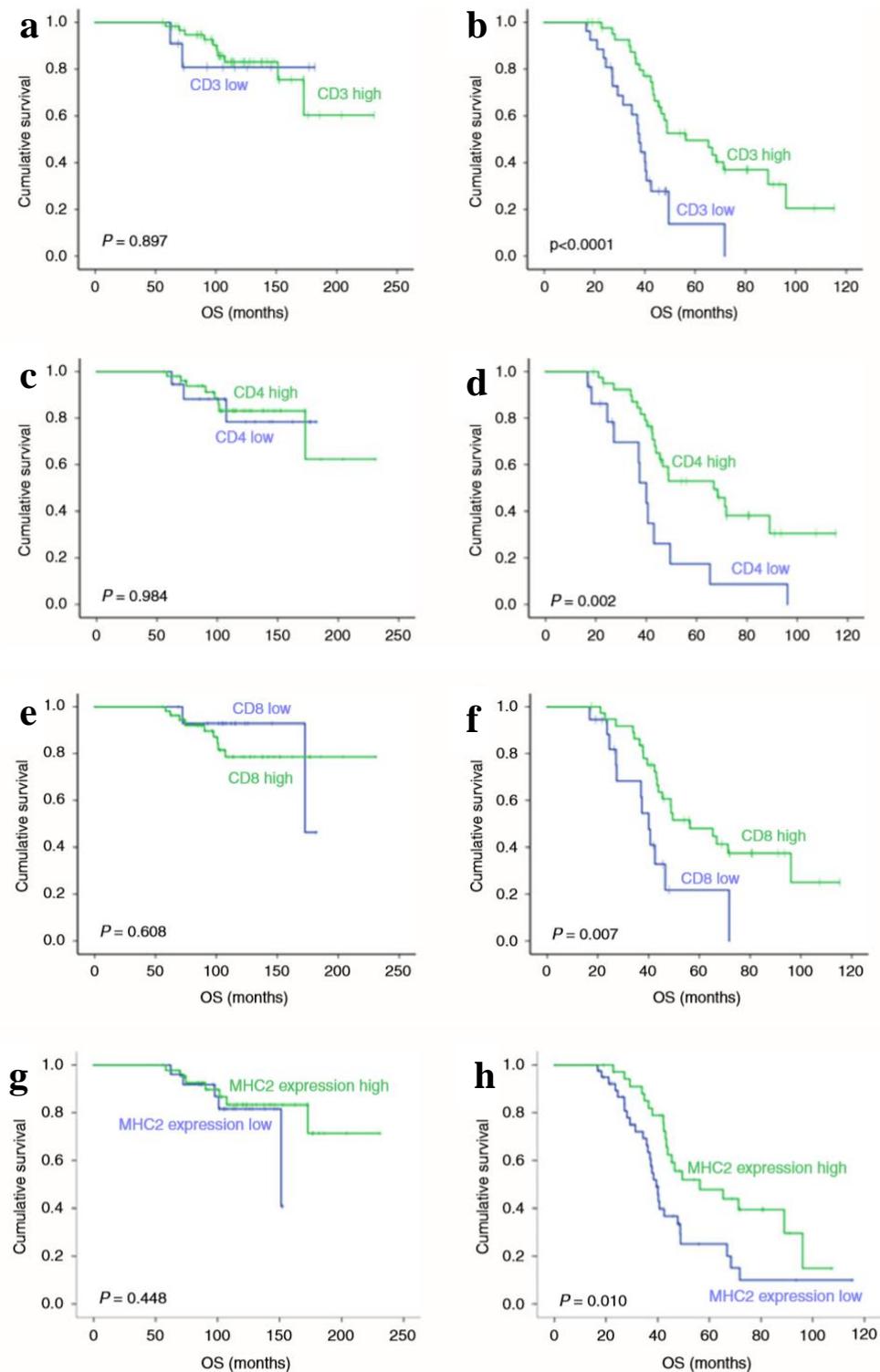


Abbildung 1. Darstellung immunologischer Faktoren, welche einen Einfluss auf das OS der KG (b, d, f, h) haben. Das OS der LTS (a, c, e, g) wird durch diese nicht beeinflusst (28)

Angiogenetische Faktoren

Die immunhistochemische Färbung zeigte, dass die VEGFA- und VEGFR2- Proteine im Zytoplasma der Tumorzellen lokalisiert waren (siehe Abb. 2) (29). Eine hohe Expression von VEGFA wurde zwar tendenziell häufiger im Tumorgewebe der LTS als der KG gesehen (79% vs. 64,5%, $p=0,073$). Signifikant war der Unterschied jedoch nur beim VEGFR2 mit einer hohen Expression in 77,4% der LTS und 51,6% der KG ($p=0,001$). Eine gleichzeitig aufgetretene hohe Expression von VEGFA und VEGFR2 wurde häufiger in der LTS Kohorte beobachtet (62,9% vs. 42,0%, $p=0,003$). Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen VEGFA und VEGFR2 festgestellt werden ($p<0,001$). Nach Anpassung an FIGO-Stadium und VEGFA- Expression in der multivariaten Analyse, blieb der Unterschied in der VEGFR2- Expression zwischen den Kohorten weiterhin signifikant ($p=0,005$).

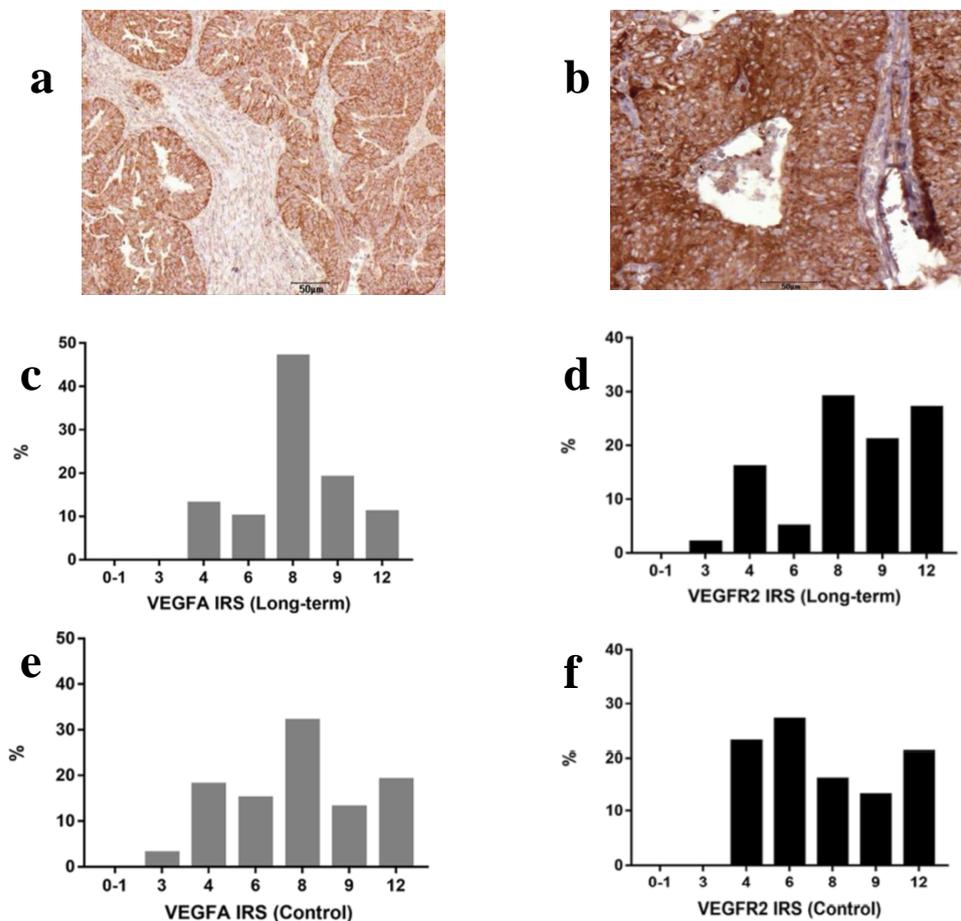


Abbildung 2. Immunhistochemischer Nachweis einer starken Expression von VEGFA (a) und VEGFR2 (b) in den Tumorzellen mit schwacher Färbung der Stromazellen; IRS- Verteilung der VEGFA- (c, e) und VEGFR2- Expression (d, f) bei LTS und der KG (30)

Es folgten zwei Subanalysen zur Bewertung des Einflusses der angiogenetischen Faktoren in Abhängigkeit zum Tumorrest und PFS. Unter den Patientinnen ohne Tumorrest war eine hohe VEGFR2- Expression signifikant häufiger bei den LTS als in der KG zu beobachten (75% vs. 54,2%, $p=0,033$). Dieser Unterschied zeigte sich noch deutlicher innerhalb der Patientenkohorte mit Tumorrest (85,7% vs. 28,6%, $p=0,006$). Eine ähnliche Tendenz zeichnete sich für die VEGFA- Expression ab. Auch hier hatten LTS öfter eine hohe VEGFA- Expression, sowohl in der Patientengruppe ohne Tumorrest (79,2% vs. 66,7%, $p=0,168$) als auch mit Tumorrest (78,6% vs. 57,1%, $p=0,221$). Während bei der VEGFR2- Expression die Unterschiede signifikant waren, konnte eine Signifikanz für die VEGFA- Expression nicht nachgewiesen werden. Für die Verteilung von VEGFA und VEGFR2 in Abhängigkeit vom PFS wurden die Patientinnen in vier Subgruppen unterteilt: PFS>10 Jahre ($n=23$), PFS=5-10 Jahre ($n=39$), PFS=1-3 Jahre ($n=40$) und PFS=6-12 Monate ($n=22$). Die VEGFA- Expression zeigte keine Assoziation mit dem PFS, da der mediane IRS aller Subgruppen 8 betrug ($p=0,298$; siehe Abb. 2). Deutliche Unterschiede im IRS konnten hingegen für die VEGFR2- Expression dargestellt werden. Dabei stieg dessen Expression mit der PFS- Dauer an. So war der IRS für Patientinnen mit einem PFS>10 Jahre am höchsten (Median IRS=9, hohe VEGFR2- Expression in 91,3%) während er bei Patientinnen mit einem PFS von 1-3 Jahren den niedrigsten Stand aufwies (medianer IRS=6, hohe VEGFR2- Expression bei 48,5%). Innerhalb der Subgruppen PFS=6-12 Monate und PFS=1-3 Jahre blieb die VEGFR2- Expression stabil ($p=0,211$).

2.4 Diskussion

Durch die drei Studien konnten umfassende Informationen über langzeitüberlebende Patientinnen mit HGSOE gewonnen werden. Besonders die erste Studie untersuchte mit einem holistischen Ansatz eine Vielzahl von Aspekten einschließlich klinisch- pathologischer Faktoren, BRCA- Status, operativer Maßnahmen und intraoperativem Tumorbefallsmuster. Bezüglich der klinisch- pathologischen Faktoren wird bestätigt, dass Platinsensitivität und die Rezidivfreiheit unabhängige prädiktive Faktoren für das Langzeitüberleben darstellen. Dabei muss hervorgehoben werden, dass nahezu die Gesamtheit der LTS- Population sensibel auf die platinhaltige Therapie reagierte. Daher behauptet Javellana et al., dass der Krankheitsverlauf durch die Platinsensitivität bestimmt werde, wenn nicht bereits eine Heilung durch die Operation eingetreten ist (31). Der einzig bisher bekannte Biomarker für die Platinsensitivität ist die BRCA- Mutation. Die Frage, ob die BRCA- Mutation jedoch zum

Langzeitüberleben bei HGSOE beiträgt, ist umstritten. Kotsopoulos et al. wies zwar einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit einer BRCA- Mutation in den ersten drei Jahren nach, jedoch nicht mehr für einen längeren Zeitraum von zehn Jahren (32). Yang et al. hingegen zeigte, dass LTS eine höhere Tumormutationslast und eine biallele BRCA1/2- Inaktivierung durch Verlust der Heterozygotie aufwies, was für einen positiven Einfluss der BRCA- Mutation auf das Langzeitüberleben spricht (15). Auch Bolton et al kam in einer Metaanalyse mit insgesamt 3879 Ovarialkarzinompatientinnen zu dem Ergebnis, dass die Mutation des BRCA- Gens zu einem verbesserten 5- Jahresüberleben führte, wobei hier die BRCA2- Mutation die beste Prognose hatte (33). In unserer Studie war die BRCA1- Mutation unter den LTS signifikant häufiger vertreten als die BRCA2- Mutation. Der umfangreiche Nutzen der BRCA- Mutation ist hier nur schwer einschätzbar, da den Patientinnen noch keine Erhaltungstherapie mit Poly(ADP-ribose)-Polymerasen- Inhibitoren zur Verfügung stand und somit der gesamte Vorteil einer BRCA- Mutation therapeutisch nicht ausgeschöpft werden konnte. Weiterhin muss betont werden, dass nicht alle LTS eine BRCA- Mutation aufwies. Laut Garsed et al. haben sogar 29% der LTS keinerlei Mutation in der homologen Rekombination (14). Daraus lässt sich schließen, dass neben der BRCA- Mutation noch weitere Faktoren zum Langzeitüberleben beitragen müssen (14).

Die Studie wertet weiterhin die intraoperative Situation von Patientinnen mit HGSOE aus, indem das Tumorbefallsmuster, die Operationstechniken und der Tumorstadium näher untersucht wurden. Nach der Angleichung von Alter, FIGO- Stadium und Tumorstadium zeigte sich kein Unterschied mehr im DS und SCS. Jedoch unterschieden sich die Kohorten signifikant im Tumorbefallsmuster nach IMO, indem der Oberbauch (IMO III) der LTS signifikant seltener von Tumor befallen war. In der Literatur ist der Stellenwert der Tumorausbreitung für das Überleben umstritten. Eine Meinung betrachtet die Tumorausbreitung lediglich als Schwelle zum Erreichen der Tumorfreiheit, die als wichtigster prognostischer Faktor für das Überleben angesehen wird (34, 35). Die zweite Meinung betrachtet den Tumorstadium und die Tumorausbreitung als zwei unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben, wobei Letztere die Tumorbioogie und somit die Aggressivität des Tumors widerspiegelt (21, 36). Nach dem PSM war der Oberbauch der LTS trotz gleicher Tumorstadiumsrate seltener befallen als in der KG. Dieses Ergebnis unterstützt daher die zweite Meinung und spricht dafür, dass das Tumorbefallsmuster und somit die Tumorbioogie einen prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben darstellt. Daher ist es richtig, den Fokus der Forschung vermehrt auf die Tumorbioogie und molekularen Strukturen des Tumors zu richten.

Immunologische und morphologische Einflüsse auf das Langzeitüberleben wurden in der zweiten Studie untersucht. In der Auswertung der immunologischen Faktoren zeigte sich bei den LTS eine signifikant höhere Dichte an CD3+ und CD8+ TILs sowie eine erhöhte MHC2-Expression. Gleichzeitig muss hervorgehoben werden, dass es auch LTS mit einer nur niedrigen Anzahl oder keiner Ausprägung dieser Merkmale gab. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass LTS mit HGSOE immunologisch und somit auch genetisch keine homogene Gruppe darstellen. Diese Heterogenität wurde auch in der Studie von Garsed et al. bestätigt (14). Dabei wiesen zwar auch hier viele Patientinnen der Kohorten PFS>36 Monate und OS>10 Jahre eine signifikant erhöhte Anzahl an CD8+ TILs auf, jedoch war dies nicht bei allen Patientinnen der Fall (14). Diese Heterogenität weist darauf hin, dass das Vorliegen bestimmter immunologischer Faktoren keine zwingende Voraussetzung für das Langzeitüberleben sein kann. Unterstützt wird diese Aussage durch die Auswertung der MHC1-Expression, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen LTS und KG zeigte. Dies könnte daran liegen, dass die immunologische Situation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen Einfluss mehr auf den weiteren Krankheitsverlauf hat. So ist bei einem Spätrezidiv möglicherweise das ursprüngliche Immunsystem des Primärtumors nicht mehr für die Bekämpfung verantwortlich, da sich der Tumor durch Mutationen zwischenzeitlich verändert hat. Statt als einzelner prädiktiver Faktor, sollte das Immunsystem eher als einer von vielen mitwirkenden Faktoren angesehen werden, die kumulativ für das Erreichen des Langzeitüberlebens vorliegen müssen (14). So wurde schon häufig von einem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von CD8+ TILs und einer BRCA1-Mutation berichtet (14, 37). Das Vorliegen einer BRCA-Mutation führt wiederum zu einem deutlich besseren Ansprechen auf die platinhaltige Therapie. Kommt dann noch eine weitere genetische Mutation hinzu, wie z.B. ein RB1-Verlust, steigt die Wahrscheinlichkeit ein Langzeitüberleben zu erreichen (14). In der dritten Studie wurde der Einfluss von VEGFA und VEGFR2 auf das Langzeitüberleben untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen VEGFR2-Expression und dem Langzeitüberleben unabhängig von den Faktoren Alter, FIGO-Stadium und Tumorrest. VEGFA hingegen zeigte zwar eine Assoziation zum VEGFR2, jedoch nicht zum Langzeitüberleben. Die Erkenntnis, dass VEGFR2 ein unabhängiger, prädiktiver Faktor für das Langzeitüberleben ist, hat Konsequenzen für die klinische Praxis. Vor allem für die Therapie mit den Angiogenesehemmern Pazopanib und Bevacizumab ist diese Erkenntnis von Bedeutung. Obwohl für den Einsatz von Pazopanib, welcher als Tyrosinkinaseinhibitor u.a. VEGFR1, -2 und -3 hemmt, eine signifikante Verlängerung des PFS nachgewiesen wurde, ist dieser aktuell nicht für die Behandlung des

Ovarialkarzinoms zugelassen (38, 39). Hingegen ist der Anti- VEGFA monoklonale Antikörper Bevacizumab sowohl für die Erstlinien- als auch die Rezidivtherapie zugelassen (39). Laut Zhang et al. führt der Einsatz von Bevacizumab zur Inhibierung des JNK/c-Jun Signalweges und Ubiquitin- Proteasom Systems und damit zu einer Hochregulation der VEGFR2- Expression in tumorassoziierten Endothelzellen (40). Daher könnte die Verbesserung des PFS durch den Einsatz von Bevacizumab auch der Hochregulation der VEGFR2- Expression zu verdanken sein (40). In unserer Studie erhielt keine Patientin einen Angiogenesehemmer, sodass dessen zusätzliche Wirkung auf den VEGFR2 hier nicht gezeigt werden kann. Jedoch können durch den nachgewiesenen Einfluss von VEGFR2 auf das Langzeitüberleben zwei Schlussfolgerungen gezogen werden. Zum Einen sollten Studien über Angiogenesehemmer über einen längeren Zeitraum nachverfolgt werden. Aktuell weisen die meisten Studien jedoch nur ein begrenztes Follow- up von drei bis vier Jahren auf. Zum Anderen sollte der Einsatz einer Anti- VEGFR- Therapie vor allem bei HGSOC Patientinnen mit hoher VEGFR2- Expression weiterhin als kritisch angesehen werden.

Weiterhin wurde beobachtet, dass es eine Dynamik der angiogenetischen Faktoren über die Zeit mit entsprechender Auswirkung auf das Outcome gibt. So verhielt sich die VEGFR2- Expression in den ersten drei Jahren des PFS stabil und stieg dann ab einem PFS von über fünf Jahren deutlich an. Der positive Einfluss auf das Langzeitüberleben könnte im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer BRCA1/2- Mutation stehen. So fand u.a. Ruscito et al. in einer Analyse von 111 HGSOC Patientinnen mit jeweils gepaarten Gewebeproben des Primär- und Rezidivtumors heraus, dass eine hohe Expression an VEGFA vor allem bei BRCA- mutierten Tumoren vorlag (41). Als möglichen Mechanismus für den Zusammenhang wird die Inhibition der Caveolin-1 Expression durch die BRCA- Dysfunktion genannt, welche zu einer Erhöhung der VEGF- Expression führt (42). Dies zeigt, dass auch das VEGF- System eng mit anderen Faktoren assoziiert ist, welche kumulativ zum Langzeitüberleben führen können. Dynamische Veränderungen der angiogenetischen Expression über die Zeit wurden auch in anderen Studien beobachtet. So zeigte Sanchez et al. in einer Analyse von 402 Patientinnen mit Mammakarzinom, dass eine hohe Expression an VEGFA mit einem verkürzten PFS bei zweijähriger Tamoxifeneinnahme und einem verlängerten PFS bei fünfjähriger Tamoxifentherapie korrelierte (43). O'Toole zeigte in einer Auswertung von 79 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, dass die VEGFA- Expression zwar mit einem Ansprechen auf Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten, aber nicht mehr nach einem Jahr nach Therapiebeendigung assoziiert war (44). Diese Beobachtungen weisen erneut darauf hin, dass

eine genaue Einschätzung des prognostischen Effekts von angiogenetischen Faktoren nur mit Hilfe eines langzeitlichen Follow-ups erfolgen kann.

Aus den drei durchgeführten Studien lässt sich schlussfolgern, dass jede Patientin zunächst die Chance hat ein Langzeitüberleben zu erreichen. Es ist davon auszugehen, dass nicht einzelne Faktoren, sondern ein Zusammenspiel verschiedener begünstigender Merkmale zu einem Langzeitüberleben führt. Für ein noch besseres Verständnis sollten künftig weitere molekulare Faktoren, insbesondere weitere Mutationen der HRD, untersucht werden. Weiterhin sollten das Lebensalter beeinflussende Faktoren wie die Lebensqualität, körperliche Aktivität, soziale Strukturen und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Die Klinik für Gynäkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin hat das Langzeitüberleben bei Ovarialkarzinom als Schwerpunkt definiert. Dadurch soll ein holistischer Ansatz mit Einbezug multipler Aspekte gewährleistet werden. In diesem Rahmen wurde u.a. beobachtet, dass noch 23,4% der LTS eine Fatigue zum Zeitpunkt der Befragung hatten und bei 7,6% der LTS ein Zweittumor im Verlauf auftrat (45, 46). Um die benötigten Daten zu bündeln und gleichzeitig eine optimale Nachbetreuung der Langzeitüberlebenden zu erreichen, wurde an der Charité Universitätsmedizin Berlin eine spezielle Sprechstunde "Survivorship Clinic" (<https://survivorship-clinic.de/>) für langzeitüberlebende Patientinnen mit einer gynäkologischen Krebserkrankung eingerichtet. Langzeitnebenwirkungen der Krebsbehandlung und die Lebensqualität werden dabei in interdisziplinärer Zusammenarbeit unter Einbindung anderer Fachabteilungen ganzheitlich erhoben und verbessert. So können zukünftig weitere prognostische Merkmale extrahiert und ihre Gewichtung für das Langzeitüberleben evaluiert werden.

2.5 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet*. 2019;393(10177):1240-53.
3. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24:x16-x21.
4. Holmes D. Ovarian cancer: beyond resistance. *Nature*. 2015;527(7579):S217-S.
5. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, Kauff ND, Levine DA. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(4):625-36.

6. Cress RD, Chen YS, Morri CR, Petersen M, GS L. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(3):491-7.
7. Clarke CL, Kushi LH, Chubak J, Pawloski PA, Bulkley JE, Epstein MM, Burnett-Hartman AN, Powell B, Pearce CL, H SF. Predictors of Long-Term Survival among High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2019;28(5):996-9.
8. Baldwin L, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, DeSimone CP, Ueland FR, van Nagell JR, Seamon LG. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(3):612-8.
9. Dao F SB, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, McMeekin S, Coleman RL, Moore KN, Karlan BY, Sood AK, Levine DA. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):260-3.
10. Hamilton CA, Miller A, Casablanca Y, Horowitz NS, Rungruang B, Krivak TC, Richard SD, Rodriguez N, Birrer MJ, Backes FJ, Geller MA, Quinn M, Goodheart MJ, Mutch DG, Kavanagh JJ, Maxwell GL, MA. B. Clinicopathologic characteristics associated with long-term survival in advanced epithelial ovarian cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):275-80.
11. Santoiemma PP, Powell DJ Jr. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer biology & therapy*. 2015;16(6):807-20.
12. Hao J, Yu H, Zhang T, An R, Xue Y. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2020;12:1758835920967241.
13. Bösmüller HC, Wagner P, Peper JK, Schuster H, Pham DL, Greif K, Beschorner C, Rammensee HG, Stevanović S, Fend F, Staebler A. Combined Immunoscore of CD103 and CD3 Identifies Long-Term Survivors in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(4):671-9.
14. Garsed DW, Alsop K, Fereday S, Emmanue C, Kennedy C, Etemadmoghadam D, Gao B GV, Gares V, Christie EL, Wouters MCA, Milne K, George J, Patch AM, Li J, Arnau GM, Semple T, Gadipally SR, Chiew YE, Hendley J, Mikeska T, Zapparoli GV, Amarasinghe K, Grimmond SM, Pearson JV, Waddell N, Hung J, Stewart CJR, Sharma R, Allan PE, Rambau PF, McNally O, Mileskin L, Hamilton A, Ananda S, Grossi M, Cohen PA, Leung YC, Rome RM, Beale P, Blomfield P, Friedlander M, Brand A, Dobrovic A, Kobel M, Harnett P, Nelson BH, Bowtell DDL, deFazio A. Homologous Recombination DNA Repair Pathway Disruption and Retinoblastoma Protein Loss Are Associated with Exceptional Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(3):569-80.
15. Yang SYC, Lheureux S, Karakasis K, Burnier JV, Bruce JP, Clouthier DL, Danesh A, Quevedo R, Dowar M, Hanna Y, Li T, Lu L, Xu W, Clarke BA, Ohashi PS, Shaw PA, Pugh TJ, AM O. Landscape of genomic alterations in high-grade serous ovarian cancer from exceptional long- and short-term survivors. *Genome medicine*. 2018;10(1):81.
16. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(8):579-91.
17. Wimberger P, Chebouti I, Kasimir-Bauer S, Lachmann R, Kuhlisch E, Kimmig R, Süleyman E, Kuhlmann JD. Explorative investigation of vascular endothelial growth factor receptor expression in primary ovarian cancer and its clinical relevance. *Gynecologic Oncology*. 2014;133(3):467-72.
18. Nishida N, Yano H, Komai K, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101(6):1364-74.

19. Engels K, du Bois A, Harter P, Fisseler-Eckhof A, Kommoss F, Stauber R, Kaufmann M, Nekljudova V, Loibl S. VEGF-A and i-NOS expression are prognostic factors in serous epithelial ovarian carcinomas after complete surgical resection. *Journal of Clinical Pathology*. 2009;62(5):448-54.
20. Sallinen H, Heikura T, Koponen J, Kosma VM, Heinonen S, Ylä-Herttuala S, Anttila M. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1):696.
21. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(8):937-43.
22. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press; 2014.
23. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, Kauff ND, Levine DA. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(4):625-36.
24. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehouli J, Wienert S, Lindner J, Budczies J, Bockmayr M, Dietel M, Denkert C, Braicu I, Jöhrens K. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(2):1486-99.
25. Wienert S, Heim D, Kotani M, Lindequist B, Stenzinger A, Ishii M, Hufnagl P, Beil M, Dietel M, Denkert C, Klauschen F. CognitionMaster: an object-based image analysis framework. *Diagnostic pathology*. 2013;8:34.
26. Stanske M, Wienert S, Castillo-Tong DC, Kreuzinger C, Vergote I, Lambrechts S, Gabra H, Gourley C, Ganapathi RN, Kolaschinski I, Budczies J, Sehouli J, Ruscito I, Denkert C, Kulbe H, Schmitt W, Jöhrens K, Braicu I, Darb-Esfahani S. Dynamics of the Intratumoral Immune Response during Progression of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Neoplasia (New York, NY)*. 2018;20(3):280-8.
27. Baum J, Braicu EI, Hunsicker O, Vergote I, Concin N, Van Nieuwenhuysen E, Feldheiser A, Achimas-Cadariu P, Darb-Esfahani S, Berger A, Fetica B, Mahner S, Papadia A, Wölber L, Gasparri ML, Vanderstichele A, Benedetti Panici P, Mueller MD, Ruscito I, Woopen H, Sehouli J. Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer: a multicenter analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021.
28. Darb-Esfahani S, Kolaschinski I, Trillsch, F, Mahner, S, Concin, N, Vergote, I, Van Nieuwenhuysen, E, Achimas-Cadariu, P, Glajzer, J, Woopen, H, Wienert, S, Taube, ET, Stanske, M., Kulbe, H, Denkert, C, Sehouli, J, Braicu, E I. Morphology and tumour-infiltrating lymphocytes in high-stage, high-grade serous ovarian carcinoma correlated with long-term survival. *Histopathology*. 2018;73(6):1002-12.
29. Guan J, Darb-Esfahani S, Richter R, Taube ET, Ruscito I, Mahner S, Woelber L, Prieske K, Concin N, Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Achimas-Cadariu P, Glajzer J, Woopen H, Stanske M, Kulbe H, Denkert C, Sehouli J, Braicu EI. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2019;145(4):1063-73.
30. Guan J, Darb-Esfahani S, Richter R, Taube T, Ruscito I, Mahner S, Woelber L, Prieske K, Concin N, Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Achimas-Cadariu P, Glajzer J,

- Woopen H, Stanske M, Kulbe H, Denkert C, Sehouli J, Braicu E. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2019;145(4):1063-73.
31. Javellana M, Hoppenot C, Lengyel E. The road to long-term survival: Surgical approach and longitudinal treatments of long-term survivors of advanced-stage serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;152(2):228-34.
32. Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, May T, Sun P, Narod SA. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):42-7.
33. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despierre E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S, Easton DF, Sinilnikova O, Benítez J, García MJ, Neuhausen S, Gail MH, Hartge P, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Godwin AK, Daly MB, Kwong A, Ma ES, Lázaro C, Blanco I, Montagna M, D'Andrea E, Nicoletto MO, Johnatty SE, Kjær SK, Jensen A, Høgdall E, Goode EL, Fridley BL, Loud JT, Greene MH, Mai PL, Chetrit A, Lubin F, Hirsh-Yechezkel G, Glendon G, Andrulis IL, Toland AE, Senter L, Gore ME, Gourley C, Michie CO, Song H, Tyrer J, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Kristoffersson U, Olsson H, Borg Å, Levine DA, Steele L, Beattie MS, Chan S, Nussbaum RL, Moysich KB, Gross J, Cass I, Walsh C, Li AJ, Leuchter R, Gordon O, Garcia-Closas M, Gayther SA, Chanock SJ, Antoniou AC, Pharoah PD. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012;307(4):382-90.
34. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC, WA C. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(1):77-85.
35. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol*. 2001;82(3):435-41.
36. Rodriguez N, Miller A, Richard SD, Rungruang B, Hamilton CA, Bookman MA, Maxwell GL, Horowitz NS, TC K. Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):487-92.
37. McAlpine JN, Porter H, Köbel M, Nelson BH, Prentice LM, Kalloger SE, Senz J, Milne K, Ding J, Shah SP, Huntsman DG, Gilks CB. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(5):740-50.
38. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, Pignata S, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mirza MR, Monk BJ, Kimmig R, Ray-Coquard I, Zang R, Diaz-Padilla I, Baumann KH, Mouret-Reynier MA, Kim JH, Kurzeder C, Lesoin A, Vasey P, Marth C, Canzler U, Scambia G, Shimada M, Calvert P, Pujade-Lauraine E, Kim BG, Herzog T, Mitrica I, Schade-Brittinger C, Wang Q, Crescenzo R, Harter P. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(30):3374-82.
39. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 4.0- März 2020 https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf2020 [19.04.2021].
40. Zhang Z, Neiva KG, Lingen MW, Ellis LM, Nör JE. VEGF-dependent tumor angiogenesis requires inverse and reciprocal regulation of VEGFR1 and VEGFR2. *Cell death and differentiation*. 2010;17(3):499-512.

41. Ruscito I, Cacsire Castillo-Tong D, Vergote I, Ignat I, Stanske M, Vanderstichele A, Glajzer J, Kulbe H, Trillsch F, Mustea A, Kreuzinger C, Benedetti Panici P, Gourley C, Gabra H, Nuti M, Taube ET, Kessler M, Sehouli J, Darb-Esfahani S, Braicu EI. Characterisation of tumour microvessel density during progression of high-grade serous ovarian cancer: clinico-pathological impact (an OCTIPS Consortium study). *Br J Cancer*. 2018;119(3):330-8.
42. Desai A, Xu J, Aysola K, Akinbobuyi O, White M, Reddy VE, Okoli J, Clark C, Partridge EE, Childs E, Beech DJ, Rice MV, Reddy E, Rao VN. Molecular Mechanism Linking BRCA1 Dysfunction to High Grade Serous Epithelial Ovarian Cancers with Peritoneal Permeability and Ascites. *Journal of gynecology research*. 2015;1(1).
43. Sanchez BC, Sundqvist M, Fohlin H, Spyrtatos F, Nordenskjöld B, Stål O, Linderholm BK. Prolonged tamoxifen treatment increases relapse-free survival for patients with primary breast cancer expressing high levels of VEGF. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(9):1580-7.
44. O'Toole SA, Sheppard BL, Laios A, O'Leary JJ, McGuinness EP, D'Arcy T, Bonnar J. Potential predictors of chemotherapy response in ovarian cancer--how do we define chemosensitivity? *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):345-51.
45. Woopen H, Keller M, Braicu EI, Zocholl D, Krabisch P, Boxler T, Barretina-Ginesta MP, Mendiola C, Lafleur J, Reimer DU, Heinzelmann-Schwarz VA, Samartzis EP, Vardar MA, Taskiran C, Vergote I, Nieuwenhuysen EV, Sehouli J. Fatigue in long-term survivors with ovarian cancer: Results of Expression VI – Carolin meets HANNA – Holistic analysis of Long-term survival with ovarian cancer—The international NOGGO, ENGOT and GCIG survey. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):12065.
46. Woopen H, Rolf C, Braicu EI, Buttmann-Schweiger N, Barnes B, Baum J, Pietzner K, Kraywinkel K, Sehouli J. Secondary malignancies in long-term ovarian cancer survivors: results of the 'Carolin meets HANNA' study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(5):709-12.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Joanna Baum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Prognostische und prädiktive Marker für Langzeitüberleben bei Ovarialkarzinom"

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Joanna Baum, geb. Glajzer, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Joanna Baum, Elena Ioana Braicu (geteilte Erstautorenschaft), Oliver Hunsicker, Ignace Vergote, Nicole Concin, Els van Nieuwenhuysen, Aarne Feldheiser, Patriciu Achimas-Cadariu, Silvia Darb-Esfahani, Astrid Berger, Bogdan Fetica, Sven Mahner, Andrea Papadia, Linn Woelber, Maria Luisa Gasparri, Adriaan Vanderstichele, Pierluigi Benedetti Panici, Michael D Mueller, Ilary Ruscito, Hannah Woopen, Jalid Sehouli (geteilte Letztautorenschaft). Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer- A multicenter analysis in 276 patients. Int J Gynecol Cancer. 2021 Feb; Online ahead of print.

Beitrag:

1. Erarbeitung der Projektstrategie mit Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Sehouli, Prof. Dr. med. I. Braicu, Dr. med. H. Woopen
2. Selbstständige retrospektive Datenerhebung:
 - Erstellung eines Follow- ups der Datenbank mit den langzeitüberlebenden Patientinnen der Charité Universitätsmedizin Berlin
3. Koordination der Datenaquirierung aus den europäischen gynäkologischen Zentren:
 - Festlegung der von den Zentren erforderlichen Informationen und Erstellung einer einheitlichen Tabellenvorlage
 - Kommunikation mit den Zentren
 - Integration der Daten in eine Gesamtdatenbank
4. Erarbeitung des gesamten zur Publikation führenden Manuskripts
5. Erarbeitung aller grafischen Darstellungen des Methodik- und Ergebnisteils:
 - Flussdiagramm des Studienaufbaus (Fig. 1)
 - Patientencharakteristika der multizentrischen Studie (Tabelle 1)
 - Patientencharakteristika der Charité Subkohorte (Tabelle 2)
6. Harmonische Mitintegration der Beiträge der Koautoren in den Textfluss

7. Selbstständige Durchführung des Publikationsprozesses:

- Einreichen beim Journal
- Überarbeitung des Manuskriptes nach der peer- review Begutachtung

Publikation 2:

Silvia Darb-Esfahani, Ivonne Kolaschinski, Fabian Trillsch, Sven Mahner, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, Joanna Glajzer, Hannah Woopen, Stefan Wienert, Eliane T Taube, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jalid Sehouli, Elena I Braicu. Morphology and tumour-infiltrating lymphocytes in highstage, high-grade serous ovarian carcinoma correlated with long-term survival. *Histopathology* (2018) 73: 1002–1012.

Beitrag:

1. Beitrag zur Datenaquirierung des Patientenkollektivs der Charité
2. Durchsicht des Manuskripts

Publikation 3:

Jun Guan, Silvia Darb-Esfahani, Rolf Richter, Eliane T. Taube, Ilary Ruscito, Sven Mahner, Linn Woelber, Katharina Prieske, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, Joanna Glajzer, Hannah Woopen, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jalid Sehouli, Elena Ioana Braicu. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2019) 145:1063–1073

Beitrag:

1. Beitrag zur Datenaquirierung des Patientenkollektivs der Charité
2. Durchsicht des Manuskripts

Joanna Baum (Doktorandin)

5. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Joanna Baum, Elena Ioana Braicu (geteilte Erstautorenschaft), Oliver Hunsicker, Ignace Vergote, Nicole Concin, Els van Nieuwenhuysen, Aarne Feldheiser, Patriciu Achimas-Cadariu, Silvia Darb-Esfahani, Astrid Berger, Bogdan Fetica, Sven Mahner, Andrea Papadia, Linn Woelber, Maria Luisa Gasparri, Adriaan Vanderstichele, Pierluigi Benedetti Panici, Michael D Mueller, Ilary Ruscito, Hannah Wopen, Jalid Sehouli (geteilte Letztautorenschaft). Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer- A multicenter analysis in 276 patients. Int J Gynecol Cancer. 2021 May;31(5):713-720.
<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002023>

Silvia Darb-Esfahani, Ivonne Kolaschinski, Fabian Trillsch, Sven Mahner, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, Joanna Glajzer, Hannah Wopen, Stefan Wienert, Eliane T Taube, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jalid Sehouli, Elena I Braicu. Morphology and tumour-infiltrating lymphocytes in high-stage, high-grade serous ovarian carcinoma correlated with long-term survival. *Histopathology*. 2018 Dec;73(6):1002-1012.
<https://doi.org/10.1111/his.13711>

Jun Guan, Silvia Darb-Esfahani, Rolf Richter, Eliane T Taube, Ilary Ruscito, Sven Mahner, Linn Woelber, Katharina Prieske, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, Joanna Glajzer, Hannah Woopen, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jolid Sehouli, Elena Ioana Braicu. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium.
J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Apr;145(4):1063-1073.
<https://doi.org/10.1007/s00432-019-02877-4>

6. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. Publikationsliste

7.1 Original- und Übersichtsarbeiten

Joanna Baum, Elena Ioana Braicu (geteilte Erstautorenschaft), Oliver Hunsicker, Ignace Vergote, Nicole Concin, Els van Nieuwenhuysen, Aarne Feldheiser, Patriciu Achimas-Cadariu, Silvia Darb-Esfahani, Astrid Berger, Bogdan Fetica, Sven Mahner, Andrea Papadia, Linn Woelber, Maria Luisa Gasparri, Adriaan Vanderstichele, Pierluigi Benedetti Panici, Michael D Mueller, Ilary Ruscito, Hannah Wopen, Jalid Sehouli (geteilte Letztautorenschaft). Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer- A multicenter analysis in 276 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Feb; Online ahead of print.

Journal Impact Factor: 2,095

Hannah Wopen, Carolin Rolf, Elena Ioana Braicu, Nina Buttmann- Schweiger, Benjamin Barnes, **Joanna Baum**, Klaus Pietzner, Kalus Kraywinkel, Jalid Sehouli. Secondary Malignancies in long- term ovarian cancer survivors: results of the "Carolin meets HANNA" study. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Mar; online ahead of print

Journal Impact Factor: 2,095

Jacek P Grabowski, **Joanna Glajzer**, Rolf Richter, Helmut Plett, Mustafa-Zelal Muallem, Elena Ioana Braicu, Eliane Taube, Jalid Sehouli. Lymphovascular space invasion and Ki67 as predictors of lymph node metastasis in primary low grade serous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021 Jan;31(1):98-103.

Journal Impact Factor: 2,095

Joanna Glajzer, Jacek P Grabowski, Jalid Sehouli, Jacobus Pfisterer. Recurrent Treatment in Ovarian Cancer Patients: What Are the Best Regimens and the Order They Should Be Given? *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Apr 30;21(6):49.

Journal Impact Factor: 3,900

Juli Stoba, **Joanna Glajzer**, Matthias David. Update Hyperemesis gravidarum: Diagnosestellung, Risikofaktoren, Therapieoptionen. *Gynäkologische Praxis*. 2020; 47(2):232- 240

Journal Impact Factor: 0,030

Jun Guan, Silvia Darb-Esfahani, Rolf Richter, Eliane T Taube , Ilary Ruscito, Sven Mahner , Linn Woelber, Katharina Prieske, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, **Joanna Glajzer**, Hannah Wopen, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jalid Sehouli, Elena Ioana Braicu. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSOC): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Apr;145(4):1063-1073.

Journal Impact Factor: 3,656

Jacek P Grabowski, Jalid Sehouli, **Joanna Glajzer**, Margitta Worm, Torsten Zuberbier, Marcus Maurer, Joachim W Fluhr. Olaparib Desensitization in a Patient with Recurrent Peritoneal Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2176-2177.

Journal Impact Factor: 74,699

Silvia Darb-Esfahani, Ivonne Kolaschinski, Fabian Trillsch, Sven Mahner, Nicole Concin, Ignace Vergote, Els Van Nieuwenhuysen, Patriciu Achimas-Cadariu, **Joanna Glajzer**, Hannah Woopen, Stefan Wienert, Eliane T Taube, Mandy Stanske, Hagen Kulbe, Carsten Denkert, Jalid Sehouli, Elena I Braicu. Morphology and tumour-infiltrating lymphocytes in high-stage, high-grade serous ovarian carcinoma correlated with long-term survival. *Histopathology.* 2018 Dec;73(6):1002-1012.

Journal Impact Factor: 3,626

Joanna Glajzer, Jacek P Grabowski, Mustafa- Zelal Muallem, Jalid Sehouli. Olaparib bei Ovarialkarzinom. *Internistische Praxis.* 2017 Jan;58(2):348-353.

Journal Impact Factor: 0,030

7.2 Buchkapitel

Sherko Kümmel, **Joanna Glajzer**. Therapie des frühen Mammakarzinoms: low- risk. In: Hrsg. J. Sehouli (Hrsg), W. Lichtenegger (Hrsg). Update 2017/18 Moderne Therapien in der Gynäkologischen Onkologie. Mit den wichtigsten Ergebnissen des 53. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Akademos Wissenschaftsverlag GmbH, Hamburg 2017.

Sherko Kümmel, **Joanna Glajzer**. Therapie des frühen Mammakarzinoms: low- risk. In: Hrsg. J. Sehouli (Hrsg), W. Lichtenegger (Hrsg). Update 2018/19 Moderne Therapien in der Gynäkologischen Onkologie. Mit den wichtigsten Ergebnissen des 53. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Akademos Wissenschaftsverlag GmbH, Hamburg 2018.

Andreas du Bois, **Joanna Glajzer**. First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms. In: J. Sehouli (Hrsg) und W. Lichtenegger (Hrsg): Update 2019/20 Moderne Therapien in der Gynäkologischen Onkologie. Mit den wichtigsten Ergebnissen des 53. Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO). Akademos Wissenschaftsverlag GmbH, Hamburg 2019.

Jalid Sehouli, **Joanna Baum**. First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms. In: Sehouli J (Hrsg) und Pietzner K (Hrsg): Update Gyn-Onko 2020- Neues Wissen von den wichtigsten internationalen Kongressen. AH MedCom Verlag; Berlin 2020.

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in der Arbeitsgruppe "Langzeitüberlebende mit Ovarialkarzinom" zu promovieren bedanken. Sie haben mich von Anfang an gefördert und inspirierten mich zur wissenschaftlichen Arbeit. Als Arzt, Wissenschaftler und Mensch sind Sie für mich ein Vorbild, wofür ich Ihnen sehr dankbar bin.

Mein besonderer Dank gebührt Frau PD Dr. med. Ioana Braicu für die exzellente Betreuung dieser Arbeit und Unterstützung in allen Fragen. Durch unsere Treffen und Konversationen hast Du in mir neue Gedankengänge geweckt und gleichzeitig Raum zur freien Entfaltung gegeben.

Weiterhin möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die herzliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft bedanken. Im Besonderen danke ich Frau Dr. med. Hannah Woopen für die langjährige kollegiale Unterstützung und dem gesamten TOC- Team für die produktive Arbeitsatmosphäre. Herrn Hagen Kulbe Ph.D. danke ich für die Durchsicht dieser Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern und Bruder Jacek Glajzer, die mich immer liebevoll unterstützt und Freiräume zum Verfassen dieser Arbeit geschaffen haben. Meinem Ehemann Felix und Sohn Gustav danke ich von Herzen für ihre Geduld und Liebe, welche mich täglich stärkt.