

## Änderungsvorschlag für den OPS 2012

### Hinweise zum Ausfüllen und Benennen des Formulars

Bitte füllen Sie dieses Vorschlagsformular **elektronisch** aus und schicken Sie es als E-Mail-Anhang an [vorschlagsverfahren@dimdi.de](mailto:vorschlagsverfahren@dimdi.de). Aus Gründen der elektronischen Weiterverarbeitung der eingegebenen Formulare Daten können nur unveränderte digitale Kopien dieses Dokuments angenommen werden.

**Bitte stellen Sie für inhaltlich nicht unmittelbar zusammenhängende Änderungsvorschläge getrennte Anträge!**

Bitte fügen Sie die spezifischen Informationen an den folgenden, kursiv gekennzeichneten Textstellen in den Dateinamen ein. Verwenden Sie ausschließlich **Kleinschrift** und benutzen Sie **keine** Umlaute, Leer- oder Sonderzeichen (inkl. Unterstrich):

***ops-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.doc***

Die *kurzbezeichnungdesinhalts* soll dabei nicht länger als ca. 25 Zeichen sein.

Der *namedesverantwortlichen* soll dem unter 1. (Feld 'Name' s.u.) genannten Namen entsprechen.

**Beispiel: ops-komplexbefruehrea-mustermann.doc**

### Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das DIMDI nimmt mit diesem Formular Vorschläge zum **OPS** entgegen, die in erster Linie der Weiterentwicklung der Entgeltsysteme oder der externen Qualitätssicherung dienen.

Die Vorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** (z.B. medizinische Fachgesellschaften, Verbände des Gesundheitswesens) eingebracht werden, um eine effiziente Problemerkennung zu gewährleisten. Das Einbringen von Änderungsvorschlägen über die Organisationen und Institutionen dient zugleich der Qualifizierung und Bündelung der Vorschläge und trägt auf diese Weise zu einer Beschleunigung der Bearbeitung und Erleichterung der Identifikation relevanter Änderungsvorschläge bei.

**Einzelpersonen, die Änderungsvorschläge einbringen** möchten, werden gebeten, sich unmittelbar an die entsprechenden Fachverbände (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) zu wenden. Für Vorschläge, die von Einzelpersonen eingereicht werden und nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, muss das DIMDI diesen Abstimmungsprozess einleiten. Dabei besteht die Gefahr, dass die Abstimmung nicht mehr während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden kann. Diese Vorschläge können dann im laufenden Vorschlagsverfahren nicht mehr abschließend bearbeitet werden.

Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden ([www.bqs-online.de](http://www.bqs-online.de)).

### Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung des Vorschlags

Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter [dsb@dimdi.de](mailto:dsb@dimdi.de) erreichen.

Das DIMDI behält sich vor, die eingegangenen Vorschläge in vollem Wortlaut auf seinen Internetseiten zu veröffentlichen.

Ich bin/Wir sind mit der Veröffentlichung meines/unsere Vorschlags auf den Internetseiten des DIMDI einverstanden.

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium  
für Gesundheit

**Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.**

**1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags**

Organisation *	Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
Offizielles Kürzel der Organisation *	NOGGO e. V.
Internetadresse der Organisation *	www.noggo.de
Anrede (inkl. Titel) *	Dr.
Name *	Oldenburg
Vorname *	Anna
Straße *	Augustenburger Platz 1
PLZ *	13353
Ort *	Berlin
E-Mail *	Anna.Oldenburg@charite.de
Telefon *	030-450 564 235

**2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)**

Organisation \*  
Offizielles Kürzel der Organisation \*  
Internetadresse der Organisation \*  
Anrede (inkl. Titel) \*  
Name \*  
Vorname \*  
Straße \*  
PLZ \*  
Ort \*  
E-Mail \*  
Telefon \*

**3. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? \*  
(siehe Hinweise am Anfang des Formulars)**

Dem Antragsteller liegt eine/liegen schriftliche Erklärung/en seitens der beteiligten Fachgesellschaft/en über die Unterstützung des Antrags vor.

**4. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlag (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

Chemotherapie-Resistenz-Testung durch Analyse der genomischen DNA-Synthes

**5. Art der vorgeschlagenen Änderung \***

- Redaktionell (z.B. Schreibfehlerkorrektur)
- Inhaltlich
  - Neuaufnahme von Schlüsselnummern
  - Differenzierung bestehender Schlüsselnummern
  - Textänderungen bestehender Schlüsselnummern
  - Neuaufnahmen bzw. Änderungen von Inklusiva, Exklusiva und Hinweistexten
  - Zusammenfassung bestehender Schlüsselnummern
  - Streichung von Schlüsselnummern

**6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \*** (inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Dieser Vorschlag beinhaltet einen Antrag für die Aufnahme einer neuen Schlüsselnummer in den OPS Katalog bzw. die Differenzierung einer bereits bestehenden Schlüsselnummer (1-990) bei der in vitro Untersuchung von Patiententumorproben zur Feststellung von Unwirksamkeiten bei Chemotherapien.

Die Chemotherapie-Resistenz-Testung durch Analyse der genomischen DNA-Synthese ist eine Behandlungsmethode, die immer dann bei soliden Tumorerkrankungen durchgeführt werden kann, wenn operativ vitales Tumormaterial gewonnen werden kann und für die Behandlung gleichwertige Therapieoptionen vorhanden sind, zwischen denen der Test diskriminieren kann.

Es wird die folgende neue OPS-Schlüsselnummer beantragt:

OPS:

1-990.1

Bezeichnung

Chemotherapie-Resistenz-Testung durch Analyse der genomischen DNA-Synthese

Inklusiva

Alle Testungen, die definierte Charakteristika der Zellteilung analysieren.

Exklusiva

Alle Testungen, die Parameter des Metabolismus (z.B. ATP-Gehalt oder Aktivität der Atmungskette mit Farbstoffen wie MTT) oder der Apoptose (Zelltod) (z.B. Anfärben toter Zellen oder apoptotischer Zellen oder Messung der Caspasenaktivität) analysieren.

Preisvorschlag:

1.749,00\*

\* bei der Testung von bis zu 7 Medikamenten

Alle ähnlichen Testungen könnten durch folgende Schlüssel diskriminiert werden:

OPS:

1-990.2

Bezeichnung

Testungen, die Parameter des Metabolismus (z.B. ATP-Gehalt oder Aktivität der Atmungskette mit Farbstoffen wie MTT) analysieren.

OPS:

1-990.3

Testungen, die Parameter der Apoptose (Zelltod) (z.B. Anfärben toter oder apoptotischer Zellen oder Messung der Caspasenaktivität) analysieren.

## 7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags \*

### a. Problembeschreibung

Die Durchführung der Chemotherapie-Resistenz-Testung durch Analyse der genomischen DNA-Synthese (CTR-Test) kann nicht über eine entsprechende Kodierung abgebildet werden.

Andere Gruppierungsmerkmale führen ebenfalls nicht zu einer Abgrenzung (zu anderen in vitro Verfahren) bzw. zu einer Abbildung der Methode.

Das CTR-Testverfahren lässt sich nicht mit den konkurrierenden Verfahren vergleichen. Die klinische Datenlage ist wesentlich ausgeprägter und die konkurrierenden Verfahren verwenden vollkommen andere biologische Ausleseverfahren (genomische DNA-Synthese gegenüber Metabolismus oder Apoptose). Die Vermischung der Verfahren kann nur durch eigene OPS-Schlüssel vermieden werden.

Das Verfahren ist von erheblicher ökonomischer und therapeutischer Relevanz.

Die Methode wurde im Jahre 2006 in Deutschland eingeführt und erhielt für die Jahre 2007-2010 vom InEK den NUB Status 1.

Beschreibung der Methode:

Die Chemotherapie-Resistenz-Testung durch Analyse der genomischen DNA-Synthese (CTR-Test) ist in der Lage, für den individuellen Patienten das Nichtansprechen (Resistenz) von Chemotherapien mit sehr hoher Genauigkeit (95-99%) vorherzusagen.

Der CTR-Test ist eine Laboruntersuchung, die bereits vor der Verabreichung der Chemotherapie durchgeführt wird. Die Testung erfolgt an lebendem Tumorgewebe, das zuvor operativ entnommen wurde. Ebenfalls ist eine Testung aus Aszites (Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle) und Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb) möglich.

Die Indikation liegt hauptsächlich im Bereich der wiederkehrenden Krebserkrankungen, bei denen die Leitlinien mehrere gleichwertige Therapiemöglichkeiten zulassen, weiterhin bei Tumoren unbekanntem oder seltenem Ursprung.

Für die Therapieentscheidung werden Leitlinien, Phase-III-Studienergebnisse und Zulassungsbestimmungen für die jeweiligen Chemotherapeutika herangezogen. Diese Leitlinien und Zulassungsbestimmungen ergeben sich aus der Tumorart, dem Ort der Erkrankung, dem Grad der Metastatisierung, der Anzahl der Vorbehandlungen und Präferenzen des individuellen Patienten (Alter und Zustand, Nebenwirkungen vorheriger Therapien). Nach Berücksichtigung dieser Faktoren, kann die Information, welche Therapien durch den CTR-Test als ungeeignet, da höchstwahrscheinlich resistent eingestuft wurden, die Auswahl der Chemotherapeutika beeinflussen. Durch die Identifizierung unwirksamer Chemotherapeutika ist es möglich, Patienten unnötige Chemotherapien und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu ersparen. Dadurch kann wertvolle Behandlungszeit für andere Therapien gewonnen und die Wahrscheinlichkeit, dass sich

Resistenzen gegenüber anderen Substanzen bilden, vermindert werden. Der Arzt kann per se unwirksame, weil resistent getestete Medikamente ausschließen und damit dem Patienten unnötige Toxizität (Giftigkeit) ersparen. Dem Patienten kann eine alternative Therapie verordnet werden, um den Nutzen der als wenig resistent getesteten Substanzen in Anspruch zu nehmen. Das erhöht die Chance des Patienten, eine effektive Chemotherapie zu erhalten. 18 klinische Studien mit über 2.000 Patienten sind bisher mit dem CTR-Test durchgeführt worden. Diese Studien haben jeweils auf anschauliche Weise die Relevanz und den Nutzen des CTR-Tests für den Patienten untermauert. Der CTR-Test ist zudem in zehn weiteren Studien mit Tumormaterial von 16.000 Patienten validiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass die Resistenzvorhersage des CTR-Tests mit einer schlechteren Prognose der Überlebenszeit korreliert und dass durch die Behandlung nachdem Testergebnis die progressionsfreie Überlebenszeit und die allgemeine Überlebenszeit bei rezidierten platin sensitiven Ovarialkarzinompatientinnen verlängert werden konnte. Der CTR-Test ist eine Laboruntersuchung an lebendem Tumorgewebe, die vor der geplanten Chemotherapie durchgeführt wird. Für die Testdurchführung wird 1 Gramm des lebenden Tumors benötigt. Die sterile Entnahme des Gewebes erfolgt bei der ohnehin für den Patienten vorgesehenen Operation. Eine zusätzliche stationäre Aufnahme oder eine längere Verweildauer ist infolge der Testdurchführung nicht nötig. Das entnommene Tumorgewebe des jeweiligen Patienten wird zerkleinert und enzymatisch verdaut, um die vereinzelt Tumorzellen zu gewinnen. Die Tumorzellen werden als von einander unabhängige Kulturen immobilisiert, so dass vorzugsweise das Wachstum von Tumorzellen begünstigt und dabei das Wachstum (möglicherweise störender) Fremdzellen unterdrückt wird. Die Tumorzellen werden dann unter sorgfältig kontrollierten Wachstumsbedingungen fünf Tage lang den (sieben) zu testenden Chemotherapeutika ausgesetzt. Jedes Medikament wird dabei in Mehrfachbestimmung getestet. Die Exposition (Konzentration x Zeit) des eingesetzten Chemotherapeutikums liegt bei einem Vielfachen der Exposition, die maximal beim Patienten während der Chemotherapie eingesetzt wird (5- bis 80-fache). Während der letzten zwei Tage wird Tritium-markiertes Thymidin zu den Zellen gegeben, um später das Zellwachstum bestimmen zu können. Nach weiteren 48 Stunden sind die Tumorzellen unterschiedlich stark gewachsen. Die neugebildete genomische, radioaktiv-markierte wird gewonnen und die radioaktiven Signale werden im Szintillationszähler ausgelesen, um damit das Zellwachstum zu bestimmen. Das Wachstum der chemotherapeutikabehandelten Zellen wird mit dem Wachstum einer unbehandelten Kontrollgruppe abgeglichen. Falls maligne Zellen, die der extremen Exposition des Chemotherapeutikums ausgesetzt waren, im Test ähnlich stark gewachsen sind wie die der unbehandelten Gruppe, wird eine Anwendung des betreffenden Chemotherapeutikums beim Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ineffizient sein. Da die Zellen im Test sehr hohen Expositionen (Konzentration x Zeit) ausgesetzt sind, ist dieser Test sehr spezifisch für die Vorhersage einer Resistenz (Vorhersagewahrscheinlichkeit bei 95-99%). Der Chemotherapie-Resistenz-Test kann bei Patienten mit soliden Tumoren angewandt werden, bei denen eine Chemotherapie und eine vorige operative Entfernung des Tumors indiziert ist. Ebenfalls möglich sind Testungen an malignen Flüssigkeiten (Aszites, Pleuraerguss). Der Anspruch des CTR-Tests ist es, in der Rezidivsituation von den zahlreichen applizierbaren Chemotherapien solche zu identifizieren, die mit hoher Sicherheit keine Chance haben, auf den Tumor einzuwirken. Dies gelingt dem CTR-Test mit großer Zuverlässigkeit (>99%). In der Rezidivsituation hat der Arzt, anders als in der Ersttherapie, kein festgelegtes Behandlungsschema vorgegeben und hat die Auswahl zwischen etwa 10 verschiedenen Chemotherapien, die für diese Indikation zugelassen sind. In dieser Situation werden ca. 80% der Chemotherapien vollständig nutzlos verabreicht. Ziel eines Einsatzes des CTR-Tests ist es nicht, wissenschaftlich geprüfte Standardtherapien in der Erstbehandlung zu verändern! Deswegen werden für die Einführung eines Diagnostikums in der Rezidivsituation aufgrund fehlender festgelegter Standardtherapien keine Phase III-Studien benötigt, wie dies im Falle einer Ausrichtung auf die Erstbehandlung erforderlich wäre. Der CTR-Test soll lediglich aus gleichberechtigt zugelassenen Therapien durch Resistenzerkennung diejenigen diskriminieren, die unwirksam sind. Die Hauptanwendungsbereiche sind gynäkologische Tumoren (Ovar, Mamma, Endometrium), Tumoren des Verdauungstrakts, HNO und Bronchialkarzinome, sowie Tumoren unbekannter Ursprungs.

Auszug aus der Literatur:

1. Highly specific prediction of antineoplastic drug resistance with an in vitro assay using suprapharmacologic drug exposures. Kern DH, Weisenthal LMJ Natl Cancer Inst. 1990 Apr

4;82(7):582-8.

Das Ziel der Arbeit von Weisenthal und Kern war die Überprüfung der Hypothese, dass Resistenzen von Chemotherapien vor der Behandlung mit hoher Präzision durch den Chemotherapie-Resistenz-Test durch eine in vitro Testung vorhergesagt werden können. Bei allen Patienten wurde anhand des operativ entnommenen Tumormaterials ein CTR-Test durchgeführt. Damit Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, musste eine deutliche Tumorerkrankung zurückbleiben und der Patient mit der entsprechenden Chemotherapie behandelt werden, damit die in vivo Ansprechrate mit dem in vitro Testergebnis verglichen werden konnte. Insgesamt haben 450 Patienten die klinischen und testbedingten Qualitätsanforderungen erfüllt und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Erhebung der klinischen Daten und der CTR-Testdaten waren gegenseitig verblindet. Insgesamt 29 % der eingeschlossenen Patienten haben auf die Chemotherapie in vivo angesprochen. Bei den 450 Tumorzellen wurde der Parameter der Zellteilung im Test, bei 332 durch das Auszählen von Tumorkolonien und bei 118 durch den Thymidineinbau gemessen. Das Auszählen von Tumorkolonien und der Thymidineinbau bestimmen gleichermaßen sehr präzise den spezifischen Parameter der Zellteilung. Die Ergebnisse beider Auswerteverfahren können mit einer mathematischen Formel ineinander umgerechnet werden. Zwei Trennlinien wurden eingezeichnet, um die Testergebnisse in drei Gruppen einzuteilen. Die obere Trennlinie liegt bei dem Mittelwert für die Tumorzellhemmung und die untere Trennlinie liegt eine Standardabweichung entfernt unterhalb dieses Mittelwertes. Bedeutung der Gruppen: Extreme Resistenz (ER) - Gruppe Testergebnisse, die unterhalb der unteren Trennlinie liegen, wurden als 'extrem-resistent' definiert. Hier sprechen die Tumorzellen überhaupt nicht auf die extrem hohen Dosen der Chemotherapien in vitro an. In dieser Gruppe lagen 127 Subjekte. Bemerkenswert ist die sehr hohe Übereinstimmung mit dem klinischen Nichtansprechen in dieser Gruppe. Nur ein Patient (weniger als ein Prozent) sprach auf die Chemotherapie in vivo an, obwohl der Test eine extreme Resistenz vorhergesagt hatte. Daraus folgt, dass der Test für diese Gruppe eine Spezifität von >99 % für die Identifikation von klinischen (in vivo) Nichtansprechern hat bei einer Sensitivität von 42%. Mittlere Resistenz (MR) - Gruppe Testergebnisse, die in der Mitte zwischen den beiden Trennlinien liegen, wurden als 'mittel-resistent' definiert. Tumorzellen dieser Gruppe sprechen in vitro nur leicht auf die extrem hohen Expositionen der Chemotherapien an. In dieser Gruppe lagen 101 Subjekte, von denen 16 (16 %) klinisch (in vivo) angesprochen haben. Schwache Resistenz (SR) - Gruppe Testergebnisse oberhalb der oberen Trennlinie sind als 'schwach resistent' definiert. In dieser Population waren 222 Subjekte, von denen 115 (52 %) klinisch auf die Therapie angesprochen haben. Das ist wesentlich höher als die 29%ige Ansprechrate der Gesamtpopulation. Statistische Signifikanz Für die statistischen Signifikanzberechnungen wurden die klinischen Ansprechraten über der oberen Trennlinie (SR-Gruppe) mit den klinischen Ansprechraten unter der oberen Trennlinie (MR-Gruppe und ER-Gruppe) für die Gesamtpopulation von 450 Patienten verglichen. Dabei ergab sich ein statistisch höchst signifikanter p-Wert von  $10^{-9}$ . Subgruppenanalyse Subgruppenanalysen wurden sowohl zu den verschiedenen Tumorentitäten als auch zu den verschiedenen angewendeten Chemotherapien gemacht. Die verschiedenen Tumorentitäten die untersucht wurden, Brustkrebs (48 Fälle), Darmkrebs (113 Fälle), nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (35 Fälle), Melanom (68 Fälle), Ovarialkarzinom (46 Fälle), Sarkom (38 Fälle), Magenkrebs (38 Fälle) und Tumoren unbekanntes Ursprungs (34 Fälle), haben bis auf das Sarkom (mit einem p-Wert von nur  $p = 0,14$ ) alle, als Subgruppe betrachtet, hohe statistische Signifikanz bezüglich der Unterschiede in der Resistenzvorhersage in den verschiedenen Gruppen. Dasselbe gilt für die Subgruppenanalyse bei der die Patientenpopulation nach der Verwendung der einzelnen Chemotherapeutika aufgespalten wurde. Die Subgruppen aller getesteten Substanzen zeigen hohe statistische Signifikanz bezüglich der Resistenzvorhersage. Schlussfolgerung: Die Hypothese, dass durch den Einsatz von extremen Expositionen der Substanzen eine hohe Präzision bei der Resistenzvorhersage (99 %) mit dem Chemotherapie-Resistenz-Test erreicht werden kann, wurde durch diese klinische Studie bestätigt. Substanzen, die in vitro extreme Resistenzen zeigen, sollten in vivo vermieden werden, da sie mit einer >99 %igen Wahrscheinlichkeit nicht wirksam sein werden. Zudem sind schwach-resistent getestete Substanzen gegenüber mittel-resistent getesteten zu bevorzugen.

2. Association between in vitro platinum resistance in the EDR assay and clinical outcomes for ovarian cancer patients. Holloway RW, Mehta RS, Finkler NJ, Li KT, McLaren CE, Parker RJ, Fruehauf J. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):8-16.

Diese Studie wurde durchgeführt, um 'Progression Free Survival' (PFS) und 'Overall Survival' (OS)

von neu diagnostizierten Ovarialkarzinomfällen, die mit Platinkombinationen behandelt wurden, mit dem in vitro Ansprechen der Platinverbindungen, die im Test gemessen wurden, zu korrelieren. Von den 79 Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, zeigten 17 eine extreme Resistenz gegenüber Platinverbindungen (ER-Pt) und 62 eine schwache Resistenz gegenüber Platinverbindungen (SR-Pt). Alle Patientinnen wurden mit Platinverbindungen in Kombination mit einer zweiten Substanz behandelt. Das mediane PFS der 17 Fälle, die ER-Pt gezeigt haben, war 6 Monate im Vergleich zu 24 Monaten bei den 62 Fällen die SR-Pt im in vitro Testergebnis gezeigt haben (relatives Risiko 3,78, Konfidenzintervall 1,82-7,83). Das geschätzte Gesamt-5-Jahres-Überleben betrug 19 % für die ER-Pt Gruppe und 68 % für die SR-Pt Gruppe (relatives Risiko 2,32, Konfidenzintervall 1,06-5,07). Die gefundenen Daten unterstützen die Erfahrung, dass Platinresistenz die hauptsächliche Determinante für den Behandlungserfolg mit Platinkombinationen ist. 22 % der Tumoren dieser Studie zeigten in vitro Resistenz im CTR-Test. Diese Rate ist sehr ähnlich zu den Resistenzraten, die in anderen Studien für Platinkombinationen im fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gefunden wurden. Der Vergleich des Patientenüberlebens für die ER-Pt-Gruppe (n = 17) und die SR-Pt-Gruppe (n = 62) war ausreichend gepowert (log-rank Test, Power = 0,95). Der negativ-prädiktive Wert, der die Rate der Progression nach 24 Monaten angibt, beträgt 82 % in der ER-Gruppe. Dieser negativ-prädiktive Wert ist ein grundlegend anderer Parameter als der negativ-prädiktive Wert, der in der Kern und Weisenthal Studie erhoben und mit 99 % bestimmt worden ist. Der Unterschied kommt dadurch zustande, dass in der hiesigen Studie eine Substanzkombination gegeben wurde und zudem die zweite nicht-platinhaltige Substanz CTR-Test-dirigiert gegeben wurde (SR in vitro Resultat) und damit das Ansprechen dieser zweiten Substanzen einen starken Effekt haben sollte. Zudem haben 92% der eingeschlossenen 79 Patienten eine optimale Tumorreduktion erfahren. Bei Kern und Weisenthal hatten alle Patienten noch deutlich vorhandenen Resttumor aufgewiesen. Der Effekt der optimierten Tumorreduktion hat das Potential, das erscheinende klinische Ansprechen zu verbessern. Durch beide Effekte wird erwartet, dass die Präzision des eigentlichen CTR Testergebnisses in Bezug auf die Resistenzvorhersage der Platinverbindung vermindert wird. Dadurch stehen die 82 % des negativ-prädiktiven Wertes der Resistenzvorhersage dieser Studie in sehr guter Übereinstimmung mit dem negativ-prädiktiven Wert von 99% in der von Kern und Weisenthal durchgeführten Studie. Patienten mit Tumoren, die in vitro ER-Pt in dieser Studie gezeigt haben, hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine frühere Progression der Krankheit und einen früheren Tod, wenn sie mit Standard-Platin-Verbindungen behandelt worden sind. Die geringere Überlebensrate der ER-Pt-Gruppe ist konsistent mit vorherigen Studien, die gezeigt haben, dass Substanzen, die im CTR-Test Resistenz gezeigt haben, auch im Patienten nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit ansprechen werden und solche Substanzen vermieden werden sollten. Solche Patienten könnten eventuell von einer CTR-Test dirigierten Therapie profitieren. Um das zu zeigen, sind weitere klinische Studien mit neuen Substanzen oder Kombinationen notwendig.

3. Breast cancer survival and in vitro tumor response in the extreme drug resistance assay. Mehta RS, Bornstein R, Yu IR, Parker RJ, McLaren CE, Nguyen KP, Li KT, Fruehauf JP. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Apr;66(3):225-37.

In der Mehta et al. Studie wurden neu diagnostizierte Brustkrebspatientinnen mit den Therapieoptionen CMF oder AC behandelt. Deren Tumore wurden mit dem CTR-Test analysiert. Ihre Therapien wurden zu den Testresultaten verblindet. Patientinnen in dieser Studie wurden nach der Summe ihres ER-Wertes für die Medikamente stratifiziert, die sie erhielten. Für jede Tumorseite einer Patientin wurde das in vitro Ansprechenverhalten zu den einzelnen Medikamenten bewertet. Der Wert '0' wurde für 'Extreme Chemotherapieresistenz' (ER) vergeben, wenn die 'Percent Cell Inhibition' (PCI) größer oder gleich einer Standardabweichung unterhalb des Populationsmedian war. Der Wert '1' wurde für 'Mittlere Chemotherapieresistenz' (MR) vergeben, wenn die PCI zwischen dem Median und einer Standardabweichung unterhalb des Median war. Die Medikamente erhielten den Wert '2' für 'Schwache Chemotherapieresistenz' (SR), wenn die PCI über dem Median war. ER-Werte für die Medikamente 4HC und Doxorubicin wurden zusammengezählt für Patientinnen, die mit AC behandelt wurden. 4HC- und 5-FU-Werte wurden für Patientinnen mit der CMF-Behandlung addiert. Die Summe der ER-Werte konnte so zwischen 0 und 4 variieren. Eine Patientin, die z.B. mit AC behandelt wurde und ER für 4HC und SR für Doxorubicin war, erhielt den ER-Wert  $0+2 = 2$ . Wenn ein Medikament, mit dem eine Patientin behandelt wurde, entweder im CTR-Test ER oder MR war, so war das progressionsfreie Überleben um den Faktor 2 schlechter. In multivariaten Analysen, die nach Stadium und Lymphknotenstatus sortiert wurden, zeigte die Studie, dass Patientinnen, die in vitro unwirksame (ER) Therapeutika erhielten, ein 3-fach höheres Todesrisiko

hatten. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für diese Fälle zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen dem Grad der in vitro Resistenz und dem klinischen Resultat.

4. Survival outcomes in patients with recurrent ovarian cancer who were treated with chemoresistance assay-guided chemotherapy. Loizzi V, Chan JK, Osann K, Cappuccini F, DiSaia PJ, Berman ML. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1301-7.

Gegenstand der Studie: Der Zweck dieser Studie war, festzustellen, ob sich der Behandlungserfolg von Patientinnen mit wiederkehrendem Ovarialkarzinom durch die Behandlung nach dem Chemotherapie-Resistenz-Test verbessert. Studiendesign: Der Behandlungserfolg von fünfzig Frauen, die mit Chemotherapie auf Grundlage des Chemotherapie-Resistenz-Tests behandelt worden sind, wurde verglichen mit dem Behandlungserfolg von fünfzig gut ausbalancierten Kontrollsubjekten, die empirisch behandelt wurden. Beide Gruppen waren ausbalanciert in Bezug auf Rasse, Staging des Tumors, Grad der operativen Tumorreduktion und weiterer wesentlicher Faktoren. Ergebnisse: In der platinsensitiven Gruppe (31 der 50 Patientinnen bei denen die 'Time to Progression' nach Behandlung mit einer Platinverbindung größer als 6 Monate ist) hatten die Patientinnen, die nach dem CTR-Test behandelt wurden, eine Ansprechrate auf die Chemotherapie von 65%, verglichen mit einer Ansprechrate von 35 % in der Kontrollgruppe. In der CTR-Test dirigierten Gruppe betrug das durchschnittliche allgemeine Überleben 38 Monate und das durchschnittliche progressionsfreie Überleben 15 Monate. In der Kontrollgruppe betrug das allgemeine Überleben 21 Monate und das durchschnittliche progressionsfreie Überleben 7 Monate (durchschnittliches allgemeines Überleben  $p = 0,005$  und durchschnittliches progressionsfreies Überleben  $p = 0,0002$ ). Die Überlebensdaten der Kontrollgruppe sind sehr gut vergleichbar mit entsprechenden Überlebensdaten aus der Literatur. In der Platin-refraktären Gruppe (19 der 50 Patientinnen bei denen die 'Time to Progression' nach Behandlung mit einer Platinverbindung kleiner als 6 Monate ist) konnte keine statistisch signifikante Verbesserung des Behandlungserfolgs durch die Behandlung nach dem CTR-Test beobachtet werden. Zusammenfassung: In dieser retrospektiven Analyse zeigen die Resultate, dass Patientinnen mit wiederkehrendem Ovarialkarzinom, die als platinsensitiv eingestuft worden sind, davon profitieren, nach den Ergebnissen des CTR-Tests behandelt zu werden.

5. A prospective blinded study of the predictive value of an extreme drug resistance assay in patients receiving CPT-11 for recurrent glioma. Parker RJ, Fruehauf JP, Mehta R, Filka E, Cloughesy TJ. *Neurooncol.* 2004 Feb;6(3):365-75.

Die Arbeit ist ein Teil einer prospektiven verblindeten Studie der Phase II, bei der 48 Patienten mit wiedergekehrten malignen Gliom untersucht wurden. Sie dient zur Evaluierung der Zuverlässigkeit der Vorhersage eines Tests auf extreme Wirkstoffresistenz (ER), um die klinische Resistenz gegenüber Irinotecan (CPT-11) zu identifizieren. Hierzu wurden frische Tumorbiopsien den rekurrenten Patienten unmittelbar vor der ersten Dosis einer CPT-11-Therapie entnommen. Das vor der Behandlung bestimmte in vitro-Ansprechverhalten gegenüber SN38 (im CTR-Test benutztes, bioaktives Derivat von CPT-11) wurde mit dem tatsächlichen Ansprechen, der Zeit der Tumorprogression (TTP) und dem Überleben nach Verabreichung von CPT-11 korreliert. Die SN38-Aktivität wurde in 19 von 29 Tumoren getestet, wobei 15 von 18 Testresultaten für eine Korrelation mit dem klinischen Ausgang auswertbar waren. Die in vitro-Wirkstoffresistenz wurde als extrem (ER), intermediär (MR) oder gering (SR) klassifiziert. TTP und Überleben wurden durch die Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt und unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Version des log-rank-Tests und dem exakten Test nach Fisher verglichen. Das in vitro-Ansprechen des Tumors wurde zum Vergleich mit dem Ausgang in eine ER- ( $n = 4$ ) und eine MR-/SR-Kategorie ( $n = 11$ ) aufgeteilt. Die Ergebnisse korrelierten signifikant sowohl mit der TTP als auch dem Überleben. Die mediane TTP für die SR-/MR-Fälle betrug drei Monate versus sechs Wochen bei den ER-Fällen (log-rank-Test;  $p = 0,0288$ ; Risikorate = 3,06). Ein medianes Überleben von 13 Wochen bei den ER-Fällen war, verglichen mit 38 Wochen bei den MR/SR-Fällen, signifikant kürzer ( $p = 0,029$ ). Ferner begünstigt das 100-Tage-Überleben die MR/SR-Fälle (Fisher's-Test;  $p = 0,008$ ). Bei der letzten Nachuntersuchung waren zwei von drei Überlebenden Patienten mit Tumoren mit einer MR/SR gegenüber SN38. Diese prospektiven und statistisch deutlich signifikanten Daten unterstützen die Auffassung, dass Patienten Wirkstoffe vermeiden sollten, bei denen ihr Tumor eine extreme Wirkstoffresistenz zeigt.

6. Cost-effective treatment of women with advanced ovarian cancer by cytoreductive surgery and

chemotherapy directed by an in vitro assay for drug resistance. Orr JW Jr, Orr P, Kern DH Cancer J Sci Am. 1999 May-Jun;5(3):174-8.

Diese Arbeit stellt nach einer medianen Nachverfolgung von 24 Monaten die vorläufigen Ergebnisse einer Studie vor, welche es zum Ziel hat, die Durchführung des Gebrauchs des CTR-Tests zu untersuchen, um die Behandlung nach einer zyto-reduktiven Chirurgie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu dirigieren und die Auswirkung auf die Kosten zu betrachten. Eingeschlossen wurden 66 Patientinnen mit einem FIGO III-Status, welche keine Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten hatten, ferner keine Neoplasien und eine Resttumorgröße von  $<2$  cm aufwiesen. Gewebeproben der betroffenen Ovarial-Karzinome wurden mittels CTR-Test untersucht. Die nachfolgende Chemotherapie orientierte sich an dessen Ergebnis und 19 Fälle wurden mit einer Platin-Paclitaxel-Kombinationstherapie (TP), 47 Fälle mit einer Platin-Cyclophosphamid-Kombinationstherapie (CP) behandelt. Eine Kaplan-Meier-Abschätzung zeigte ein 3-Jahres-Überleben von 69%, mit einem 95% Konfidenzintervall von 58% und 79%, für die Gesamtzahl der Patientinnen. Für die beiden Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im 3-Jahres-Überleben (CP: 74% vs TP: 66%). Um ein 3-Jahres-Überleben mit einer Platin-Paclitaxel-Kombinationstherapie zu erzielen, mußten 4.615 US Dollar und 17.988 US Dollar im Fall einer Platin-Cyclophosphamid-Kombinationstherapie aufgewendet werden. Für eine Therapie, die sich nach dem CTR-Testergebnis richtete, betrugen die effektiven Kosten 9.768 US Dollar. Nicht betrachtet sind hierbei die Kosteneinsparungen durch Eliminierung ineffektiver Behandlungen, unnötiger Toxizitäten und der Verlust von Lebensqualität. Das Ergebnis dieser Studie ist nicht mehr aktuell, da Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin zur alleinigen Standardtherapie erhoben worden ist. Dennoch kann man an diesen Daten erkennen, dass es prinzipiell möglich ist, den CTR-Test einzusetzen, um Kosten im Gesundheitswesen einzusparen.

Neue klinische Daten in 2008/2009

1. Korrelation mit Überleben EORTC Studie 55971 - prospektiv Extreme drug resistance for carboplatin predicts resistance to first-line therapy in advanced-stage ovarian cancer: results from the EORTC-GCG/NCIC-CTG neoadjuvant trial. L. Verleye, C. Coens, F. Amant, M.E.L. van der Burg, N. Johnson, R. Verheijen, A. Casado, N.S. Reed, R.J. Parker, I. Vergote Communication at the 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abs.). In der EORTC-Studie 55971 wurden insgesamt 719 Patienten mit Stage IIIc-IV epitheliales Ovarialkarzinom eingeschlossen, von denen alle eine platinbasierte Therapie bekommen haben. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine der Gruppen wurde zunächst einer operativen Tumorreduktion unterzogen und hat erst danach die platinhaltige Chemotherapie bekommen (sog. adjuvante Therapie). Die andere Gruppe bekam zuerst die Chemotherapie, um den Tumor schon vor der operativen Reduktion zu reduzieren (sog. neoadjuvante Therapie). Mehr als ein Drittel der eingeschlossenen Patienten haben sich der Platintherapie gegenüber als resistent dargestellt (diese Resistenz ist definiert als eine Wiederkehr des Tumors innerhalb der ersten sechs Monate nach der Chemotherapie). Es wäre wünschenswert, wenn es einen Test gäbe, der die Resistenz bereits vor Therapiebeginn vorhersagen könnte, in dem Tumormaterial des Patienten getestet würde. Deswegen wurde in der Studie getestet, ob der Chemotherapie-Resistenz-Test (CTR-Test) diese Eigenschaft der Resistenzvorhersage in Bezug auf eine platinbasierte Therapie erfüllt. Patienten und Methoden: Die Tumorbiopsien der adjuvant behandelten Patienten wurden während der tumorreduzierenden Operation gewonnen und mit dem CTR-Test auf insgesamt 11 Chemotherapeutika getestet, einschließlich Carboplatin und Paclitaxel. Die in vitro Resistenz gegenüber den Chemotherapien basierte auf der Messung der prozentualen Hemmung des Tumorzellwachstums durch die jeweiligen Chemotherapeutika im CTR-Testverfahren. Klinisches Ansprechen gegenüber der Erstbehandlung wurde anhand der RECIST-Kriterien bestimmt. Ergebnisse: Von insgesamt 246 Patienten konnten Biopsien erhalten werden. Die Resistenzvorhersage mit Hilfe des CTR-Tests zeigte folgende Resultate: - Für Cisplatin und Topotecan ergab die Resistenzvorhersage ein positives Verhältnis in Bezug auf den 'WHO Performance Status'. - Für Gemcitabin zeigte sich eine positive Korrelation mit dem 'FIGO Status' ( $p < 0,05$ ). - Für Carboplatin zeigte sich eine signifikante Korrelation in Bezug auf die Resistenz gegenüber der Erstbehandlung ( $p < 0,05$ ). Durch multivariante Analyse konnten folgende unabhängige Vorhersagefaktoren für das Ansprechen ermittelt werden: - die verbleibende Erkrankung nach der Operation ( $p < 0,0001$ ), - die Anzahl der erhaltenen Chemotherapiezyklen ( $p = 0,007$ ) und - die Resistenzvorhersage für Carboplatin mit Hilfe des CTR-Tests ( $p = 0,008$ ).

Schlussfolgerungen: Resistenzvorhersage für Carboplatin mit Hilfe des CTR-Tests ist ein unabhängigersignifikanter prädiktiver Faktor für die Vorhersage von Therapieversagen bei der Erstbehandlung mit platinbasierten Chemotherapien beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.

2. Korrelation mit Überleben d'Amato 2009 Survival Among Patients with Platinum Resistant, Locally Advanced Non-Small Cell LungCancer Treatedwith Platinum-Based Systemic Therapy. d'Amato TA, Pettiford BL, Schuchert MJ, Parker R,Ricketts WA, Luketich JD, Landreneau RJ. Ann Surg Oncol. 2009 Jul 16. [Epub ahead of print]

AbstractBackground. Recent adjuvant chemotherapy trials after resection of stage II and III non-small cell lung cancer (NSCLC) have identified important survival differences among patients with immunohistochemical evidence suggesting platinum resistance. No clinical information exists regarding the impact upon survival of patients treated with platinum agents who exhibit cellular evidence of their tumors' resistance to platinum. We evaluated the utility of the extreme drug resistance (EDR) assay to predict mortality among a consecutive group of stage II through IV NSCLC patients receiving adjuvant or definitive platinum-based chemotherapy after resection or surgical biopsy. Methods. The Extreme Drug Resistance (EDR) Assay is a clinically validated cellular proliferation assay used to test tumors for chemotherapy drug resistance. Based on response in the EDR assay, tumor specimens from stage II through IV NSCLC patients were segregated into three groups: extreme drug resistant (EDR), intermediate drug resistant (IDR), and low drug resistant (LDR). Patient survival was evaluated after platinum-based chemotherapy Results. Platinum IDR/EDR was statistically significant in predicting shorter overall survival (29.8 months vs. 15.6 months) among platinum IDR/EDR-resistant patients compared with LDR patients ( $P = 0.047$ ). Median survival was 16.6 months for patients with IDR/EDR to platinum and any other second agent of doublet therapy compared with patients with LDR to any platinum-based doublet where median survival was not achieved ( $P = 0.0268$ ). Conclusions. This is the first study to demonstrate the utility of the EDR assay to predict poor clinical outcome when platinum-based therapy is used to treat patients with biological evidence of tumor resistance to platinum. These data corroborate the finding of recent studies evaluating possible molecular correlates to poor response to specific chemotherapeutic agents.

3. Korrelation mit Ansprechen Matsuo 2009 Chemotherapy time interval and development of platinum and taxane resistance in ovarian, fallopian, and peritoneal carcinomas. Matsuo K, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Arch Gynecol Obstet. 2009 May 20. [Epub ahead of print] Objective: To evaluate drug resistance after exposure to neoadjuvant chemotherapy and to postoperative chemotherapy in epithelial ovarian, fallopian, and primary peritoneal carcinomas. Methods: In vitro drug resistance assay results (EDR Assay, Oncotech, Inc.) for platinum and taxane were evaluated for the following three groups: (1) primary cytoreductive surgery without prior chemotherapy; (2) primary cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy with platinum and taxane; and (3) recurrent cases after postoperative chemotherapy with platinum and taxane. Proportions of extreme drug resistance (EDR) were analyzed with Fisher's exact test. Results: There were 277 cases that underwent primary cytoreductive surgery without prior chemotherapy: 14 cases of primary cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy with platinum and taxane, and 65 recurrent cases. Primary cytoreductive cases following neoadjuvant chemotherapy displayed an increased proportion of EDR to platinum agents compared to primary cytoreductive surgery without prior chemotherapy: neoadjuvant versus non-neoadjuvant, cisplatin 30 versus 7.3%, OR 5.4, 95%CI 1.3-23.2,  $P = 0.027$ ; carboplatin 33.3 versus 9.2%, OR 4.9, 95%CI 1.4-17.6,  $P = 0.038$ . There were no differences in the proportion of EDR to taxanes between the two groups. On the contrary, recurrent cases showed an increased proportion of EDR to paclitaxel compared to primary cytoreductive surgery without prior chemotherapy: recurrent versus primary, paclitaxel 33.3 versus 21.1%, OR 1.9, 95%CI 1.0-3.5,  $P = 0.031$ . There were no differences in the proportion of EDR for platinum and docetaxel between the two groups. Among recurrent cases, there was statistical significance between proportion of paclitaxel EDR and time interval of initial and recurrent surgeries (R (2) 0.143,  $P = 0.011$ ). Recurrent surgery after 5 years from initial cytoreduction was significantly associated with increased proportion of EDR to paclitaxel: 61.5 versus 22.6%, OR 5.5, 95%CI 1.35-22.2,  $P = 0.011$ . Conclusions: Platinum resistance was common after neoadjuvant chemotherapy, while paclitaxel resistance was common after postoperative chemotherapy.

4. Korrelation mit Ansprechen Kim 2009 - prospektiv 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. Kim HS, Kim TJ, Chung HH, Kim JW, Kim BG, Park NH, Song YS, Bae DS, Kang SB. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 May 16. [Epub ahead of print]

Purpose: We sought to investigate the efficacy of in vitro extreme drug resistance (EDR) assay for the prediction of drug response, platinum-resistance (progression-free survival, PFS <6 months) and survival in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) who received taxane- and platinum-based chemotherapy after surgery. Methods: Between December 2005 and August 2007, 43 patients were enrolled prospectively. They underwent staging laparotomy followed by six or nine cycles of taxane and platinum-based chemotherapy, and their tumors were submitted for in vitro EDR assay to taxanes (paclitaxel or docetaxel) and platinum compounds (carboplatin or cisplatin). Results: The rates of EDR to taxanes and platinum compounds were 20.9% (9/43) and 23.3% (10/43). Patients with EDR to platinum compounds showed a lower rate of overall response (60 vs. 100%), a higher rate of platinum-resistance (50 vs. 18.2%) and poor overall survival (OS) (median OS; 29.2 vs. 33.7 months) than those without EDR to platinum compounds ( $P < 0.05$ ), whereas patients with EDR to taxanes showed poor PFS than those without EDR to taxanes (12.5 vs. 19 months,  $P < 0.01$ ). Moreover, suboptimal debulking surgery and EDR to taxanes were poor prognostic factors for PFS (adjusted hazard ratio 3.215 and 3.984; 95% confidence interval 1.845-7.895 and 3.814-11.674, respectively) although there was no independent risk factor for poor OS by the multivariate Cox's proportional hazard analysis. Conclusions: In vitro EDR assay to taxanes and platinum compounds may be helpful for predicting drug response, platinum-resistance and survival in patients with EOC who received taxane- and platinum-based chemotherapy after staging laparotomy.

5. Korrelation mit Ansprechen Joo 2009 Efficacy of taxane and platinum-based chemotherapy guided by extreme drug resistance assay in patients with epithelial ovarian cancer. Joo WD, Lee JY, Kim JH, Yoo HJ, Roh HJ, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. *J Gynecol Oncol*. 2009 Jun;20(2):96-100. Objective: To evaluate the efficacy of taxane and platinum-based chemotherapy guided by extreme drug resistance assay (EDRA) in patients with epithelial ovarian cancer. Methods: Thirty-nine patients were enrolled, who were diagnosed as epithelial ovarian cancer, tubal cancer or primary peritoneal carcinoma and received both debulking surgery and EDRA in Asan Medical Center between August 2004 and August 2006. Another thirty-nine patients were enrolled, who did not receive EDRA as control. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC 5 were administered as primary combination chemotherapy to both EDRA group and the control group. In the EDRA group, paclitaxel was replaced by docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> if a patient showed extreme drug resistance (EDR) to paclitaxel and not to docetaxel. Carboplatin was replaced by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> if a patient showed EDR to carboplatin and not to cisplatin. If only one drug showed low drug resistance (LDR), it was allowed to add another drug which showed LDR such as gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup>. CT scan was performed every three cycles and CA-125 was checked at each cycle. Results: There was no significant difference in overall response rate between EDRA group and the control group (84.5% vs. 71.8%,  $p=0.107$ ). However, 93.8% of patients in EDRA group did not show EDR to at least one drug and its response rate was significantly higher than that of the control group (93.3% vs. 71.8%,  $p=0.023$ ). Conclusion: we could choose a combination of taxane and platinum which did not show EDR and could obtain a good response in the patients with ovarian cancer.

6. Korrelation mit Überleben Matsuo 2009 Low drug resistance to both platinum and taxane chemotherapy on an in vitro drug resistance assay predicts improved survival in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian and peritoneal cancer. Matsuo K, Bond VK, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. *Int J Cancer*. 2009 Jun 15. [Epub ahead of print] The objective of this study was to evaluate the role of an in vitro drug resistance assay to platinum and taxane in the management of advanced epithelial ovarian, fallopian and primary peritoneal cancer. All patients with FIGO Stage IIIc and IV who received postoperative chemotherapy with platinum and taxane for more than 4 courses after the initial cytoreductive surgery between 1995 and 2008 were evaluated. Patients who received neoadjuvant chemotherapy were not included. An in vitro drug resistance assay (EDRAssay, Oncotech, Tustin, CA) was used to determine drug resistance for each patient's tumor tissue. Level of drug resistance was described as extreme (EDR), intermediate (IDR), or low (LDR). Response to chemotherapy and survival were correlated to the EDR Assay. Of the 335 patients who underwent primary cytoreductive surgery, 173 cases met the criteria for statistical evaluation. The 58 patients (33.5%) whose tumors had LDR to both platinum and taxane had statistically improved progression-free survival and overall survival (OS) compared with the 115 patients (66.5%) who demonstrated IDR or EDR to platinum and/or taxane (5-year OS rates, 41.1% vs. 30.9%,  $p = 0.014$ ). The 5-year OS rates for the 28 (16.2%) cases that had optimal cytoreduction with LDR to both platinum and taxane was significantly improved over the 62 (35.8%) cases that were suboptimally cytoreduced with IDR or EDR to platinum and/or taxane (54.1% vs. 20.4%, respectively,  $p < 0.001$ ). In conclusion, LDR to

both platinum and taxane chemotherapy, as determined by an in vitro drug resistance assay, independently predicts improved survival in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian and peritoneal cancer, especially in those patients who undergo optimal primary cytoreduction. E.

Wissenschaftliche Studien (Resistenzmusteranalysen): Um Ärzten im klinischen Alltag Hilfestellungen für die Einsatzmöglichkeiten und die genauere Verwendung des CTR-Tests zu geben und um als Grundlage für weitere klinische Studien zu dienen, wurden Untersuchungen über Resistenzmuster der Chemotherapien von Primärtumoren, Metastasen und wiederkehrenden Tumoren mit Hilfe der Datenbank der Firma Oncotech Inc. angefertigt. Die klinischen Korrelationen wurden dabei nicht betrachtet.

1. Heterogeneity of drug resistance in human breast and ovarian cancers. Kern DH Cancer J Sci Am. 1998 Jan-Feb;4(1):41-5. In seiner Arbeit quantifizierte Kern das Ausmaß der Heterogenität der Wirkstoffresistenz bei Mamma- und Ovarialkarzinomen. Hierzu wurden Primärtumore mit synchronen (Auftritt gleichzeitig mit Primärtumor) und metachronen (Aufreten bei wiederkehrenden Erkrankungen) Metastasen mittels CTR-Test in ER (extreme Wirkstoffresistenz), MR (mittlere Wirkstoffresistenz) und SR (schwache Wirkstoffresistenz) gegenüber Cisplatin, Paclitaxel und Doxorubicin eingeteilt. Dabei wurde gefunden, dass im Fall von Ovarialkarzinomen gegenüber Cisplatin und Paclitaxel kein erhöhtes Auftreten von extremer Wirkstoffresistenz bei synchronen Fernmetastasen besteht. Für metachrone wiederkehrende Tumoren stieg das Auftreten von extremer Wirkstoffresistenz auf 34% gegenüber 16% bei den Primärtumoren (Chi Quadrat-Test:  $P=0,002$ ). Analoges zeigte sich für das Mammakarzinom. Verglichen mit dem Primärtumor, war das Auftreten für extreme Wirkstoffresistenz gegenüber Doxorubicin bei synchronen Metastasen geringfügig, wenn auch nicht signifikant, erhöht. Für metachrone wiederkehrende Tumore stieg das Auftreten der Wirkstoffresistenz von 16% bei den Primärtumoren auf 36% (Chi Quadrat-Test:  $P=0,003$ ). Zusammenfassend betrachtet variiert die Wirkstoffresistenz abhängig von Entität und Therapeutikum zwischen 52% bis 74% und ist weitreichend konserviert. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen Akquirierung von Resistenzen abhängig von Entität und Therapeutikum bei 20% bis 35% liegt. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit für die Akquirierung höher, als die Wahrscheinlichkeit, Resistenzen zu verlieren. Diese Verlustwahrscheinlichkeit von Resistenzen liegt zwischen 4% und 24%.

2. Conservation of in vitro drug resistance patterns in epithelial ovarian carcinoma. Tewari KS, Mehta RS, Burger RA, Yu IR, Kyshtobayeva AS, Monk BJ, Manetta A, Berman ML, Disaia PJ, Fruehauf J. J Gynecol Oncol. 2005 Sep;98(3):360-8. Tewari et al. zeigen in ihrer Arbeit für das epitheliale Ovarialkarzinom anhand einer großen unselektierten Anzahl maligner Gewebe (primär:  $n=2031$ ; metastatisch:  $n=4959$ ), dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen primären Tumoren und metastatischen Läsionen besteht, wenn die Prozentzahlen der mittels CTR-Test in ER (extreme Wirkstoffresistenz), MR (mittlere Wirkstoffresistenz) und SR (geringe Wirkstoffresistenz) eingeteilten Tumoren verglichen werden. Unter den insgesamt 6990 Tumorproben befanden sich 119 Paare von Primärtumoren und synchrone Läsionen. Auch zwischen diesen konnten keine signifikanten Differenzen in dem Prozentsatz der als ER klassifizierten Tumorproben gefunden werden. Zwischen SR und ER wurde eine Veränderung von etwa 10% beobachtet. Ebenfalls keine signifikante Änderung der Resistenzen zeigte sich bei den 334 vorliegenden Paaren von Primärtumoren und metachronen wiederkehrenden Läsionen. Die Autoren schlossen zusammenfassend, dass die in vitro Wirkstoffresistenz bei Wiederauftreten nicht signifikant durch die zwischenzeitliche Therapie beeinflusst wurde.

Zusätzlich gibt es drei weitere Publikationen, die den CTR-Test weiter wissenschaftlich validieren:

1. Extreme drug resistance in primary brain tumors: in vitro analysis of 64 resection specimens. Haroun RI, Clatterbuck RE, Gibbons MC, Burger PC, Parker R, Fruehauf JP, Brem H. J Neurooncol. 2002 Jun;58(2):115-23.

2. Factors associated with success of the extreme drug resistance assay in primary breast cancer specimens. Ellis RJ, Fabian CJ, Kimler BF, Tawfik O, Mayo MS, Decelis CR, Jewell WR, Connor C, Modrell C, Praeger M, McGinness M, Mehta R, Fruehauf J. Breast Cancer Res Treat. 2002

Jan;71(2):95-102.

3. In vitro chemoresistance and biomarker profiles are unique for histologic subtypes of epithelial ovarian cancer. Cloven NG, Kyshtoobayeva A, Burger RA, Yu IR, Fruehauf J. *Gynecol Oncol*. 2004 Jan;92(1):160-6.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant?**

Eine entsprechende Abbildung der im DRG-System heterogen verteilten, sehr speziellen Methode ist bisher nicht erfolgt. Eigene Fallpauschalenzuordnungen oder Zusatzentgelte existieren auch aufgrund fehlender Abbildung im OPS-Bereich nicht.

Da das Verfahren zu teuer für die betroffenen DRGs ist, lässt sich das Verfahren nur sinnvoll in das Entgeltsystem integrieren, wenn es zu einer Abgrenzung zu nicht vom InEK zugelassenen Methoden kommt.

**c. Verbreitung des Verfahrens**

- Standard       Etabliert       In der Evaluation  
 Experimentell       Unbekannt

**d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens**

Bei der Testung von bis zu 7 Substanzen entstehen Mehrkosten von insgesamt EUR 1749,00.

Bei der Testung von bis zu 14 Substanzen entstehen Mehrkosten von insgesamt EUR 2499,00.

Ggf. können in der Klinik zudem weitere Kosten (insbesondere Personalkosten für Patientenaufklärung, Tumoranmeldung und -verpackung) hinzutreten.

**e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt**

Einschränkende Voraussetzung ist immer das vitale Tumorzellen zur Verfügung stehen und die Patienten eine Chemotherapie als therapeutische Option haben. Zusätzlich muss die Anwendbarkeit durch klinische Daten belegt sein.

Aufgrund der Datenlagen wird das Verfahren primär im gynäkologischen Bereich einsetzbar sein. Hier wird das Verfahren im Ovarial CA für Patientinnen mit Platin-refraktären Rezidiv oder Platin-sensitive Patientinnen der 3. oder späteren Linie anwendbar sein. Da hier nur maligne Ergüsse vorhanden sind, schränkt das die Anwendbarkeit ein. Damit würde man auf ca. 1000 Patienten im Jahr kommen.

Sollte sich die Datenlage für die Ovar CA Ersterkrankung verbessern, könnten weitere ca. 3000

Patienten im Jahr hinzukommen. Solche Daten liegen jedoch nicht vor.

Im Mamma CA ist nur das metastasierte CA von Interesse, was im Jahr ca. 1000 Patienten bedeutet.

Die restlichen Tumoren - auch ausserhalb der Gynäkologie - wären aufgrund der oben genannten Bedingungen mit max. 1000 Patienten pro Jahr vertreten.

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern)**

Die existierende Schlüsselnummer 1-990 muss aufgrund der Verwechslungsgefahr differenziert werden. Die Kosten unterscheiden sich erheblich. Die anderen Testung 1-990.2 (siehe oben) liegen bei ca. 400 Euro. Die anderen Testungen 1-990.3 bei ca. 3000 Euro und die hier vorgeschlagenen 1-990.1 bei 1749 Euro.

(Preise jeweils bezogen auf die Testung von 7 Medikamenten.)

**g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant?** (Vorschläge für die externe Qualitätssicherung müssen mit der BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH abgestimmt werden.)

Keine direkte Relevanz

**8. Sonstiges** (z.B. Kommentare, Anregungen)