

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

DISSERTATION

Klinische Bedeutung der präoperativen Mangelernährung  
bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom -  
Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paulina Ali (geb. Skowronek)

Aus Kraków, Polen

Datum der Promotion: 25.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch).....	3
Abstract (english) .....	4
1 Hintergrund .....	6
1.1 Mangelernährung bei Krebspatienten .....	6
1.1.1 Allgemeine Aspekte zur krebsassoziierten Mangelernährung.....	6
1.1.2 Epidemiologie.....	7
1.1.3 Klinik und prognostische Bedeutung der Mangelernährung .....	7
1.1.4 Ätiologie und Pathomechanismus .....	8
1.1.5 Diagnostik der Mangelernährung .....	9
1.2 Das Ovarialkarzinom.....	13
1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren .....	13
1.2.2 Ätiologie und Disseminierungswege .....	15
1.2.3 Stadieneinteilung .....	16
1.2.4 Präoperative Diagnostik.....	16
1.2.5 Therapie des Ovarialkarzinoms .....	18
1.2.6 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms .....	19
2 Fragestellung .....	22
2.1 Besondere Aspekte der Mangelernährung bei Ovarialkarzinompatientinnen .....	22
2.2 Ziel der Untersuchung .....	24
3 Material und Methoden .....	22
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Probandinnenkollektiv .....	25
3.2.1 Rekrutierung der Probandinnen .....	25
3.2.2 Einschlusskriterien.....	26
3.2.3 Ausschlusskriterien.....	26
3.3 Einschätzung des Ernährungszustandes.....	26
3.3.1 Anamnestische Angaben und Laborparameter .....	26
3.3.2 Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) .....	27
3.3.3 Klinische Indizes .....	29
3.3.4 Analyse der Körperzusammensetzung.....	30
3.4 Einschätzung des Tumorstatus.....	37
3.5 Follow-up Status.....	38
3.6 Statistische Analyse .....	38

4	Ergebnisse .....	41
4.1	Deskriptive Statistiken.....	41
4.1.1	Patientinnencharakteristika .....	41
4.2	Aufkommen von Mangelernährung.....	44
4.2.1	Mangelernährung unter Ovarialkrebs-Patientinnen - deskriptive Statistiken.....	44
4.2.2	Aufkommen von Mangelernährung – explorative Statistiken .....	49
4.3	Prädiktivwert der Mangelernährung.....	55
4.3.1	Postoperative Tumorfreiheit.....	56
4.3.2	Komplikationsrate .....	57
4.3.3	Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie .....	63
4.4	Prognostischer Wert der Mangelernährung .....	64
4.4.1	Das gesamte und rezidivfreie Überleben.....	64
4.4.2	Mangelernährung und Gesamtüberleben .....	65
4.4.3	Mangelernährung und rezidivfreies Überleben.....	67
4.4.4	Aszites und Mangelernährung – Einfluss aufs Gesamtüberleben.....	68
5	Diskussion.....	71
5.1	Methodendiskussion .....	71
5.2	Ergebnisdiskussion .....	75
5.2.1	Verbreitung der Mangelernährungszustände bei Ovarialkrebspatientinnen und Risikofaktoren für Mangelernährung .....	75
5.2.2	Mangelernährung und Tumorausbreitung.....	78
5.2.3	Prädiktive und prognostische Rolle der Mangelernährung .....	79
5.2.4	Der NRS-2002 und übrige Indikatoren der Mangelernährung – Vergleich.....	85
6	Literaturverzeichnis.....	90
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	106
8	Abkürzungsverzeichnis .....	108
9	Fragebogen.....	110
10	Eidesstattliche Versicherung .....	118
11	Lebenslauf .....	119
12	Publikationsliste .....	121
13	Danksagung .....	123

## Abstract (Deutsch)

**Einleitung:** Mangelernährung ist eine große Herausforderung für die Ärzte als auch für die Ovarialkarzinompatientinnen selbst. Bisher gibt es nur wenige Daten, aber keine umfangreichen prospektiven Studien in Bezug auf diese Problematik.

**Methoden:** Die vorgelegte Arbeit beinhaltet Ergebnisse einer prospektiven Studie an 152 Patientinnen mit der Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Tuben- oder Peritonealkarzinoms. Alle Probandinnen wurden zum Zeitpunkt primärer oder rezidivierter Diagnose mit Indikation zu einer zytoreduktiven Operation stationär aufgenommen. Wir erhoben den Ernährungsstatus präoperativ mittels Nutritional Risk Score 2002 (NRS-2002) als Hauptmethode. Ergänzend wurden Nutritional Risk Index (NRI), Albumin, Präalbumin, Transferrin, Gewichtsverlust innerhalb der 3 Monaten festgestellt sowie eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt (etablierte Parameter: Phasenwinkel  $\alpha$  und ECM/BCM Ratio). Die Daten zur Operation und zum postoperativen Verlauf wurden im Rahmen der Studie erfasst.

**Ergebnisse:** Die Häufigkeit der festgestellten Mangelernährung variierte immens (2% - 78,1%) und hängt stark von dem eingesetzten Indikator ab. Nach der Hauptmethode NRS-2002 wiesen 18,4% der Probandinnen ein hohes Mangelernährungsrisiko ( $\text{NRS} \geq 3$ ). Es konnten Risikofaktoren für das Auftreten der Mangelernährung identifiziert werden und zwar ein großes Volumen von Aszites  $> 500$  ml, das fortgeschrittene Lebensalter  $> 65$  Jahren und die Platinresistenz bei rezidivierter Erkrankung. Das Auftreten der Mangelernährung ( $\text{NRS} \geq 3$ ) korrelierte zusätzlich mit dem ausgedehnten Tumorausbreitungsmuster.

Das hohe Mangelernährungsrisiko nach NRS-2002 stellte sich bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom als ein valider unabhängiger Prädiktor für die nicht komplette Tumorsektion dar. Außerdem benötigten die nach NRS-2002 Mangelernährten signifikant größere Mengen an Blutpräparaten und spezifisch: Erythrozyten Konzentraten als nach NRS-2002 nicht mangelernährte Patientinnen. In der mangelernährten Gruppe ( $\text{NRS} \geq 3$ ) traten alle drei Todesfälle innerhalb den 30 postoperativen Tagen auf. Es zeigte sich jedoch in den multivariaten Analysen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mangelernährung ( $\text{NRS} \geq 3$ ) und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen, der Krankenhausverweildauer oder Resistenz zu platinhaltige Chemotherapie, die bei den primär erkrankten Patientinnen

der Operation folgte. Der NRS  $\geq 3$  ist ebenso unter den Frauen in unserem Kollektiv kein unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben, sowie für das rezidivfreie Überleben.

Der NRS-2002 ist ein valider prädiktiver Faktor in der erwähnten Patientengruppe. Dennoch erlaubt die Durchführung weiterer präoperativer Tests präzisere Ergebnisse und zusätzliche Prognosen zu erzielen.

**Schlussfolgerung:** Mangelernährung ist bei den an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen mit dem schlechten Verlauf signifikant verbunden. Die Abschätzung des Ernährungsstatus dieser Patientinnen sollte fest in das präoperative Screening aufgenommen werden.

## Abstract (english)

**Introduction:** Malnutrition remains a serious challenge to women with ovarian cancer diagnosis and their doctors. The objective of this study was to examine in detail the role of perioperative malnutrition in patients with ovarian cancer.

**Methods:** This thesis contains results of a prospective study on 152 women with diagnosed epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Each registered patient suffered from a primary or recurrent disease and was admitted to the hospital for a cytoreductive surgery. The nutritional status assessment was carried out prior to the operation with Nutritional Risk Score 2002 (NRS-2002) as a main tool. Additionally we used Nutritional Risk Index (NRI), serum albumin, prealbumin and transferrin levels, weight loss within 3 months before the surgery and bioelectrical impedance analysis (BIA; parameters: phase angle  $\alpha$  and ECM/BCM index). Data to tumor resection were collected intra-operatively and together with follow-up information correlated with nutritional parameters.

**Results:** The incidence of malnutrition varied greatly (2% - 78,1%) depending on the tool used for nutritional status assessment. According to NRS-2002 18,4% of the patients showed high nutritional risk (NRS  $\geq 3$ ). Large ascites volume  $> 500$  ml, older age  $> 65$  years and resistance to platinum containing chemotherapy by recurrent cancer were identified as risk factors for occurrence of malnutrition. Additionally, NRS  $\geq 3$  correlated positively with extended tumor spread.

NRS  $\geq 3$  was an independent predictor for incomplete tumor resection. Moreover, patients with NRS  $\geq 3$  required significantly more blood products transfusions and specifically erythrocyte concentrate transfusions than patients with NRS  $< 3$ . All three cases of early post-operational death

within 30 days after the surgery occurred in the  $\text{NRS} \geq 3$  group. However, in the multivariate analyses, there was no statistically significant correlation between malnutrition ( $\text{NRS} \geq 3$ ) and postoperative morbidity, length of hospital stay or resistance to platinum containing chemotherapy that followed the surgery in patients with primary cancer. Neither was the  $\text{NRS} \geq 3$  an independent prognostic factor for overall nor for tumor-free survival.

The NRS-2002 was a valid predictive factor in the above mentioned population. Nevertheless other nutritional status parameters provided more precise results as well as showed additional correlations with outcome.

**Conclusion:** Malnutrition correlates significantly with poor prediction in patients with ovarian cancer. Nutritional status assessment should be incorporated in the preoperative screening in this group of patients.

# 1 Hintergrund

## 1.1 Mangelernährung bei Krebspatienten

### 1.1.1 Allgemeine Aspekte zur krebsassoziierten Mangelernährung

In der westlichen Gesellschaft des 21. Jahrhunderts berichten die Medien viel häufiger über Obesitas-Epidemie als über mangelhafte Ernährungszustände. Demnach sind bestimmte Patientengruppen besonders häufig von einem Mangelernährungsrisiko betroffen. Dazu zählen neben geriatrischen und kardiologischen vor allem onkologische Patienten. Die Mangelernährung begleitet oft eine Krebserkrankung, sie kann den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, sowie eine direkte Todesursache sein (1). So beschrieb bereits der griechische Arzt Hipokrates aus Koos (um 460- um 370 v. Chr.) die Kachexie: „das Fleisch wird konsumiert und wird zum Wasser,... der Bauch füllt sich mit Wasser, die Füße und Beine schwellen, die Schulter, die Claviculas, der Brustkorb und die Schenkel zerfließen... Diese Krankheit ist tödlich“ (2).

Es gibt keine einheitliche Definition der Mangelernährung in der vorliegenden Literatur (3 - 5). Die Arbeitsgruppe „cachexia - anorexia in chronic wasting diseases“ verwendet folgende Definition: “Unter **krebsassoziiertes Mangelernährung** ist ein multifaktorielles Syndrom zu verstehen, das bei einer Gewichts-, Fett- und Muskelmasseabnahme sowie Proteinkatabolismus charakterisiert wird und bei der unterliegenden Erkrankung verursacht ist“ (6).

Die ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) beschreibt die **Malnutrition** als ein subakuter oder chronischer Fehlernährungszustand, bei der eine Kombination von Unter- und Überernährung verschiedenen Grades zur Entzündungsaktivität mit Veränderungen der Körperzusammensetzung führt sowie eine gestörte Organfunktion auftritt (7). Das deutsche Wort „Mangelernährung“ schließt allerdings die Überernährungszustände an sich aus.

Eine **Tumorkachexie** wird durch einen Konsens einer internationalen Arbeitsgruppe als ein multifaktorielles Syndrom definiert, welches sich durch die fortlaufende Skelett-Muskelmasseabnahme (mit oder ohne Fettmasseabnahme) auszeichnet, die schlecht auf konventionelle Ernährungstherapie anspricht und zu progressiver funktioneller Beeinträchtigung führt. Ihre Pathophysiologie zeichnet sich durch negative Protein- und Energiebilanz aus, die durch eine Kombination von reduzierter Nahrungszufuhr und gestörtem Stoffwechsel bedingt ist“ (8).

Obwohl heutzutage in der Krebstherapie moderne Geräte und Techniken verfügbar sind, werden Ernährungsstatusbestimmungen und Ernährungsinterventionen nur selten routinemäßig durchgeführt.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Mangelernährung ist eine der am häufigsten vorkommenden Folgen einer Krebserkrankung (9, 10). Die aktuellsten Daten aus verschiedenen europäischen Krebszentren (Deutschland, Niederlande, Frankreich, Italien, Großbritannien) berichten über Aufkommen der Mangelernährung bei circa 20-40% aller Patienten mit einem Karzinom (1, 11 - 15). Allerdings variiert dieser Anteil je nach Art des Tumors, Lokalisation, Metastasierung, Stadium der Krankheit und ihrer Therapie und in einigen Patientengruppen kann bis zu 85% ausmachen (16 - 24). Dabei weisen etwa zwei Drittel der Krebspatienten, die an der malignen Grunderkrankung sterben, eine Kachexie auf (25). Bei fortgeschrittenem Karzinom kann Mangelernährung die direkte Ursache des Todes sein (1). Zu den Tumoren, die besondere Neigung aufweisen, den Ernährungszustand negativ zu beeinflussen zählen die gastrointestinalen-, HNO-Tumore (13) und Lungentumore (16, 26).

Unter gynäkologisch-onkologischen Patientinnen leiden die am Ovarialkarzinom Erkrankten am häufigsten unter einer Mangelernährung (27, 28). In dem Eierstockkrebskollektiv der Studie von Laky et al. waren 67% der Patientinnen schon bei der Erstdiagnose mangelernährt (29).

### **1.1.3 Klinik und prognostische Bedeutung der Mangelernährung**

Durch Mangelernährung kann die Funktion eines jeden Organes gestört werden. Im klinischen Alltag kommt es bei den Mangelernährten zur Abnahme der Leistungsfähigkeit, zu Müdigkeit und Antriebsverlust. Wegen der gestörten Immunfunktion besteht eine Infektneigung. Außerdem treten häufig Tumoranämie und gastrointestinale Störungen auf als Konsequenzen des gehinderten Metabolismus von Knochenmark und Darmmukosa. All diese Veränderungen führen zu verminderten Lebensqualität, höherer Komorbidität und kürzerer Lebenserwartung (30).

In der aktuellen Studie von Phippen et al. mit an gynäkologischen Malignomen erkrankten Patientinnen wurde bei den Mangelernährten das häufigere Auftreten von therapieverbundenen Komplikationen beobachtet, im Vergleich zu Nichtmangelernährten. Unter anderem waren es: entzündliche Komplikationen, Reoperationen und längere Krankenhausaufenthalt (31).



Der Zusammenhang zwischen schlechterem Ernährungszustand und kürzerem Überleben wurde bei Eierstockkrebspatientinnen bereits beschrieben (32 - 35).

#### **1.1.4 Ätiologie und Pathomechanismus**

Der Pathomechanismus der krebsassoziierten Mangelernährung ist sehr komplex. Die Ursachen variieren von einer Patientin zur anderen und können eine Kombination aus reduzierter Nahrungszufuhr, gehinderter Nahrungsverwertung, gestiegenem Energiebedarf und/oder Verlust von energiereichen Substanzen (z.B. Aszites, Blut) sein (30).

Die Ursachen von karzinombedingter Mangelernährung lassen sich in zwei Kategorien aufteilen: 1) krebsbedingte Faktoren und 2) therapiebedingte Faktoren, wobei die Abgrenzungen oft artifiziell sind.

##### 1) Krebsbedingte Faktoren

###### a) Stoffwechselveränderungen

Der Tumor verursacht die Produktion von Substanzen, die proinflammatorisch (u.a. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6) und prokatabolisch (u.a. lipid-mobilizing factor (LMF), proteolysis inducing factor (PIF), anemia inducing factor) wirken (36, 37). Die o.g. Mediatoren verursachen Metabolismusveränderungen, u.a. höhere Aktivität des Cori-Zyklus und Ruheenergieaufwand, Glukoneogenese, Lipolyse, Proteinenkatabolismus (10, 36). Die klinischen Folgen davon sind u.a. Verlust von Muskelmasse und Fettgewebe sowie eine Wasserverschiebung vom intrazellulären in den extrazellulären Raum (38, 39). Bei lange bestehenden Ernährungsdefiziten können die inneren Organe und Zentrales Nervensystem beeinträchtigt werden (30).

###### b) Anorexia

Anorexia wird klinisch als Appetitverminderung bzw. Appetitverlust definiert (40). Sie resultiert aus den Veränderungen der physiologischen Mechanismen, die das Essverhalten kontrollieren (6). Laut einer Hypothese nach Laviano et al. ist die erhöhte zentrale serotoninerge Aktivität mindestens teilweise dafür verantwortlich. Sie führt sekundär zur Steigerung des Tryptofangehaltes im Gehirn, was von verschiedenen Faktoren gefördert wird, darunter Interleukin-1 (41). Auch Depression, psychologische Beschwerden, Schmerzen, Schluckstörungen können eine Rolle bei der Pathogenese der Anorexie von Tumorpatientinnen spielen (6). Appetitlosigkeit kann jedoch auch als Nebenwirkung der Krebsbehandlung auftreten

(z.B. einer Operation, Chemo- oder Radiotherapie), als auch tumorbedingt sein (z.B. Stenose, Peritonealkarzinose, Aszites).

c) „Sekundärfolgen“

Zu Sekundärfolgen zählen unter anderem:

- Intestinale Obstruktion
- Schmerzen
- Depression
- Geschmacksveränderungen und Aversionen gegen Speisen
- Frühes Völlegefühl
- Übelkeit und Erbrechen
- Gastrointestinale Störungen
- Infektionen

Die oben aufgelisteten Sekundärfolgen können wiederum zu Stoffwechselveränderungen und Anorexie führen. Manche der sekundären Ursachen werden durch therapiebedingten Faktoren verursacht.

## 2) Therapiebedingte Faktoren

Die Behandlung einer Krebserkrankung benötigt den Einsatz besonders aggressiver Therapeutika. Diese belasten den Organismus oftmals stark mit Nebenwirkungen. Je nach Tumorart werden Operationen, Chemo-, Radio-, Hormon- und Immuntherapie bzw. eine Kombination dieser eingesetzt. Jeder dieser Therapiemodi verursacht ernährungsrelevante Nebeneffekte wie Anorexie, Stomatitis, Geruchs- und Geschmacksveränderungen, Übelkeit, Erbrechen, und Diarrhoe. Diese führen durch verschiedene Pathomechanismen zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes. Kombinationstherapien können diesen Effekt potenzieren.

### **1.1.5 Diagnostik der Mangelernährung**

Da Mangelernährung ein komplexes und multifaktorielles Syndrom darstellt, existieren bisher nur unzureichende Werkzeuge, die den Ernährungszustand einfach und adäquat abschätzen können. Es gibt jedoch Messungsmethoden, die seine verschiedene Aspekte beurteilen.

Laut Sobotka et al. und Pirlich et al. sowie nach aktueller Empfehlung der ESPEN kann die Ernährungsdiagnostik in zwei Etappen gegliedert werden. Das Screening dient der einfachen

Identifizierung des Mangelernährungsrisikos. Die positiv gescreenten Patienten werden anschließend einer Beurteilung des Ernährungszustandes unterzogen (42 - 44 ).

#### **1.1.5.1 Screeningsmethoden**

Eine Screeningmethode sollte im klinischen Alltag einfach durchführbar und kostengünstig sein, sowie effektiv die Patientinnen mit Risiko auf Mangelernährung identifizieren. Dazu dienen anamnestische Angaben zu Gewicht / Gewichtsverlauf, Nahrungsaufnahme und gegebenenfalls auch Ergebnisse der klinischen Untersuchung sowie Daten von anthropometrischen Messgeräten (42). Die ESPEN empfiehlt in ihren Leitlinien einige Screeningsmethoden (45). Manche davon sind objektiv, andere beinhalten teilweise subjektive Abschätzung des Patienten durch den Untersucher.

Zu den Screeningsmethoden zählen u.a. Body Mass Index (BMI) (46), Gewichtsverlust in den vergangenen 3 bzw. 6 Monaten (43, 47, 48), Subjective Global Assessment (SGA) (49), Nutritional Risk Score – 2002 (NRS-2002) (50), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (51), Mini Nutritional Assessment (MNA) (52) und Nutritional Risk Index (NRI) (53). Letzt genannter wird in den Leitlinien der ESPEN nicht erwähnt, sondern von Buzby et al. beschrieben. Die Beschreibung der Methoden, die in der vorliegenden Arbeit angewandt wurden, ist dem Kapitel „Methoden“ zu entnehmen.

#### **1.1.5.2 Bewertungsmethoden**

Die Bewertung des Ernährungsstatus dient der detaillierten Abschätzung und sollte Angaben zur Nährstoffbilanz, Körperzusammensetzung und –funktion sowie zur systemischen Entzündungsaktivität beinhalten (42). Unten ist eine Auswahl von Methoden erwähnt (siehe Tabelle 1).

Einige der Bewertungsmethoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung (u.a. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), Densitometrie, Ganzkörperkalium, Dilutionsmethoden) sind zwar genau aber auch sehr komplex, aufwändig und kostenintensiv und daher nicht für den klinischen Alltag geeignet. Einige davon stellen Referenzmethoden zur Beurteilung der Körperzusammensetzung dar (54). Mit Hilfe dieser wurden indirekte Messungsmethoden entwickelt, wie die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (54). Eine kurze Erklärung dieser Bewertungsmethoden ist im Diskussionsteil zu finden (siehe Kapitel 5.1).

**Tabelle 1:** Verfahrenstechniken zur Erfassung des Ernährungsstatus (42).

Nährstoffbilanz	- Ernährungsanamnese (z.B. Nahrungsmittelprotokolle, 24-Stunden-Recall, Ernährungsgeschichte) - klinische Untersuchung (Zeichen des Ödems, der Dehydratation) - Kalorimetrie (direkte / indirekte) - Laborwerte (z.B. Serumproteine, Mikroelemente)
Körperzusammensetzung	- Anthropometrie (z.B. Körpergewicht, Body Mass Index, Oberarmumfang, Trizepshautfalte) - Densitometrie - Dilutionsmethoden - Ganzkörperkalium - BIA
Körperfunktion	- Untersuchung der Muskelkraft („handgrip dynamometry“) - direkte Muskelstimulation - Abschätzung der Atemfunktion - Abschätzung der kognitiven Funktion (z.B. MMSE: „mini mental state“) - Abschätzung der Immunfunktion (Lymphozytenzahl)
Systemische Entzündungsaktivität	- Laborwerte (CRP, Serumalbumin, Blutsenkung)

Im Folgenden werden die Techniken zur Ernährungsstatusabschätzung aufgelistet, die in dem vorliegenden Projekt verwandt wurden:

#### Labordiagnostik

Die Blutanalysen ermöglichen die Bewertung des Proteinniveaus durch Bestimmung von Präalbumin, Albumin oder Transferrin. Diese drei Proteine sind Malnutritionsmarker, da ihr Niveaus bei Energie- und Eiweißmangelernährung sinkt. Sie zeichnen sich durch verschiedenen Halbwertszeiten aus uns zwar: Präalbumin – 20 Stunden, Transferrin – 10 Tage, Albumin - 20 Tage (55, 56). Aus diesem Grund widerspiegeln sie Ernährungsdefizite, die unterschiedlich lange andauern.

Charakteristisch für Mangelernährung ist auch eine niedrige Lymphozytenzahl, durch verminderte Lymphozytenreifung. Dieser Zustand ist oft mit einer Fehlfunktion des Immunsystems und einer Infektionsneigung verbunden (56).

#### Analyse der Körperzusammensetzung

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine etablierte Methode, um das Gewicht und den prozentuellen Anteil der Magermasse (Lean Body Mass, LBM), die Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM), die extrazelluläre Masse (Extra Cellular Mass, ECM)

und den Körperfettanteil (Body Fat, BF) berechnen zu können. Dies erlaubt Veränderungen festzustellen, die vor dem klinisch bemerkbaren Gewichtsverlust auftreten.

Die BIA erlaubt die Messung von zwei prognostisch relevanten Parametern, die ECM/BCM-Ratio und den Phasenwinkel  $\alpha$  (57 - 59).

In einer Konsensstellungnahme gibt ESPEN Minimumkriterien zu Erkennung der Mangelernährung in zwei Alternativen. Erste Option bezieht sich auf die Patienten mit BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ . Zweite Option beinhaltet Patienten mit unabsichtlicher Gewichtsverlust ( $> 10\%$  unabhängig von Zeit oder  $> 5\%$  in der vergangenen drei Monaten) zusammen mit entweder reduziertem BMI ( $< 20 \text{ kg/m}^2$  bei Patienten unter dem 70. Lebensjahr oder BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  bei Patienten über dem 70. Lebensjahr) oder mit niedrigem Fettfreie-Masse-Index (bei Frauen: FFMI  $< 15 \text{ kg/m}^2$ ) (44).

Fettfreie-Masse-Index (FFMI) ist ein von BIA-Messungen abgeleiteter Parameter: (FFMI = Magermasse [kg] / Größe [m]<sup>2</sup>) (60).

## 1.2 Das Ovarialkarzinom

Der Begriff „Ovarialkarzinom“ bezieht sich auf eine heterogene Gruppe von malignen Ovarialneoplasien. Die histologische Klassifikation der malignen Ovarialtumoren erfolgt gemäß WHO Klassifikation, siehe Tabelle 2 (61). Am häufigsten kommen die epithelialen Karzinome vor, sie machen 90% der Eierstockkrebsfälle aus.

**Tabelle 2:** Histologische Klassifizierung maligner Ovarialtumoren nach WHO, 2014 (61).

Epitheliale Tumoren (~90%)
Serös
Muzinös
Endometrioid
Klarzellig
Brenner
Seromuzinös
Undifferenziert
Mesenchymale Tumoren
Gemischte epitheliale und mesenchymale Tumoren
Keimstrangtumoren
Granulosa-Tumor
Sertoli-Tumor
Andere
Gemischte Keimstrang-Stroma-Tumoren
Keimzelltumore
Dysgerminom
Teratom
Andere
Sonstige Tumoren (z.B. maligne Struma ovarii, Adenokarziom des Rete ovarii, Kleinzellkarzinom)
Metastasen

Nach Differenzierungsgrad des neoplastischen Gewebes werden die Tumore als gut differenziert (Grading I = G1), mäßig differenziert (Grading II = G2) und schlecht differenziert bzw. undifferenziert (Grading III = G3) klassifiziert.

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Ovarialkarzinom ist das achthäufigste Malignom der Frauen in Deutschland. Nur im Jahr 2012 erkrankten daran in Deutschland circa 7380 Frauen, was 3,3% aller weiblichen Malignome verkörperte (62, 63). Trotz relativer Seltenheit der Erkrankung ist sie die häufigste Todesursache in der gynäkologischen Onkologie (5,6 % aller Karzinomtodesfälle). Nur etwa 41% der erstdiagnostizierten Patientinnen überleben fünf und mehr Jahre (63). Diese insgesamt

schlechte Prognose ist Folge v.a. einer späten Diagnosestellung, die bei den meisten Patientinnen (circa 75%) in einem fortgeschrittenem Stadium der Krankheit stattfindet (64).

Das Medianalter bei Erstdiagnose beträgt im Durchschnitt 69 Jahre. Nur 5-10% der ovariellen Malignome treten vor dem 45. Lebensjahr auf, meistens vom Typ des Keimzelltumore (63).

Die Risikofaktoren des Ovarialkarzinoms können in vier Kategorien unterteilt werden: 1) das Alter, 2) gynäkologische und reproduktionsassoziierte Faktoren, 3) umweltbedingte Faktoren, 4) genetische Prädisposition (65).

Die Mehrheit der Fälle einer Ovarialkrebserkrankung wird bei Frauen entdeckt, die sich im peri- bzw. postmenopausalen Stadium befinden (> 40 Lebensjahr). Die genetisch bedingten Neoplasien entstehen allerdings etwa zehn Jahre früher als die sporadische Form (65).

Die reproduktiven Risikofaktoren scheinen einen Zusammenhang mit dem langzeitigen hormonellen Haushalt aufzuweisen. Dazu zählen: späte Menopause, Nulliparität, langzeitige Therapie der Unfruchtbarkeit, hormonelle Ersatztherapie, polyzystisches Ovarialsyndrom (65). Die entzündliche Beckenerkrankung (PID) sowie die Endometriose erhöhen das Risiko ebenso, die letzte vor allem für den endometrioiden und klarzelligen Karzinomtypen (66).

Es wurde ebenso eine mögliche Korrelation zwischen dem Eierstockkarzinomaufreten und einer an gesättigten Fettsäuren reichen Diät, Obesitas oder dem Rauchen beschrieben (das Rauchen vor allem bei muzinösen Tumoren). Auch Einfluss von toxischen Erregern auf Eierstockgewebe kann potenziell eine Rolle spielen (z.B. Mumpsvirus) (67).

Als genetisch prädisponierte Patientinnen, gelten entweder Trägerinnen einer hoch-Risiko-Mutation oder Patientinnen, in deren Familie bei Verwandten ersten Grades Karzinome gehäuft vorkommen (Eierstock-, Brust-, Gebärmutter, Darm- bzw. Prostatakarzinom). Auch Frauen mit einer Krebserkrankung in ihrer Vorgeschichte (v.a. Brust-, Gebärmutter- oder Darmkarzinom) weisen ein höheres Risiko auf (65).

Nur in 5-10% der Fälle einer bösartigen Erkrankung des Ovars handelt es sich um Patientinnen mit einer angeborenen Genmutation. Am häufigsten sind BRCA 1 / 2 Mutationen damit assoziiert. Das durchschnittliche Kumulativrisiko für diese Frauen an Eierstockkrebs zu erkranken beträgt 39% (KI 18%-54%) bei BRCA1 und 11% (KI 2,4%-19%) bei BRCA2 (68).

### 1.2.2 Ätiologie und Disseminierungswege

Nach Shih und Kurman`schem Modell existieren zwei verschiedene Entwicklungswege eines Ovarialkarzinoms. Typ I Tumoren entstehen aus Zystadenomen, Borderline-Tumoren oder Endometriose. Sie entwickeln sich stufenweise und langsam. Zu diesem Typ zählen gut differenzierte seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige Tumoren, sowie maligne Brenner Tumoren. Typ II Tumoren entstehen direkt, ohne morphologisch zu sehenden Zwischenstufen. Typ II Tumoren zeichnen sich durch rasches Wachstum und aggressive, frühe Metastasierung sowie hohe genetische Unstabilität aus. Darunter unterscheidet man schlecht differenzierte seröse und endometrioid Karzinome, sowie undifferenzierte und Müller`scher Mischtumoren (69, 70). Es wird vermutet, dass die schlecht differenzierten serösen Ovarialkarzinome möglicherweise aus dem karzinomatös veränderten Tubenepithel der Fimbrien stammen (aus dem Englischen: „STIC“ - serous tubal intraepithelial carcinoma) (71). Es gibt ebenso Hinweise auf tubalen Ursprung der gut differenzierten serösen Eierstockkarzinome, Borderline-Tumoren, aber auch Adenomen und Inklusionszyten (72, 73). Diese Hypothese ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Tuben- und peritoneale Karzinome weisen vergleichbare morphologische, klinische und histologische Eigenschaften wie die epithelialen Karzinome des Ovars auf. Sie werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Lokalisation differenziert (74).

Es gibt drei mögliche Disseminierungswege eines Ovarialkarzinoms: intraperitoneal, lymphogen und durch Kapillarsysteme.

Beim Eierstockkrebs kommt am häufigsten die intraperitoneale Metastasierung vor. Die exfolierten neoplastischen Zellen gelangen mit der Peritonealflüssigkeit in der Bauchhöhle und siedeln sich auf der Peritonealoberfläche an. Die Tumorzellen vermehren sich und bilden peritoneale Tumorzellnester, die üblicherweise entlang des Peritonealstroms gefunden werden. Typische Absiedlungsorte sind der Douglasraum, die parakolischen Rinnen links und rechts, am Zwerchfellperitoneum und an der Leberkapsel, sowie an der Darmserosa, am Omentum majus / minus und an der Bursa omentalis.

Wegen der Größenzunahme können die Metastasen Druck auf den Darm ausüben, was zu einer mechanischen Obstruktion und Ileussyptomatik führen kann.

Zusätzlich sind die Krebszellen fähig, sich entlang der Lymphgefäße auszubreiten und Metastasen in den Lymphknoten oder seltener in den Pleuraraum zu formen. Am häufigsten sind



die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten befallen. Nach der Datenanalyse aus zehn verschiedenen Studien durch Panici et al. hatten durchschnittlich 18,3% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Metastasen in pelvinen Lymphknoten, 13,1% der Frauen in paraaortalen Lymphknoten und 17,3% dieser Population in beiden erwähnten Lokalisationen (75).

Die hämatogene Metastasierung tritt bei primär erkrankten Patientinnen sehr selten auf. Sie werden vor Allem in der Leber oder in der Lunge gefunden. Gehirnetastasen sind eine Rarität.

### **1.2.3 Stadieneinteilung**

Die Diagnosesicherung und Stadieneinteilung erfolgen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das Tumorstadium wird nach FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), bzw. TNM Klassifikation beurteilt (76, 77). Je nach Krankheitsausbreitung wird jede Patientin in ein der vier Stadien eingeteilt, was von zentraler Bedeutung für ihre Prognose ist (siehe Tabelle 3, S. 17).

### **1.2.4 Präoperative Diagnostik**

Maligne Eierstockneubildungen verursachen nur selten Frühsymptome. Auf diesem Grund und wegen fehlender etablierter Vorsorge für das Ovarialkarzinom (78) werden überwiegend fortgeschrittene Stadien der Krankheit entdeckt. Bei circa 75% der erst diagnostizierten Fällen wird bösartiges Gewebe schon außerhalb des Beckens gefunden (FIGO III und IV) (64). Diese Patientinnen geben oft Bauchumfangzunahme, Stuhlunregelmäßigkeiten, Miktionsstörungen oder Schmerzen an, sowie Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Dyspnoe.

Bei einer Raumforderung im Becken wird die gynäkologische Untersuchung und vaginale Sonographie durchgeführt (79 - 83). Der ROMA-Test („the risk of ovarian malignancy algorithm“), der in Bestimmung zweier Tumormarker: HE4 und Ca-125 besteht, stratifiziert Frauen in Hoch- oder Niedrigrisikogruppe für Eierstockkarzinom (84).

Das bildgebende Verfahren ermöglicht Abschätzung der suspekten Eierstockveränderungen und des Aszites (Ultraschall) sowie Beurteilung der Tumorausbreitung (CT, Magnetresonanztomografie) (85 - 90).

**Tabelle 3:** Klassifizierung (staging) des Ovarialkarzinoms, nach FIGO und TNM (76, 77).

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Kriterien</b>
<b>T1</b>	<b>I</b>	<b>Tumor begrenzt auf Ovarien</b>
T1a	IA	Tumor in einem Ovar, Kapsel intakt, Ovarialoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Tumor in beiden Ovarien, ansonsten wie Stadium IA
T1c	IC	Tumor in einem oder beiden Ovarien und
T1c1	IC1	Iatrogene Kapselruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapselruptur oder Tumor auf der Oberfläche
T1c3	IC3	Tumorzellen im Aszites oder in der Peritonealspülflüssigkeit
<b>T2</b>	<b>II</b>	<b>Tumor beschränkt auf das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom</b>
T2a	IIA	Befall der Gebärmutter und/oder Eileiter
T2b	IIB	Befall anderes intraperitoneales Beckengewebe
<b>T3 und/oder N1</b>	<b>III</b>	<b>Tumor in einem oder beiden Ovarien mit Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen</b>
	IIIA	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen und/oder mikroskopische Metastasen außerhalb des kleinen Beckens
N1	IIIA1	Ausschließlich retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1(i)	Metastasen ≤ 10mm
N1b	IIIA1(ii)	Metastasen > 10mm
T3a	IIIA2	Mikroskopische extrapelvine peritoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Peritoneale Metastasen – makroskopisch ≤ 2cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, einschließlich Leberkapsel- oder Milzkapselmetastasen
T3c	IIIC	Peritoneale Metastase > 2cm mit/ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, einschließlich Leberkapsel- oder Milzkapselmetastasen
<b>M1</b>	<b>IV</b>	<b>Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen</b>
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Metastasen zu außerhalb des Beckens gelegenen Organen (z.B. Leber, Lunge, ZNS, inguinale oder außerhalb des Abdomens gelegene Lymphknotenmetastasen)
N X		Keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen
N 0		Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N 1		Metastasen in den regionären Lymphknoten
M X		Keine Aussage zu Fernmetastasen
M 0		Keine Fernmetastasen nachweisbar
M 1		Fernmetastasen

## **1.2.5 Therapie des Ovarialkarzinoms**

Das hier beschriebene Therapiekonzept basiert auf den aktualisierten Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften auf Grundlage der S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren von Juni 2013 (83).

### **1.2.5.1 Primäre Erkrankung**

Nach aktuellen, international anerkannten Leitlinien basiert die Therapie des primären Ovarialkarzinoms auf tumorreduktiver Operation und adjuvanter Chemotherapie. Ziel der Operation ist Entfernung aller makroskopischen Tumorherde (83).

Bei einem frühen Stadium des Ovarialkarzinoms (FIGO I und IIA) werden Peritonealbiopsien und eine Peritonealzytologie entnommen. Das operative Procedere besteht aus Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, infragastrale Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphknotenextirpation, zur Sicherung eines adäquaten Stagings. Bei muzinösem und unklarem Typ findet zusätzlich eine Appendektomie statt. Bei Patientinnen in Stadium FIGO IA ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich. Im Stadium FIGO IA - G1 kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Bei Patientinnen mit Stadien FIGO IA G2 oder IB G1/2 ist eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie anzubieten. Alle Patientinnen mit Stadium IC oder IA/B G3 benötigen eine Chemotherapie mit Carboplatin, die in sechs Zyklen verabreicht wird. Gemäß der Leitlinie wird in den Stadien IIB – IV Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> im dreiwöchigen Intervall gegeben. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (IIIB – IV) ist zusätzliche Therapie mit Bevacizumab zu erwägen.

Obwohl es laut S3-Leitlinie keinen Vorteil für eine neoadjuvante Chemotherapie gibt, wurde sie in Einzelfällen appliziert. Je nach Behandler haben dies im Patientinnenkollektiv dieser Arbeit eins bis sechs Zyklen umfasst.

### **1.2.5.2 Rezidivdiagnose**

Der Stellenwert eines chirurgischen Vorgehens in der Rezidivsituation lässt sich in prospektiven Studien nicht mit hohem Evidenzniveau beweisen. Die retrospektiven Daten deuten aber auf einen möglichen Nutzen für die Patientin hin (83, 91, 92).

Bei der Rezidivoperation muss zwischen kurativem und palliativem Therapieziel unterschieden werden. Bei einer kurativen Intervention ist die komplette Tumorresektion das Ziel. In palliativen Eingriffen steht die Behebung eines Symptoms im Vordergrund (z.B. bei mechanischer Ileus).

### Platinsensibilität

Die Chemotherapie kann als Ergänzung zum optimalen Eingriff oder als alleinige Therapie eingesetzt werden. Alle Rezidivpatientinnen werden vom klinischen Aspekt her als platinsensitiv oder platinresistent (bzw. platinrefraktär) klassifiziert. Diese Unterteilung ist vom Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie abhängig. Die Neubildung wird als platinsensitiv eingeordnet, wenn für mindestens 6 Monate nach Ende der initialen platinhaltigen Chemotherapie sich die Erkrankte in der Remissionsphase befindet. Tritt ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach platinhaltiger Therapie auf, gilt das Karzinom als platinresistent. Wenn die Erkrankung auf eine platinhaltige Chemotherapie nicht anspricht oder ist innerhalb von vier Wochen nach Therapieabschluss progredient wird das Rezidiv platinrefraktär genannt (83).

In der platinsensiblen Situation ist die platinhaltige Kombinationsbehandlung mit Gemcitabine (ggf. mit Bevacizumab), Paclitaxel oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zu favorisieren.

Bei platinresistenten Rezidiven wird eine nicht-platinhaltige Monochemotherapie bevorzugt z.B. mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabine, oder Paclitaxel mit dem Ziel des Erhaltens der Lebensqualität (83, 88).

### **1.2.6 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms**

Unter dem Begriff „Prognosefaktoren“ sind Kennzeichen zu verstehen, die eine Auskunft über den zu erwartenden Verlauf einer Krankheit geben, unabhängig von der genutzten Therapie (93).

Zu den etablierten Prognosefaktoren eines Ovarialkarzinoms zählen: Tumorstadium bei Erstdiagnose, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ des Tumors und Differenzierungsgrad („Grading“), Leitlinien-konforme Behandlung (83, 88).

#### Tumorstadium

Der unabhängige Zusammenhang zwischen Tumorstadium und 5-Jahres-Überleben bei Patientinnen mit Eierstockkrebs wurde mehrmals belegt (93, 94). Zum Beispiel in der Studie von Tingulstad et al. betrug das 5-Jahre Überleben von Patientinnen mit Stadium FIGO I - 86%, währenddessen bei Patientinnen mit FIGO III – nur 15% (94).

### Alter

Das höhere Lebensalter ist gemäß etablierten Studienergebnissen ein ungünstiger Prognosefaktor (95). In einer Studie von Winter et al. betrug das mediane Gesamtüberleben circa 60 Monaten bei Frauen unter 40 Lebensjahr und nur 37 Monaten bei älteren Patientinnen > 70. Lebensjahr (96).

### Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand beeinflusst die Überlebensrate ebenso. Er wurde als unabhängige Prognosefaktor beschrieben (95, 97).

### Histologischer Tumortyp

Verschiedene Tumortypen des Eierstockkarzinoms sollen als genetisch und biologisch voneinander unterschiedliche Einheiten behandelt werden. Es wurde bewiesen, dass die serösen und endometrioiden Tumore mit längerem Überleben und besserer Rückreaktion auf platinhaltige Chemotherapie verbunden sind, als die muzinösen und klarzelligen Karzinome (93).

### Differenzierungsgrad

Die Datenlage zum Einfluss von Tumordifferenzierungsgrad auf Überleben ist heterogen. Einige Autoren schreiben dem Differenzierungsgrad eine Rolle zu, nur wenn die Krankheit nicht fortgeschritten ist (FIGO I und II) (98). Andere postulieren einen Zusammenhang unabhängig vom FIGO - Stadium (99). Nichtsdestotrotz wurde bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III und IV) das Grading nicht als Prognosefaktor anerkannt, da die Befunde diesbezüglich nicht einheitlich sind.

### Postoperativer Tumorrest

Das Ausmaß des postoperativ verbliebenen Tumorrestes, angegeben als seine größte Ausdehnung, wird als unabhängiger Prognosefaktor angesehen. Dies wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt (100, 101). Es schließt sowohl das progressionsfreie- als auch das Gesamtüberleben ein.

Bristow et al. veröffentlichten eine der ersten Metaanalysen hierzu. Die Analyse von 6885 Patientinnen konnte zeigen, dass jede Reduktion des Tumolvolumens um 10% eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median um 6,3% bewirkt (100). Nach einer Metaanalyse von Elattar et al. publizierten im Jahr 2011 profitierten vor Allem diejenigen Patientinnen von der zytoreduktiven Operation, bei denen makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Auch ein makroskopischer Tumorrest mit einer Größe von < 1 cm (s.g. optimale Zytoreduktion) wirkt sich vorteilhaft auf das Gesamtüberleben aus (101).

Dieses komplette oder subtotale Tumordebulking hat gemäß Ergebnissen von Griffiths und Liang ebenso positiven Einfluss auf die Platinsensitivität (102, 103). Deren These besagt, dass die Entfernung von großen, schlecht blutversorgten Tumormassen mit nicht proliferierenden Zellen kleine Tumorherde hinterlässt, wo sich die Zellen schnell vermehren und dadurch hohe Chemotherapiesensibilität aufweisen.

### Aszites

Aszites kommt häufig bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit vor. Die Datenlage zum Aszites ist heterogen und widersprüchlich. Es gibt klinische Studien, die sein Einfluss aufs Überleben bei Patientinnen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium bestätigen (104, 105). In der Studie von Puls et al. wurde bei FIGO III und IV Patientinnen ein 45%iges 5-Jahres Überleben ohne Aszites erreicht, hingegen nur 5%-iges 5-Jahres Überleben bei Patientinnen mit vorhandenem Aszites (105). In der Studie von Vergote et al. wurde wiederum kein Zusammenhang zwischen Aufkommen von Aszites und Gesamtüberleben bei Ovarialkarzinompatientinnen in Stadium FIGO I beobachtet (106).

## 2 Fragestellung

### 2.1 Besondere Aspekte der Mangelernährung bei Ovarialkarzinompatientinnen

Protein-Energie-Malnutrition und Kachexie treten bei Frauen mit Eierstockkrebs besonders häufig auf. Dieses Problem betrifft bis zu 81,4% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom (unterschiedliche Ergebnisse je nach Quelle und Abschätzungsmethode) (28, 29, 34, 107 - 109), was den größten Prozentsatz unter onkologisch-gynäkologischen Patientinnen ausmacht (28, 29, 107). Mangelernährte Patientinnen sind prinzipiell als Hochrisikogruppe für Komplikationen, verminderte Lebensqualität und längere Liegezeiten zu betrachten (110, 111). Sie bedürfen demnach einer komplexen, vorausdenkenden Behandlung. Aber trotz des häufigen Auftretens der Mangelernährungszustände in dieser Patientengruppe, mangelt es an Publikationen, die sich auf Eierstockkrebspatientinnen konzentrieren. Vor allem sind die prospektiven Studien rar. Aufgrund des seltenen Vorkommens des Ovarialkarzinoms existieren mehrheitlich Untersuchungen an gynäkologischen Mischkollektiven. Demnach war es Ziel dieser Studie, das Aufkommen der Mangelernährung in der erwähnten Gruppe zu beschreiben, mit der Resultatabhängigkeit von den genutzten Indikatoren der Mangelernährung. Überdies werden die Faktoren der Erkrankung identifiziert, die mit Auftreten der Mangelernährung korrelieren. Im Weiteren wird der Einfluss der Mangelernährung auf die genutzte Therapie sowie auf das Überleben geprüft. Es wird hiermit prospektiv an einem großen Kollektiv von 152 Frauen untersucht, ob die Mangelernährung ein Risikofaktor für nicht komplette Tumorresektion, Komplikationen (darunter postoperative Komplikationen, Bluttransfusionen, verlängerte Krankenhauserweildauer, postoperative Mortalität, schlechtes Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie), für das verkürzte gesamte sowie rezidivfreie Überleben ist. Darüber hinaus wird der Bedeutung von Aszites und Mangelernährung beim Gesamtüberleben nachgegangen.

Das Ovarialkarzinom unterscheidet sich durch einige seiner Eigenschaften von anderen Malignomen. Es metastasiert in einer Art und Weise, die für andere Tumoren untypisch ist. Es breitet sich frühzeitig zuerst intraperitoneal im kleinen Becken und anschließend in der Peritonealhöhle außerhalb des Beckens aus und bildet klein- und grobknotige Besiedelungen u.a. auf der Darm- und Mesenterialoberfläche. Bei fehlenden Frühsymptomen sowie Vorsorge des Ovarialkarzinoms hat es zum einen zur Konsequenz, dass die Mehrheit der betroffenen Frauen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit diagnostiziert

werden, wenn die Therapie schon schwierig und wenig effektiv ist. Ungefähr bei etwa 75% der Frauen wird erst das Stadium FIGO III/IV entdeckt. Zum anderen besteht durch die Lokalisation der Tumore in der Peritonealhöhle die Möglichkeit einer direkten wechselseitigen Beeinflussung zwischen der onkologischen Krankheit und Nährstoffaufnahme bzw. Verwertung. Es ist vorstellbar, dass intraperitoneale Metastasen durch Veränderungen der Darmdurchblutung, Motilitätseinschränkung und mechanische Obstruktion die Darmfunktion beeinträchtigen können. Aus diesen Gründen ist eine Korrelation zwischen Tumorlast bzw. -lokalisierung und bestehender Mangelernährung zu vermuten. Der Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und Aufkommen von Mangelernährungszustände wurde bisher noch nicht untersucht und ist daher zur Fragestellung dieser Arbeit.

Auch die Relation zwischen Mangelernährung und Aszites ist eine bisher nicht geklärte Frage. In einer Studie von Shen-Gunther und Mannel litten 17% der Patientinnen im Frühstadium des Ovarialkarzinoms (FIGO I/II) unter krebbedingtem Aszites, im Vergleich zu 89% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III/IV) (112). Große Aszitesvolumina können neben dem direkten Proteinverlust auch durch intraperitoneale Druckerhöhung zur Verschlechterung der Nährstoffaufnahme führen und möglicherweise zur Entstehung der Mangelernährung beitragen. In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Aufkommen des Aszites und kürzerem Gesamtüberleben beobachtet (104, 105, 113). Allerdings wurde der Ernährungsstatus in diesen Projekten nicht erhoben. Daher ist es vorstellbar, dass bei solchen Patientinnen die direkte Ursache des kürzen Überlebens die Mangelernährung ist, aber ihr Einfluss wird durch den gleichzeitig vorkommenden Aszites maskiert.

Ein weiteres klinisch relevantes Problem bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist das Fehlen einer Standardmethode zur Abschätzung des Ernährungsstatus. Obwohl bereits einige Indikatoren des Ernährungsstatus an unterschiedlichen Patientenkollektiven miteinander verglichen wurden (114 – 117), ist dies an Frauen mit Eierstockkrebs bisher nicht unternommen worden. Es werden anhand dieser Studie verschiedene Kriterien zur Bewertung der Mangelernährung bzw. Mangelernährungsrisiko bei Patientinnen mit Eierstockkrebs beurteilt. Als Hauptmethode wird der NRS-2002 gewählt, aufgrund der in mehreren Studien beschriebenen klinischen Relevanz (116, 118 - 124) und der einfachen Anwendung (125). Der NRS-2002 wird durch die „The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism“ (ESPEN) sowie die „Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin“ (DGEM) als ein geeignetes Screeningsinstrument zur Krankenhausbenutzung angesehen und empfohlen (45, 50). Wir werden der Frage nachgehen, ob der NRS-2002 die Patientinnen mit einem erhöhten Risiko



für den ungünstigen Therapie- und Krankheitsverlauf unter Frauen mit einem Ovarialkarzinom identifizieren kann. Im Weiteren soll untersucht werden, ob weitere Indikatoren der Mangelernährung zusätzliche Zusammenhänge aufweisen im Vergleich zum NRS-2002.

## **2.2 Ziel der Untersuchung**

Diese Studie wurde als eine prospektive Untersuchung an Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom (bzw. Tuben- oder Peritonealkarzinom) geplant an der Fallzahl von 150 betroffenen Frauen.

Es wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Identifikation von Mangelernährungszuständen unter Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Identifikation der Risikofaktoren für Auftreten der Mangelernährung.
2. Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und der Mangelernährung.
3. Prädiktive und prognostische Rolle der Mangelernährung.
4. Der NRS-2002 und übrige Indikatoren der Mangelernährung – Vergleich der Methoden und ihrer klinischen Relevanz.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive monozentrische klinische Studie an Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom im Primär- und Rezidivstadium. Die Studie wurde an der Klinik für Gynäkologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Die Zulassung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin erfolgte unter der Antragsnummer EA2/142/07.

Für die Studie wurde Patientenzahl von 150 Personen und Rekrutierungszeit für circa zwei Jahren geplant. So wurden 152 Patientinnen einbezogen. Eingeschlossen in die Studie wurden Frauen, die zum Zeitpunkt einer Primär- oder Rezidivoperation eines Ovarialkrebs, bzw. eines Peritoneal- oder Tubenkarzinoms stationär aufgenommen wurden (siehe Kapitel 3.2).

Der Einschluss in die Studie und Registrierung fand präoperativ statt, am ersten bzw. zweiten Tag nach der stationären Aufnahme. Zu diesem Zeitpunkt wurde die allgemeine und ernährungsspezifische Anamnese erhoben. Zur Bestimmung des Ernährungsstatus dienten Blutanalysen und bioelektrische Impedanzanalyse (siehe Kapitel 3.3).

Intraoperativ wurden Angaben zum operativen Prozedere und zur Tumordisseminierung registriert. Jede Patientin wurde bezüglich der auftretenden Komplikationen bis zum Ende des stationären Aufenthaltes beobachtet.

Darüber hinaus wurden im Rahmen des Follow-ups Informationen bezüglich folgenden Rezidivauftritte und Chemotherapien gesammelt, insgesamt für mindestens drei Jahren oder bis zum Tod.

### **3.2 Probandinnenkollektiv**

#### **3.2.1 Rekrutierung der Probandinnen**

Probandinnen für das hier beschriebene Projekt wurden an der Frauenklinik, Charité, Campus Virchow Klinikum in Berlin, im Zeitraum vom Februar 2007 bis Oktober 2008 eingeschlossen.

Um Teilnahme an der Studie wurden Patientinnen gebeten, die sich in der stationären Behandlung befanden und zur Zeit der Aufnahme sowohl histologisch gesicherte Erkrankung als auch ein Verdacht an Ovarialkarzinom hatten und übrige Einschlusskriterien erfüllten.

Nach der histologischen Sicherung der Diagnose wurden bei jeder Patientin die Einschlusskriterien noch einmal geprüft. Daten der nicht geeigneten Patientinnen wurden zurückgezogen und das Protokoll vernichtet.

### **3.2.2 Einschlusskriterien**

- Patientinnen mit histologisch gesichertem epitheliale Ovarialkarzinom (bzw. Peritoneal- oder Tubenkarzinom) im Primär- oder Rezidivstadium
- Gegebene Indikation zur operativen Primär- oder Rezidivtherapie
- Frauen im Alter  $\geq 18$  Jahren
- Vor Beginn der Untersuchung musste die unterschriebene Einverständniserklärung der Patientin vorliegen
- Einverständnis zur Aufnahme in „Tumorbank Ovarian Cancer“ (TOC) mittels IMO-script („Intraoperative Mapping of Ovarian cancer“, siehe Kapitel 3.4).

### **3.2.3 Ausschlusskriterien**

- Minderjährige Patientinnen ( $< 18$  Jahren)
- Patientinnen mit implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator, bei denen eine BIA-Untersuchung kontraindiziert war
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Rückzug oder Fehlen des Einverständnisses

## **3.3 Einschätzung des Ernährungszustandes**

Der Ernährungszustand wurde am ersten bzw. zweiten Tag nach der stationären Aufnahme geprüft. Die Blutabnahme fand immer am ersten Tag statt, um den Einfluss der intravenösen Infusionen und Diätänderungen auf Laborparameter zu vermeiden.

### **3.3.1 Anamnestische Angaben und Laborparameter**

- Anamnese und körperliche Untersuchung (Ödeme, Dehydratation)
- Vorgeschichte (Allgemeine- und Ernährungsanamnese)
- Größe, Gewicht, Gewichtsverlauf in den vergangenen drei Monaten
- Leistungsfähigkeit (normal / eingeschränkt / eingeschränkt arbeitsfähig / gehfähig / bettlägerig), körperlicher Status

### Laborparameter

- Hämatologie
  - Hämoglobin [g/dl]
  - Lymphozyten im Blutbild [/nl]
- Biochemie
  - Albumin [g/dl]
  - Präalbumin [mg/l]
  - Transferrin [mg/dl]
  - CRP [mg/dl]

### **3.3.2 Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)**

Der NRS-2002 wurde durch die „Danish Society for Parenteral and Enteral Nutrition“ entwickelt und im Lauf der Zeit in einer Analyse von 128 randomisierten kontrollierten Studien validiert (50). Die Aussagekraft des Tools wurde in mehreren prospektiven Studien bestätigt (116, 118 – 123), darunter auch an onkologischen Patienten (124).

In die Schätzung nach NRS-2002 Score fließen der Gewichtsverlauf, die Energieaufnahme, der Schweregrad der Erkrankung, sowie das Alter der Patientin ( $\geq$  oder  $<$  70 Jahren) ein. Das detaillierte Vorgehen beschreibt die Abbildung des NRS-2002 – siehe Tabelle 4.

Der Ernährungsstatusteil des Scores beinhaltet Angaben zum Gewichtsverlust, reduziertem Nahrungszufuhr oder zum Untergewicht bei reduziertem Allgemeinzustand. In der Rubrik „Schweregrad der Erkrankung“ wird jeder Probandin ein Punkt für ihre Grunderkrankung (Ovarialkarzinom) erteilt. Es wurden zwei Punkte vergeben bei präoperativ bestehender Ileussympptomatik, bzw. wenn innerhalb von zwei Wochen vor Einschluss eine Laparotomie durchgeführt wurde.

Patientinnen mit drei oder mehr Punkten wurden mit einem hohen Mangelernährungsrisiko bewertet. Im weiteren Verlauf wird das per NRS-2002 mit  $\geq 3$  gescreente Kollektiv als mangelernährt und das  $< 3$  gescreente Kollektiv als nicht mangelernährt bezeichnet.

**Tabelle 4:** Nutrition Risk Score (NRS – 2002) nach Kondrup (50).

Ernährungszustand	Schweregrad der Erkrankung	Alter [Jahren]	
		<70	≥70
kein oder nur geringer Gewichtsverlust in 3 Monaten	0 keine Stoffwechselerkrankung normaler Nährstoffbedarf	0	0
Gewichtsverlust > 5% in 3 Monaten <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 50-75% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	1 chronische Erkrankungen v.a. mit akuten Komplikationen (COPD, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, HD), Hüftfrakturen, CHE, MIC, Strahlentherapie	1	1
Gewichtsverlust > 5% in 2 Monaten <b>oder</b> BMI 18,5 – 20,5 + reduzierter AZ <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 25-50% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	2 größere abdominalchirurgische Eingriffe (z.B. Gastrektomie), Ileus, postoperatives ANV, schwere CED, schwere Pneumonie, hämatolog. Neoplasie, Apoplex	2	
Gewichtsverlust > 5% in 1 Monat (oder > 15% in 3 Monaten) <b>oder</b> BMI < 18,5 + reduzierter AZ <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 0-25% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	3 SHT, KMT, Intensivpatienten (APACHE 10), Sepsisschwere akute Pankreatitis, Verbrennungen (>50%)	3	
Gesamtscore			

AZ – Allgemeinzustand; COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HD - Hämodialyse, CHE - Chemotherapie, MIC – minimal-invasive Chirurgie, ANV – akutes Nierenversagen, CED - chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, SHT - Schädel-Hirn-Trauma, KMT - Knochenmarktransplantation, APACHE - ein auf klinischen Intensivstationen eingesetztes Scoring-System („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“)

### 3.3.3 Klinische Indizes

#### Body Mass Index (BMI)

Der BMI wird aus den Werten für Gewicht und Größe berechnet nach der Formel:

$$\text{BMI} = \text{aktuelles Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$$

Ein BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> gilt laut WHO (World Health Organisation) als ein Mangelernährungskriterium (46).

#### Nutritional Risk Index (NRI) (53)

Weiterhin berechneten wir den Nutritional Risk Index (NRI). In seine Formel gehen die Werte für Albumin sowie das aktuelle und Normalgewicht ein.

$$\text{NRI} = (1.489 \times \text{Serum-Albumin [g/l]}) + 41.7 \times (\text{aktuelles Gewicht} / \text{übliches Gewicht})$$

Interpretation:

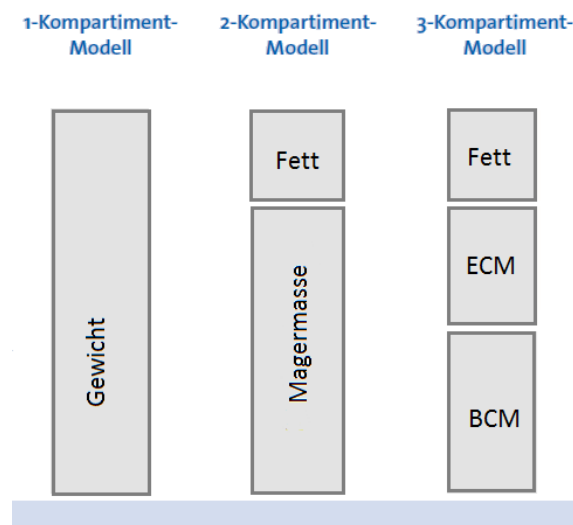
> 100 = keine Mangelernährung

≤100 = Mangelernährung

### 3.3.4 Analyse der Körperzusammensetzung

#### Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Bioelektrische Impedanzanalyse ist eine leicht durchzuführende, nicht invasive Methode zur Abschätzung der Körperzusammensetzung. Damit ist die Größe der Körperkompartimente zu beurteilen, nach dem auf der Abbildung 1 aufgezeichneten Modell.



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Körper-Kompartimentmodelle (126). Für Erklärung zu einzelnen Bestandteile und Abkürzungen – siehe unten.

**Magermasse (Fettfreie-Masse)** – fettfreies Körpergewicht. Bei physiologischen Hydratationsgrad besteht in 73% aus Wasser. Setzt sich aus BCM und ECM zusammen.

**BCM** – „Body Cell Mass“ (Körperzellmasse), d.h. Summe aller metabolisch aktiven Körperzellen, darunter: Muskeln, innere Organe und zentrales Nervensystem.

**ECM** – “ExtraCellular Mass” (extrazelluläre Masse), d.h. Teil der Magermasse außer BCM. Beinhaltet den interstitialen und transzellulären Raum sowie Skelett und Bindegewebe.

**Körperfett** = Körpergewicht – (minus) Magermasse

## Das Grundprinzip der Methode

Das technische Prinzip der BIA ist die Messung des Körperwiderstandes gegen einen schwachen Wechselstrom. Gesamtwiderstand wird auch Impedanz genannt. Laut Ohmsches Gesetz hängt der Widerstand von der Länge und der Querschnittsfläche eines elektrischen Leiters ab, sowie von Eigenschaften dessen Materials (siehe Abbildung 2).

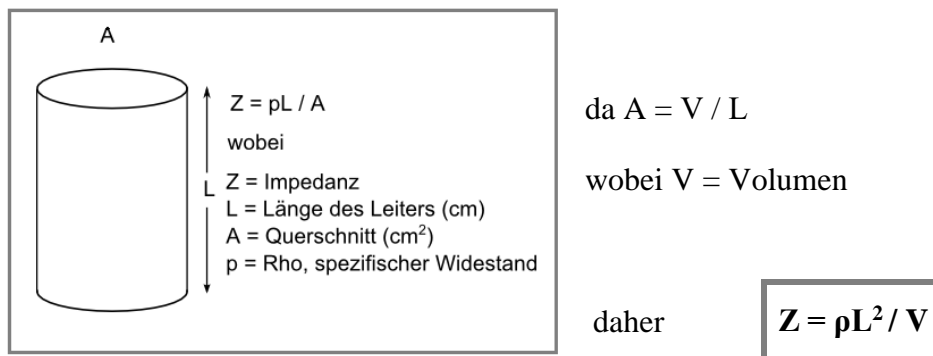


Abbildung 2: Der Widerstand eines Zylinders (126).

So ist der Gesamtwiderstand des menschlichen Körpers (Z) proportional zum Quadrat der Körpergröße ( $L^2$ ) und umgekehrt proportional zum Körpervolumen (V). Daher ist es möglich die Schlussfolgerungen über Körpervolumen anhand Widerstandmessung zu ziehen.

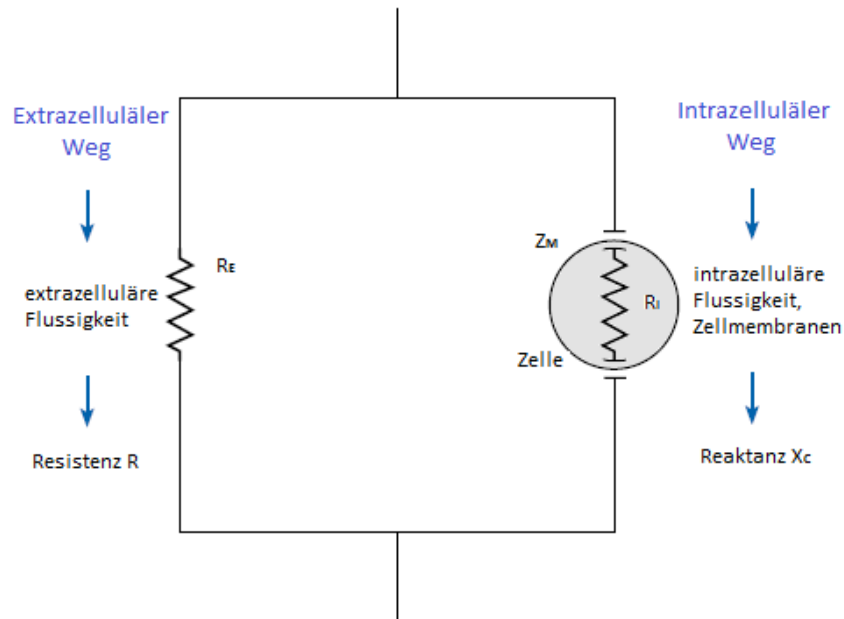
Innerhalb des menschlichen Körpers besitzt Wasser mit biologischen Elektrolytenkonzentration einen kleinen Widerstand, im Gegensatz zu Fettzellen mit einem in Vergleich großen Widerstand.

Impedanz (Z) vereinigt zwei Teilkomponenten in sich:

- 1) *Resistenz* (R) – resistiven Widerstand, der hauptsächlich von extrazellulärem Wasser abhängig ist und
- 2) *Reaktanz* ( $X_C$ ) – kapazitiven Widerstand, der von Zellmembranen generiert wird. Die Zellen verhalten sich wie Kondensatoren und verursachen Verzögerung im Stromfluss (42).

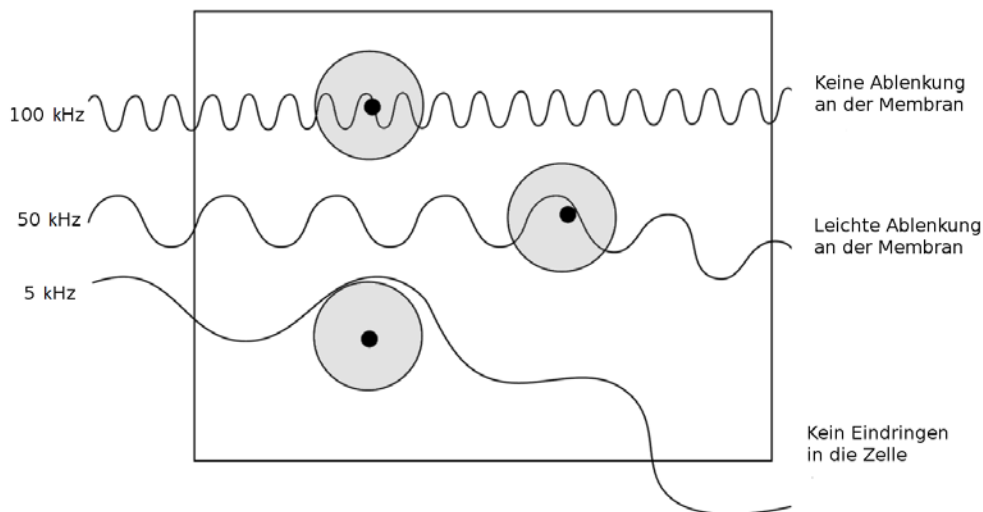
Gemäß einem Modell nach Lukaski wurde in vivo der Widerstand der extrazellulären Flüssigkeit (R) parallel zum Widerstand der intrazellulären Flüssigkeit mit Zellmembranen ( $X_C$ ) geschaltet (für schematische Darstellung - siehe Abbildung 3).





**Abbildung 3:** Der Stromfluss im Gewebe: an und in den Zellen.  $R_E$  – extrazellulärer Widerstand im interstitiellen Raum,  $R_I$  – intrazellulärer Widerstand,  $Z_M$  – kapazitiver Widerstand einer Zellmembran (127).

Je nach Frequenz hat in biologischen Geweben der Wechselstrom unterschiedliche Fähigkeiten die Zellmembranen durchzudringen (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Leitungswege des Wechselstromes verschiedener Frequenzen im Gewebe (126).

Bei niedrigen Frequenzen (bis circa 50 kHz) verhalten sich die Zellen wie Isolatoren und der Strom fließt hauptsächlich durch extrazellulären Raum durch. Bei dieser Messung wird

eine hohe Resistenz und sehr kleine Reaktanz erwartet. Sie dient zur Feststellung der Menge des extrazellulären Wassers.

Bei hohen Frequenzen (100-200 kHz), überquert der Strom die Zellmembranen und läuft auch durch das Zellinnere (126). In diesem Fall ist die gemessene Reaktanz ( $X_C$ ) groß und Resistenz – klein (42). Anhand dieser Auswertungen kann das Gewicht von intra- und extrazellulärem Wasser abgeschätzt werden.

Sich auf den oben beschriebenen Regeln und Messungen gründend, wird im physikalischen Modell die Masse der Körperkompartimente berechnet. Das gelingt durch Anwendung der dazu geeigneten mathematischen Formeln. Diese Gleichungen entstanden empirisch dank linearer Regressionsanalyse von Beziehungen zwischen BIA-Rohwerten und Messergebnissen der Referenzmethoden: DXA, Densitometrie, Dilutionsmethoden und Ganzkörperkalium (42, 54).

Die BIA erlaubt zwei wichtige Übersichtsparemeter: ECM/BCM-Index und Phasenwinkel  $\alpha$  festzustellen.

#### ECM/BCM-Ratio

Der ECM/BCM-Index, also der Quotient von extrazellulärer Masse (ECM) und Körperzellmasse (BCM), ist ein bedeutender Parameter zu Bewertung des Ernährungszustandes. Beim gesunden, gut ernährten Menschen ist die Körperzellmasse (BCM) größer als die extrazelluläre Masse (ECM), also beträgt der ECM/BCM-Index weniger als 1. In der Tabelle 5 sind die möglichen Interpretationen für verschiedene ECM/BCM-Werte gezeigt.

Anormales ECM/BCM-Ratio kann durch erhöhten Katabolismus und demzufolge verminderten BCM verursacht werden, oder durch Wassereinlagerung im Extrazellulärraum und folglich ECM-Anstieg (z.B. bei Hyperinsulinismus, Ödeme, Nieren- oder Herzinsuffizienz).

Es ist bemerkenswert, dass Änderungen in ECM/BCM, die Verlust vom Körperzellmasse anzeigen können, bevor Gewichtsverlust antritt (126).

**Tabelle 5:** Beispielswerte der ECM/BCM-Ratio bei Frauen und mögliche Interpretation (128).

ECM/BCM-Ratio	Beurteilung
< 0,7	Bei Leistungssport oder Bodybuilding
0,7 – 0,89	Sehr gut
0,9 – 0,99	Gut
1,0 – 1,09	Befriedigend
1,1 – 1,19	Ausreichend
1,2 – 1,29	Mangelhaft
1,3 – 1,39	Ungenügend
> 1,4	Meistens bei Wassereinlagerungen im extrazellulären Raum oder bei schweren katabolen Prozessen in der Körperzellmasse

„Sehr gut“ - hervorragender Ernährungs- und Trainingszustand

„Gut“ – reguläre sportliche Aktivität, genügende Versorgung mit Makronährstoffe

„Befriedigend“ – geringe sportliche Aktivität, Grundversorgung mit Makronährstoffen

„Ausreichend“ – typisch für Patientinnen im mittleren Alter mit wenig körperlicher Bewegung und zum Teil einseitiger Ernährung. Mäßiger Ernährungs- und Trainingszustand.

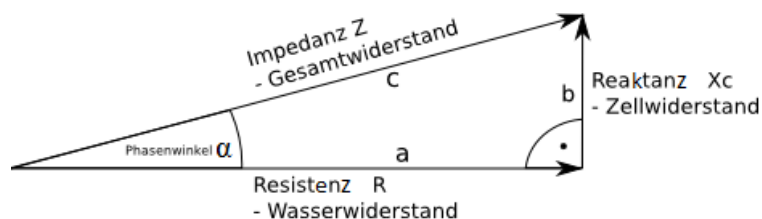
„Mangelhaft“ – typisch für z.B. ältere Patientinnen mit eingeschränkter Beweglichkeit und Nahrungszufuhr. Schlechter Ernährungsstatus.

„Ungenügend“ – Deutliche Zeichen der Mangelernährung. Sehr schlechter Ernährungszustand

### Phasenwinkel $\alpha$

Der Phasenwinkel  $\alpha$  widerspiegelt die metabolische Aktivität des Probanden, er hängt mit dem Ernährungs- und Trainingszustand des untersuchten Körpers zusammen.

Der Phasenwinkel  $\alpha$  spiegelt das Verhältnis zwischen der Resistenz (R) und der Reaktanz ( $X_C$ ) wider (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Grafische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Impedanz (Z), Reaktanz ( $X_C$ ), Resistenz (R) und Phasenwinkel  $\alpha$  (126).

Der Phasenwinkel  $\alpha$  hängt u.a. von der Integrität und Membranfunktion der metabolisch aktiven Zellen ab. Unter Wechselstrom, der eine Sinuswelle beschreibt, wirken die Zellen als Kugelkondensatoren und verursachen Phasenverschiebung des Stromes um einen Winkel  $\alpha$ . Gesunde, gut ernährte und hydrierte Zellen haben einen stabilen Membranpotenziall und deswegen erzielen sie einen großen Phasenwinkel. Weiterhin ist der Phasenwinkel  $\alpha$  direkt proportional zur Anzahl der metabolisch aktiven Zellen insgesamt (BCM).

Er wird bei einer Stromfrequenz von 50 kHz gemessen.

Bei Frauen wird ein Wert von  $\geq 5,0^\circ$  (Grad) als „ausreichend“ betrachtet. Interpretation einzelnen Messergebnissen ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

**Tabelle 6:** Beispielswerte des Phasenwinkels  $\alpha$  bei Frauen und mögliche Interpretation (126).

Phasenwinkel $\alpha$	Beurteilung*
$> 7,5$	Bei Leistungssport oder Bodybuilding
6,5 – 7,5	Sehr gut
6,0 – 6,4	Gut
5,5 – 5,9	Befriedigend
5,0 – 5,4	Ausreichend
4,0 – 4,9	Mangelhaft
$< 4,0$	Ungenügend
$< 2,0$	Nur bei Muskelatrophie

\* Für mögliche Interpretation siehe Tabelle 5.

Die niedrigen Werte des Phasenwinkels  $\alpha$  deuten auf Beeinträchtigung der Ernährungs- oder Trainingszustandes einer Patientin, bzw. auf Zellmembrandefekte. Diese Veränderungen können z.B. durch Malnutrition, Katabolie, Inaktivitätsatrophie oder Wasserretention verursacht sein (126).

Als Rohwert der direkten Messung ist der Phasenwinkel  $\alpha$  von Berechnungsfehlern frei.

### Ablauf der BIA-Untersuchung

Für die BIA-Messungen in beschriebenem Projekt wurde das Gerät B.I.A. 2000-M der Firma Data Input GmbH Darmstadt (Serien Nr. 0706) genutzt, Klebeelektroden BIA Phasertabs Ag/AgCl der Firma MEDI CAL HealthCare GmbH Karlsruhe sowie die Software Nutri Plus©, Version 5.1 der Firma Data Input GmbH Darmstadt.

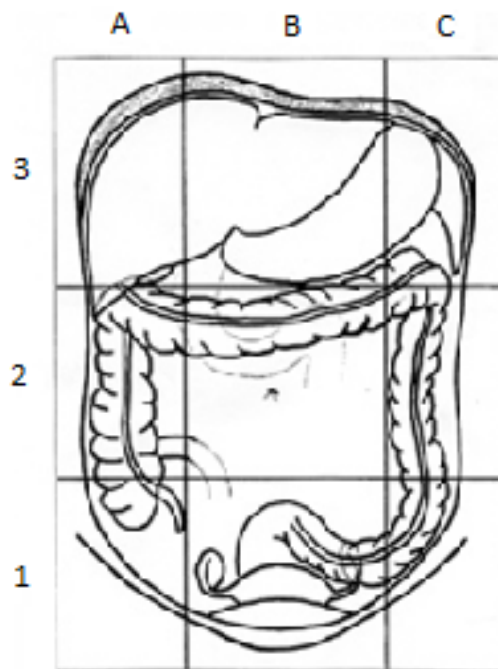
Das Messverfahren wurde in Standardbedingungen durchgeführt, den Empfehlungen des Herstellers entsprechend. Jede Probandin wurde gebeten, sich auf einer flachen Ebene in Rücklage zu legen, mit leicht gespreizten Beinen (in einem Winkel von ca. 45 Grad). Die Patientin und die Messkabel haben zum Messzeitpunkt keine Metallgegenstände berührt. Die Haut der rechten Hand- und Fußrückseite wurde mit Desinfektionsmittel gereinigt. Die Elektroden wurden gemäß den Empfehlungen des Herstellers geklebt, (siehe Abbildung 6) und mittels der regelrechten, farbig markierten Messkabeln mit BIA-Gerät verknüpft. Nach diesen Vorbereitungen wurde die Messung durchgeführt, die Ergebnisse berechnet und dokumentiert.



**Abbildung 6:** Korrekte Platzierung der BIA-Elektroden an der Hand und am Fuß (126).

### 3.4 Einschätzung des Tumorstatus

Die detaillierten Angaben zur Tumorausbreitung wurden intraoperativ, durch den Operateur erfasst. Alle zytoreduktiven Eingriffe wurden von insgesamt zwei erfahrenen gynäkologischen Chirurgen durchgeführt. Die Lokalisation des Tumors wurde mittels IMO-Script (Intraoperative Mapping of Ovarian cancer) dokumentiert und auf der unten dargestellten anatomischen Skizze aufgezeichnet (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Anatomische Skizze zu Dokumentation der Tumorlokalisation nach IMO-Script (129).

Weiterhin wurde registriert, welche Organe befallen waren, wie viel Aszites vorlag sowie die Beschaffenheit der Peritonealkarzinose. Außerdem informierte der Operateur über durchgeführte chirurgische Verfahren und ob eine Tumorfreiheit bei der Patientin erreicht werden konnte.

Die pathologisch-anatomische Begutachtung des entnommenen Gewebes, die beim Institut für Pathologie, Campus Charité Mitte erstellt wurden, ermöglichte die Evaluation des makroskopischen Befundes. Somit konnte festgestellt werden, welche Organe bei Krebs befallen waren, sowie der histologische Typ und Grading des Tumors.

Nachfolgend wurde jede Patientin zum Staging nach FIGO (primär erkrankte Patientinnen) oder TNM-Klassifikation (bei einem Rezidiv) eingeteilt.

### **3.5 Follow-up Status**

Es wurden alle Komplikationen erfasst, die bis zu 30 Tagen nach der Operation aufgetreten sind.

Das Institut für Transfusionsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, teilte uns freundlicherweise die genaue Anzahl der perioperativ verabreichten Transfusionen mit (von stationären Aufnahme bis zu Entlassung).

Weiterhin wurden die Patientinnen für mindestens drei Jahren bzw. bis zum Tod nachbeobachtet. Dabei wurde dokumentiert ob und wann ein Rezidiv aufgetreten ist und welche Chemotherapie in welchem Zeitraum verabreicht wurde. Der eventuelle Todeszeitpunkt wurde ebenso festgehalten.

### **3.6 Statistische Analyse**

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistiken von nominalen Daten sind als Anzahl (n) bzw. prozentuelle Anteil der Patientinnen angegeben. Für kontinuierliche Variablen sind jeweils der Median und 95% Konfidenzintervall (95% KI) angezeigt.

Die Testgüte der Methoden zur Abschätzung des Ernährungsstatus wurde mittels ROC - Kurven (Receiver Operating Characteristics, Grenzwertoptimierungskurve) berechnet, vergleichend mit NRS-2002 als Referenzmethode. Für jeden übrigen Indikator des Ernährungszustands außer BMI (d.h. für NRI, Phasenwinkel  $\alpha$ , ECM/BCM-Ratio, Albumin, Präalbumin, Transferrin, 5% Gewichtsverlust während 3 Monaten vor der Operation) wurde ein Grenzwert bestimmt, der spezifisch für die hier untersuchte Population ist. Diese Grenzwerte wurden im weiteren Teil der Arbeit zur Identifizierung der Mangelernährten im Kollektiv genutzt. Es war nicht möglich den Grenzwert für BMI zu benennen, weil der Index mit NRS-2002 nicht korrelierte.

Ferner wurde die Assoziationsmessung durchgeführt um Redundanz der verwendeten Tests zu prüfen. Als redundant galten sie dann, wenn der entsprechende Phi-Faktor  $\geq 0,8$  war.

Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Patientengruppen wurde bei nominalen Daten der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Bei kontinuierlichen Variablen wurden Gruppenverteilungen mithilfe des U-Tests nach Mann und Whitney berechnet.

Für Abschätzung des Einflusses der Mangelernährung auf die geführte Therapie (Prädiktwert der Mangelernährung) wurden sowohl die univariaten als auch die multivariaten Modelle zur Anwendung gebracht. Erstens wurden die Assoziationen univariat, separat für jeden Indikator der Mangelernährung berechnet. Danach wurden die Indikatoren schrittweise in die Regression genommen. Im Weiteren wurde die Rolle jedes Anzeigers der Mangelernährung für die der anderen klinischen Faktoren kontrolliert (multivariate Regressionsanalyse). In den multivariaten logistischen Regressionsanalysen wurde außer Mangelernährung die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- Lebensalter bei Operation ( $> 65$  Jahren /  $\leq 65$  Jahren)
- Tumordignität (Primär / Rezidiv)
- FIGO Stadium (I, II / III, IV)
- Tumorhistologie (serös / nicht-serös)
- Tumorigradung (I, II / III)
- Aufkommen von Aszites (keins /  $< 500$  ml /  $> 500$  ml)
- Peritonealkarzinose (ja / nein)
- Darmbefall (ja / nein)
- postoperativer Tumorrest (kein /  $< 1$  cm /  $\geq 1$  cm).

Die Ergebnisse dieser Analysen sind als Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert), Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% KI) angegeben.

Die Überlebenskurven für Gesamtüberleben und rezidivfreie Zeit wurden nach Kaplan-Meier erstellt und beurteilt und als Median, 95% Konfidenzintervale (95%) bzw. geschätztes 3-Jahre-Überleben gezeigt. Der log-rank-Test wurde zum Vergleich der Überlebensverteilung zwischen den untersuchten Gruppen genutzt, sein Ergebnis ist als Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) angegeben.

Die Zusammenhänge zwischen Mangelernährung und Überleben mit Kontrolle für anderen Faktoren wurden mittels COX-Regressionanalyse berechnet. Hier wurden die gleichen Kontrollvariablen wie bei multivariaten Regressionsanalysen beachtet (aufgelistet oben). Die Ergebnisse sind als Hazard Ratios (HR), 95% Konfidenzintervall (95% KI) und Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) dargestellt.

Bei der Berechnung des rezidivfreien Überlebens wurde als Datum des Rezidivauftritts der Tag festgesetzt, an dem die klinischen Krankheitssymptome auftraten oder der bildgebene Nachweis erfolgte. Der Eintritt des Todes galt in der Analyse bei progressiver Krankheit



(„progressive disease“, PD) sowie wenn keine Angaben zu genauem Rezidivauftrittsdatum zur Verfügung standen (und die Patientin infolge dessen starb). Das Gesamtüberleben wird als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Operation, die direkt nach dem Einschluss in die hier vorgestellte Studie stattfand, und dem Tod definiert.

In allen Überlebensanalysen sind die Patientinnen mit primärer und rezidivierter Krankheit zusammenbetrachtet. In den multivariaten Modellen ist die Tumordignität (Primär / Rezidiv) als Kontrollvariable berücksichtigt.

In jeder Analyse wurden die Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,05 ( $p < 0,05$ ) für statistisch signifikant angenommen.

Die Datenerfassung und statistische Analyse erfolgte mit der „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)“ Software, Version 19.0 für Windows (IBM SPSS Armonk NY, USA). Die Tabellen und Grafiken wurden mittels SPSS (ROC Kurven, Kaplan – Meier Kurven), Microsoft Word 2010 (übrige Tabellen) und Microsoft Paint (Abbildungen) vorbereitet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistiken

#### 4.1.1 Patientinnencharakteristika

Es wurden insgesamt 191 Patientinnen im Rahmen der Studie gescreent. Aus dieser Gruppe wurden 152 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und prospektiv evaluiert. Bei 39 Frauen wurden die Einschlusskriterien nicht erfüllt und diese Patientinnen wurden demnach aus der Studie ausgeschlossen. Die detaillierten Gründe für Disqualifizierung sind unten aufgelistet.

Gründe für Disqualifizierung der gescreenten Patientinnen aus der Studie	Anzahl der Patientinnen
Diagnose anders als in den Einschlusskriterien:	36
Granulosazelltumor des Ovars	5
Borderline-Tumor des Ovars	6
Gutartiger Tumor des Ovars	17
Andere Karzinomentitäten (Darmkarzinom, Pankreaskarzinom, Cholangiokarzinom)	5
Kein nachweisbares Rezidivauftritt bei Patientin mit einem Ovarialkarzinom als Grunderkrankung	3
Patientin nicht operiert	2
Fehlende Einverständnis zur Aufnahme in TOC Datenbank	1
<b>Zusammen</b>	<b>39</b>

Im untersuchten Kollektiv betrug das mediane Alter 56 Jahren (die jüngste Patientin war 19, die älteste – 84 Jahren alt). An der primär diagnostizierten Krankheit litten 79 Patientinnen (52%), 73 Patientinnen (48%) waren an einem Rezidiv erkrankt.

Bei 142 Patientinnen (93%) wurde ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, bei neun Patientinnen (6%) ein Peritonealkarzinom, bei einer Patientin (1%) - Tubenkarzinom. Da die Tumorbilogie aller drei klinischen Einheiten identisch ist (siehe Kapitel 1.2.2), werden die Daten aller o.g. Patientinnen im Folgenden gemeinsam analysiert und präsentiert.

Weitere Angaben zu dem untersuchten Kollektiv und wichtigste Charakteristika liefert die Tabelle 7.

Tabelle 7: Patientinnencharakteristika.

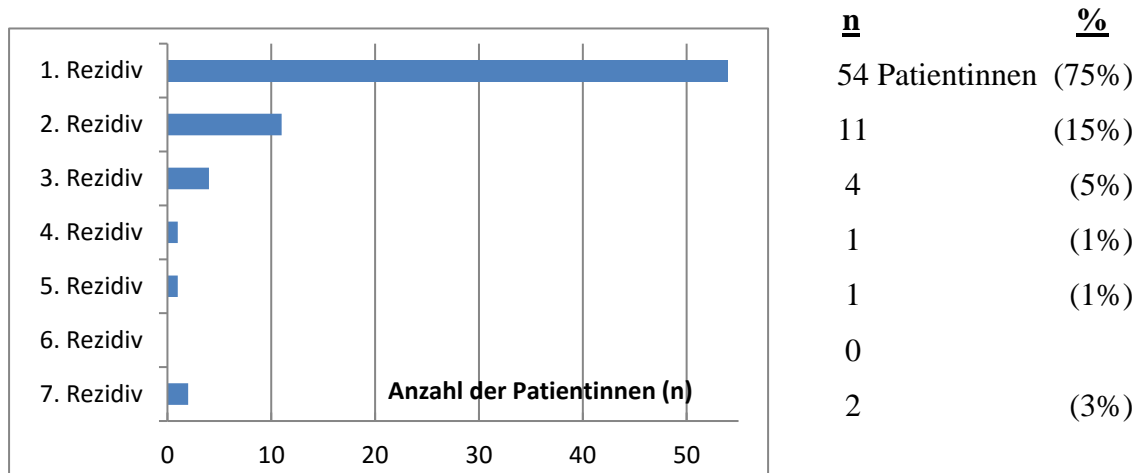
<b>Merkmal</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Anzahl der Patientinnen (n)	152	
Medianes Alter [Jahren] (Spannbreite)	56 (19 – 84)	
Medianes Gewicht [kg] (Spannbreite)	65 (45 – 141)	
Medianes BMI* [kg/m <sup>2</sup> ] (Spannbreite)	24,4 (17,8 – 48,8)	
<b>Primäre Erkrankung</b>	<b>79</b>	<b>52%</b>
FIGO-Stage (nur primäre Patientinnen)		
I	8	10,3%
II	8	10,3%
III	39	50,0%
IV	22	28,2%
** k.A.	2	2,5%
<b>Rezidive Erkrankung</b>	<b>73</b>	<b>48%</b>
Platinsensitivität (nur Rezidivpatientinnen)		
platinsensitiv	48	65,8%
platinresistent	25	34,2%
Grading		
I	4	2,6%
II	40	26,3%
III	82	53,9%
k.A.	26	17,1%
Histologie		
serös	119	78,3%
endometrioid	7	4,6%
muzinös	6	3,9%
klarzellig	7	4,6%
andere	3	2,0%
k.A.	10	6,6%
Aszites		
≥ 500 ml	26	17,1%
< 500 ml	49	32,2%
kein Aszites	75	49,3%
k.A.	2	1,3%
Tumorbefall		
Darmbefall	93	61,2%
Dickdarmbefall	83	54,6%
Dünndarmbefall	56	36,8%
Peritonealkarzinose	120	78,9%
postoperativer Tumorrest		
tumorfrei	94	61,8%
≤ 1 cm	30	19,8%
> 1 cm	27	17,7%

\* BMI - Body Mass Index, siehe Kapitel 3.3.3

\*\* k.A. - keine Angaben

Rezidivpatientinnen

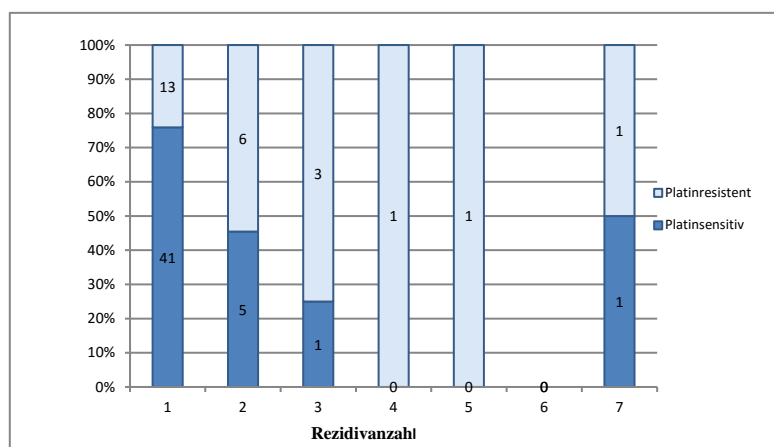
Innerhalb der Rezidive gilt die folgende Verteilung (angegeben sind: Anzahl der Patientinnen (n) und Anteil der Rezidivpatientinnen (%); Abbildung 8 ):



**Abbildung 8:** Anzahl der Rezidive innerhalb Probandinnen mit rezidivierter Diagnose.

Ein weiteres Gliederungskriterium ist die Tumorsensitivität auf eine platinbasierte Chemotherapie (siehe 1.2.5.2).

Unter den untersuchten Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 48 (65,8%) platinsensitiv und 25 (34,2%) platinresistent. Im ersten Rezidiv waren 74% Patientinnen platinsensibel. Mit steigendem Anzahl der Rezidive nahm die prozentuelle Anteil der Platinsensitiven ab. Diese Tendenz und genaue Angaben zu Häufigkeit des positiven Platinresponses sind der Abbildung 9 zu entnehmen.



**Abbildung 9:** Respons auf Platin unter Berücksichtigung der Rezidivanzahl.

## **4.2 Aufkommen von Mangelernährung**

In diesem Kapitel wird sowohl die Häufigkeit der Mangelernährung unter Ovarialkarzinompatientinnen festgestellt, als auch werden die Eigenschaften der Kranken analysiert, die möglicherweise einen Zusammenhang mit Mangelernährung aufweisen.

Die NRS-2002 wurde als Hauptkriterium zur Abschätzung des Risikos auf Mangelernährung in der hiermit präsentierten Arbeit definiert. Die übrigen Methoden wurden ergänzend genutzt.

Der erste Teil des Kapitels präsentiert die Ergebnisse, die sich auf das gesamte Kollektiv beziehen. Verschiedene Methoden zur Beurteilung des Ernährungsstatus werden zur Anwendung gebracht und mit der Referenzmethode – NRS-2002 verglichen.

Im zweiten Teil werden die klinischen Charakteristika identifiziert, die am häufigsten mit einem Risiko für Mangelernährung verbunden sind. Im Weiteren wird genauso wie im ersten Teil, der NRS-2002 den übrigen benutzten Methoden gegenübergestellt.

### **4.2.1 Mangelernährung unter Ovarialkrebs-Patientinnen - deskriptive Statistiken**

Laut den eingesetzten Screening-Methoden zur Abschätzung des Ernährungsstatus wurden im untersuchten Kollektiv je nach Methode 2,0% - 31,8% aller Patientinnen als mangelernährt eingestuft.

Analysierend nach den weiteren Methoden fanden sich Ergebnisse 10,7% - 78,1% der Patientinnen unter dem Normbereich. Die Grenzwerte der Laborparameter wurden vom Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathochemie der Charité Berlin angegeben, welches die Blutproben untersucht hatte. Die Normwerte der BIA-Parameter wurden durch den Hersteller des Messgeräts aufgeführt. Die angegebenen Normwerte beziehen sich auf die gesamte Patientenpopulation.

Die unterschiedlichen, hier genutzten Kriterien für Mangelernährung sowie Angaben zu ihrem Vorkommen in untersuchtem Kollektiv sind in der Tabelle 8 zusammengestellt:

**Tabelle 8:** Aufkommen von Mangelernährung nach Methode zur Abschätzung des Ernährungsstatus.

Aufkommen von Mangelernährung nach:	Anteil des Kollektivs	Anzahl (n)
<b>Screening-Methoden:</b>		
NRS $\geq 3$	18,4%	28* / 152**
BMI $< 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	2%	3 / 152
Gewichtsverlust $> 5\%$ in 3 Monaten	19,1%	29 / 152
NRI $\leq 100$	31,8%	47 / 148
<b>weitere Parameter:</b>		
BIA: Phasenwinkel $\alpha < 5$	45,7%	69 / 151
BIA: ECM/BCM-Ratio $\geq 1$	78,1%	118 / 151
Albumin $\leq 3,5$ g/dl	10,7%	16 / 150
Präalbumin $< 20$ mg/dl	37,2%	51 / 137
Transferrin $< 200$ mg/dl	28,1%	41 / 146

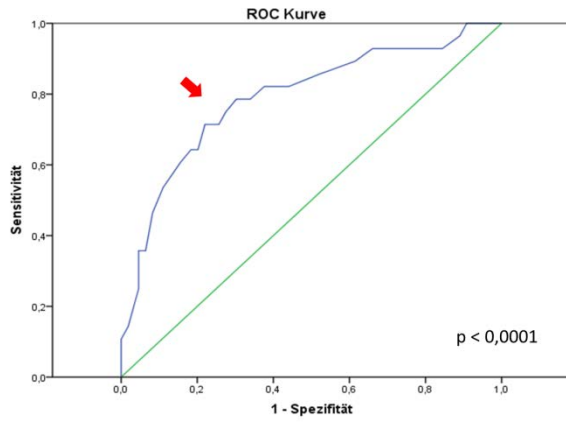
\* Anzahl der Mangelernährten nach bestimmter Methode.

\*\* Anzahl der Patientinnen aus dem gesamten Kollektiv, die mittels entsprechender Methode untersucht wurden.

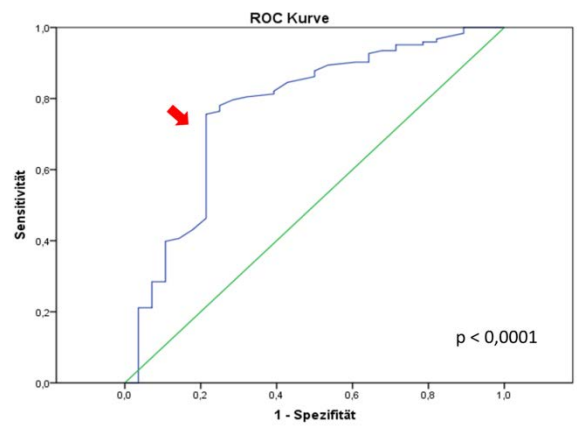
Die Hauptmethode NRS-2002 klassifizierte insgesamt 28 Patientinnen (18,4%) als einem hohen Mangelernährungsrisiko ausgesetzt. Davon waren 18 Frauen primär und 10 Frauen an einem Rezidiv erkrankt. Dementsprechend machten die Mangelernährten 22,8% der primären Patientinnen und 13,7% der Rezidivpatientinnen aus.

Insgesamt werden je nach Methode zwischen 2,0% und 78,1% aller Probandinnen als mangelhaft ernährt geschätzt, was eine große Streuung darstellt.

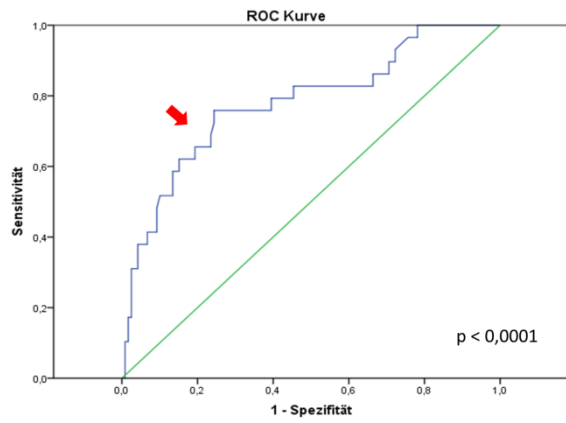
Die Testgüte jedes der o.g. Tests im Vergleich zum NRS-2002 wurde untersucht und die Ergebnisse dieser Bewertungen - als ROC-Kurven (siehe Kapitel 3.6) unten dargestellt (siehe Abbildung 10a – h). Die Pfeile markieren Punkte an den Kurven, deren entsprechende Zahlen für die weiteren Analysen als Grenzwerte gewählt wurden.



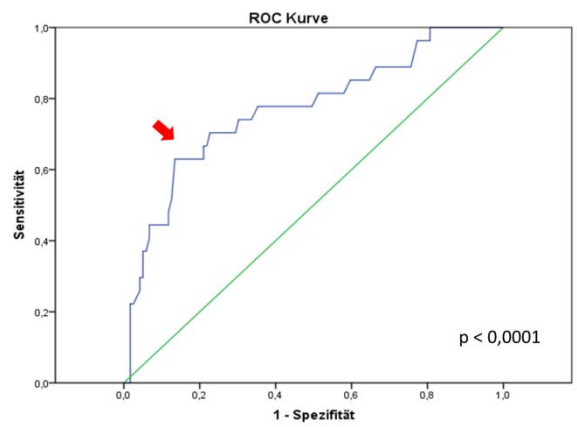
a) Präalbumin



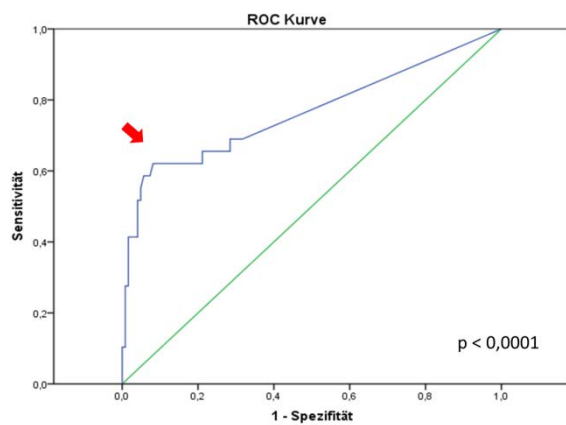
d) ECM/BCM - Ratio



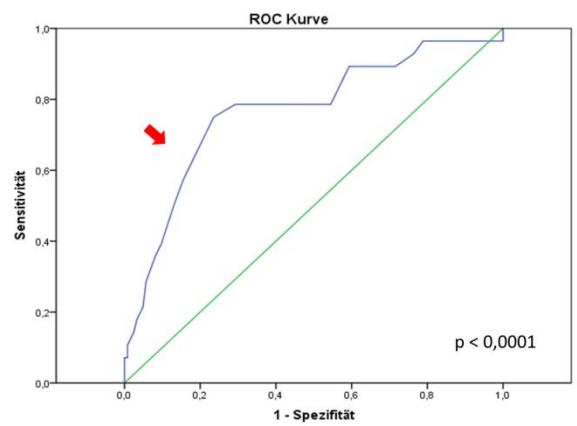
b) NRI



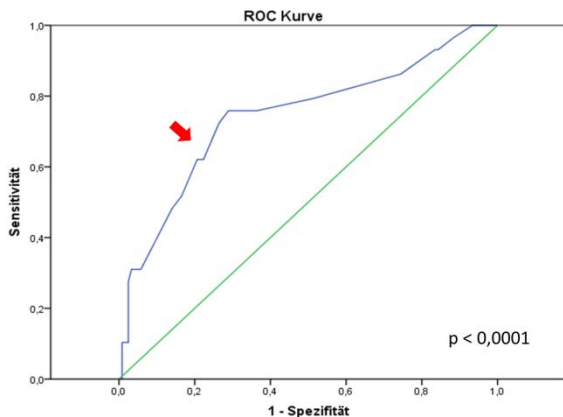
e) Transferrin



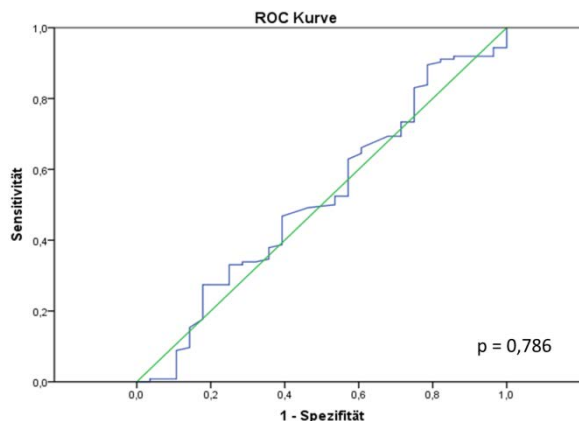
c) Gewichtsverlust



f) Phasenwinkel  $\alpha$



g) Albumin



h) Body Mass Index

**Abbildung 10(a – h):** Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) für verschiedene Ernährungsparameter. Die Pfeile zeigen Stellen, die den neuerwählten Grenzwerten entsprechen.

Aus den oben gestellten Analysen geht hervor, dass alle Messungsmethoden statistisch signifikant mit dem NRS-2002 korrelieren (jeweils  $p < 0,001$ ), bis auf der BMI ( $p = 0,786$ ).

Die Tabelle 9 fasst diese Ergebnisse zusammen und besagt, ob die einzelnen Parameter zur Vorhersage der Mangelernährung (nach NRS-2002) geeignet sind. Die Mangelernährungsparameter sind nach der Fläche unterhalb der ROC-Kurve sortiert. Sensitivität und Spezifität für die gewählten Grenzwerte sind angegeben.

**Tabelle 9:** Analyse der kollektivspezifischen Werten der Mangelernährungsparameter.

Mangelernährungsparameter	Fläche unterhalb der ROC-Kurve	95% KI	Grenzwerte	Sensitivität	Spezifität
Präalbumin	0,807	0,708-0,906	20 mg/l	77,8%	72,7%
NRI	0,801	0,707-0,896	100	67,9%	76,7%
Gewichtsverlust in 3 Monaten	0,78	0,665-0,895	5%	64,3%	91,1%
Transferrin	0,785	0,680-0,890	200 mg/dl	65,4%	80,0%
ECM/BCM Ratio	0,762	0,653-0,871	1,2	77,8%	70,2%
PhA	0,76	0,651-0,869	4,5°	66,7%	79,0%
Albumin	0,769	0,665-0,872	4,0 g/dl	75,0%	73,8%
BMI	0,516	0,394-0,639	Grenzwert nicht bestimmt wegen fehlender Korrelation mit NRS-2002 ( $p = n.s.$ )		



Je größere die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, desto genauere Vorhersage des NRS-2002 bei dem untersuchten Test.

Mittels Assoziationsmessung wurde das Redundanzauftreten zwischen den durchgeführten Tests überprüft (siehe 3,6). Die folgenden Parameter stellten sich als weitgehend redundant heraus:

NRI und Albumin,  $\Phi = 0,82$

Phasenwinkel  $\alpha$  und ECM/BCM,  $\Phi = 0,81$ .

Bei den neu errechneten Grenzwerten für jeden Parameter des Ernährungsstatus, gestaltet sich die Verteilung der Mangelernährten unter Probandinnen wie in der Tabelle 10 zusammengestellt.

**Tabelle 10:** Auftreten der Mangelernährung nach kollektivspezifischen Kriterien.

<b>Indikator der Mangelernährung</b>	<b>Wert</b>	<b>Anzahl der Patientinnen (n)</b>	<b>Anteil der Mangelernährten im Kollektiv</b>
<b>NRS-2002</b>	$\geq 3$	28	18,4%
Präalbumin	$< 20 \text{ mg/l}$	51	37,2%
NRI	$< 100$	47	31,8%
Gewichtsverlust in 3 Monaten	$> 5\%$	29	19,1%
Transferrin	$< 200 \text{ mg/dl}$	41	28,1%
ECM/BCM	$> 1,2$	58	38,4%
Phasenwinkel $\alpha$	$\leq 4,5^\circ$	44	29,1%
Albumin	$\leq 4,0 \text{ g/dl}$	53	35,3%

Die oben erwähnten Grenzwerte, die spezifisch für das hier untersuchte Kollektiv sind, werden im weiteren Teil der Arbeit als Kriterien für Mangelernährung angenommen.

Für den BMI war es nicht möglich den Grenzwert und Normbereich zu bestimmen, daher wurde der BMI in weiteren Analysen, die solche benötigen, nicht berücksichtigt.

#### 4.2.2 Aufkommen von Mangelernährung – explorative Statistiken

Bei Patientinnen mit Eierstockkrebs handelt es sich bezüglich der Tumormorphologie um eine sehr heterogene Gruppe. Nach Aufkommen ausgewählter Aspekte der Grunderkrankung wird das Kollektiv jeweils in zwei Gruppen unterteilt. Es wird untersucht, ob das Alter, das Vorhandensein der primären bzw. rezidierten Erkrankung, Aszitesvolumen, Tumorhistologie, Tumorgrading, Peritonealkarzinose, FIGO – Stadium bei Erstdiagnose oder Platinsensitivität bei Rezidivpatientinnen mit Häufigkeit eines Mangelernährungsrisikos korrelieren.

Die Tabelle 11 fasst das Aufkommen der Mangelernährung nach NRS-2002 ( $\text{NRS} \geq 3$ ) in Abhängigkeit von verschiedenen Merkmalen zusammen:

**Tabelle 11:** Ausgewählte Merkmale als mögliche Risikofaktoren für Auftreten der Mangelernährung ( $\text{NRS} \geq 3$ ).

Klinisches Merkmal	Wert des Merkmals	Anzahl der Patientinnen	NRS $\geq 3$	Statistische Signifikanz
Alter	> 65 Jahren	42 (28%)	13 (31%) Patient.*	p = 0,014
	≤ 65 Jahren	110 (72%)	15 (14%)	
Dignität	Primär	79 (52%)	18 (23%)	*n.s.
	Rezidiv	73 (48%)	10 (14%)	
Aszites	> 500 ml	26 (17%)	11 (42%)	p = 0,001
	< 500 ml	124 (83%)	17 (14%)	
Histologie	serös	123 (81%)	22 (18%)	n.s.
	nicht-serös	29 (19%)	6 (21%)	
Grading	I und II	46 (30%)	9 (20%)	n.s.
	III	87 (57%)	18 (21%)	
Darmbefall	ja	93 (61%)	17 (18%)	n.s.
	nein	59 (39%)	11 (19%)	
Peritonealkarzinose	ja	120 (80%)	24 (20%)	n.s.
	nein	30 (20%)	4 (13%)	
FIGO (bei primärem Ovarialkarzinom)	I und II	16 (20%)	3 (19%)	n.s.
	III und IV	63 (80%)	15 (24%)	
Platinsensitivität (bei einem Rezidiv)	Platinsensitiv	49 (67%)	3 (6%)	p = 0,007
	Platinresistent	24 (33%)	7 (29%)	

\* Patient. - Patientinnen

Aus der Tabelle 11 geht hervor, dass das Alter über 65 Jahren, ein Aufkommen von großen Volumina Aszites (> 500 ml) und Platinresistenz bei Patientinnen mit einem Rezidiv mit statistisch signifikant häufigerem Auftreten von Mangelernährung (NRS  $\geq 3$ ) verbunden sind. Die Unterschiede zwischen den NRS-Gruppen bezüglich der übrigen analysierten Aspekte der Krankheit waren ohne statistisch signifikante Bedeutung.

Weiterhin wurde untersucht, ob übrige Indikatoren der Mangelernährung auf dieselben Zusammenhänge wie der NRS-2002 hindeuten. Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 12 und Tabelle 13) beinhalten Ergebnisse dieser Analysen.

In der Tabelle 12 wurden die Merkmale gesammelt, die einen Einfluss auf die Häufigkeit der Mangelernährungszustände nach NRS-2002 hatten. Also „Plus“ Zeichen bedeutet, dass der bestimmte Indikator der Mangelernährung die gleichen Zusammenhänge wie NRS-2002 ermittelt. Dagegen informiert das Fehlen eines „Plus“ Zeichens darüber, dass die genutzte diagnostische Methode die bei NRS-2002 festgestellten Korrelationen nicht erfasst.

**Tabelle 12:** Risikofaktoren für Mangelernährung – Übereinstimmung des NRS-2002 mit anderen Mangelernährungsparameter.

Das „Plus“ Zeichen (+) bedeutet, dass eine Relation zwischen der geprüften Eigenschaft und Häufigkeit der anormalen Werte eines Ernährungsparameters besteht.

<b>Mangelernährungs- parameter: klinische Eigenschaft</b>	<b>Prä- albumin &lt; 20 mg/l</b>	<b>NRI &lt; 100</b>	<b>Gewichts -verlust in 3 Mon. &gt; 5%</b>	<b>Trans- ferrin &lt; 200 mg/dl</b>	<b>ECM/ BCM &gt; 1,2</b>	<b>Phasen- winkel <math>\alpha</math> <math>\leq 4,5^\circ</math></b>	<b>Albumin <math>\leq 4,0</math> g/dl</b>
Alter		+	+	+	+	+	+
Aszites	+	+		+	+		+
Platinsensitivität	+	+		+	+	+	+

In der Tabelle 13 werden weiterhin die klinischen Aspekte aufgelistet, die keinen Zusammenhang mit Häufigkeit des NRS-2002  $\geq 3$  aufwiesen. Mit einem „Plus“ (+) werden die auftretende Korrelationen zwischen einem bestimmten Charakteristikum einer Probandin und den anormalen Werten eines Mangelernährungsparameters bezeichnet. Es ist zu ersehen, dass die übrigen Indikatoren der Mangelernährung auf einige Korrelationen verweisen, die bei NRS-2002 nicht festgestellt wurden.

**Tabelle 13:** Risikofaktoren für Mangelernährung – Nichtübereinstimmung des NRS-2002 mit anderen Mangelernährungsparameter.

<b>Mangelernährungs- parameter: klinische Eigenschaft</b>	<b>Prä- albumin &lt; 20 mg/l</b>	<b>NRI &lt; 100</b>	<b>Gewichts- verlust in 3 Mon. &gt; 5%</b>	<b>Trans- ferrin &lt; 200 mg/dl</b>	<b>ECM/ BCM &gt; 1,2</b>	<b>Phasen- winkel <math>\alpha</math> <math>\leq 4,5^\circ</math></b>	<b>Albumin <math>\leq 4,0</math> g/dl</b>
Primär / Rezidiv		+	+		+		
Histologie						+	
Grading					+		
Darmbefall	+	+		+			+
Peritonealkarzinose	+	+		+			
FIGO	+			+	+		

Die oben aufgelisteten Ernährungsparameter waren unterschiedlich bezüglich Aufdeckung der signifikanten Zusammenhänge mit erwähnten klinischen Eigenschaften. Es gab aber keine Unterschiede betreffend der Feststellung, welche der jeweils zwei Untergruppen stärker bei Mangelernährung gefährdet ist.

Die oben dargestellten Angaben zusammenfassend betrachtet lässt sich sagen, dass jeder der untersuchten Aspekte der Erkrankung mindestens mit einem Indikator der Mangelernährung assoziiert war. Folgende Merkmale hingen mit häufigerem Auftreten von Mangelernährung zusammen:

- hohes Lebensalter (> 65 Jahren)
- großes Volumen Aszites (> 500 ml)
- primäre Erkrankung (im Vergleich zu Rezidivkrankung)
- Histologie: nicht-seröse Tumoren (im Vergleich zu serösen Tumoren)
- schlecht differenziertes bösartiges Gewebe (Grading III) (im Vergleich zu Grading I und II)
- Darmbefall (verglichen mit keinem)
- Peritonealkarzinose (verglichen mit keiner)
- fortgeschrittenes Stadium bei primär diagnostizierten Patientinnen (FIGO III/IV, in Vergleich zu FIGO I/II)
- Resistenz zu platinhaltiger Chemotherapie bei Rezidivpatientinnen

### Kompatibilität des NRS-2002 mit übrigen Mangelernährungsparameter

#### Präalbumin

Präalbumin war kompatibel mit NRS-2002 in Bezug auf Aszites und Platinsensitivität. Im Gegenteil zu NRS-2002 zeigte sie allerdings keine Korrelation mit dem Lebensalter. Zusätzlich hatte das fortgeschrittene FIGO-Stadium, Peritonealkarzinose und Darmbefall positiven Einfluss auf Häufigkeit der niedrigen Werte für Präalbumin unter Probandinnen.

#### NRI

Nach NRI werden die gleichen Zusammenhänge festgestellt, wie nach dem NRS-2002. Die beiden Methoden sind aber nicht kompatibel betreffend Tumordignität, Darmbefall und Peritonealkarzinose. Diesbezüglich werden nach NRI statistisch signifikante Verhältnisse festgestellt aber nicht bei NRS-2002.

#### Gewichtsverlust in vergangenen 3 Monaten

Die Häufigkeit des Gewichtsverlusts über 5% korrelierte mit dem Alter, aber nicht mit Aszites und Platinsensitivität (in den zwei letzten Aspekte ist diese Methode mit NRS-2002 nicht kompatibel). Es gab dazu einen Unterschied im Vorkommen von über 5-prozentigem Gewichtsverlust zwischen Patientinnen mit der primären und rezidiven Krankheit.

#### Transferrin

Transferrin war kompatibel mit dem NRS-2002 bezüglich Alter, Aszites und retrospektiv abgeschätztem Platinrespons. Verglichen mit dem NRS-2002 war sie überdies fähig, einen Zusammenhang mit mehreren klinischen Aspekte aufzuweisen: mit Darmbefall, mit der Peritonealkarzinose und fortgeschrittenem FIGO-Stadium.

#### ECM/BCM-Ratio

ECM/BCM ermittelt dieselben Korrelationen wie NRS-2002. Darüber hinaus hat noch Tumordignität, Tumorgrading und FIGO-Stadium Einfluss auf Prävalenz der  $ECM/BCM > 1,2$ .

#### Phasenwinkel $\alpha$ (BIA)

Der Phasenwinkel  $\alpha$  korrelierte mit dem Alter und der Platinsensitivität – in dieser Hinsicht ist er mit NRS-2002 kompatibel. Es besteht aber keine Kompatibilität bezüglich Aszites, dessen Volumen mit Häufigkeit des Phasenwinkels  $\alpha \leq 4,5^\circ$  nicht zusammenhängt. Es wird außerdem unterschiedliche Häufigkeit des niedrigen Phasenwinkels je nach Tumorphistologie beobachtet.

Albumin

Albumin war mit NRS-2002 kompatibel in Bezug auf Ergebnisse, die bei NRS-2002 statistisch signifikant waren (Alter, Aszites, Platinsensitivität). Zusätzlich hängt der geringe Albumingehalt im Serum mit dem Darmbefall zusammen.

**4.2.2.1 Mangelernährung und Tumorausbreitung**

Die Daten zu Tumorausbreitung wurden in zwei Formen angegeben. Zum einen erfolgte die Registrierung als Anzahl der befallenen Felder an der Skizze aus IMO-Script und zum anderen als Anwesenheit des Tumors in bestimmten Etagen des Abdomens: unterer (1), mittlerer (2) oder/und oberer (3) (siehe Kapitel 3.4, Abbildung 7).

Im Median waren bei allen Patientinnen drei Felder mit Tumor belastet.

Die nach NRS-2002 einem großen Risiko der Mangelernährung ausgesetzten Patientinnen ( $NRS \geq 3$ ) wiesen signifikant ausgedehntere Tumorausbreitung als Patientinnen mit  $NRS < 3$  auf ( $p = 0,044$ ).

Die Medianwerte für die Anzahl der befallenen Felder und Angaben zu signifikanten Unterschieden zwischen Mangelernährten und Nichtmangelernährten nach verschiedenen Ernährungsstatus-Parameter sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

**Tabelle 14:** Mangelernährung und Tumorausbreitung, nach verschiedenen Mangelernährungsparameter.

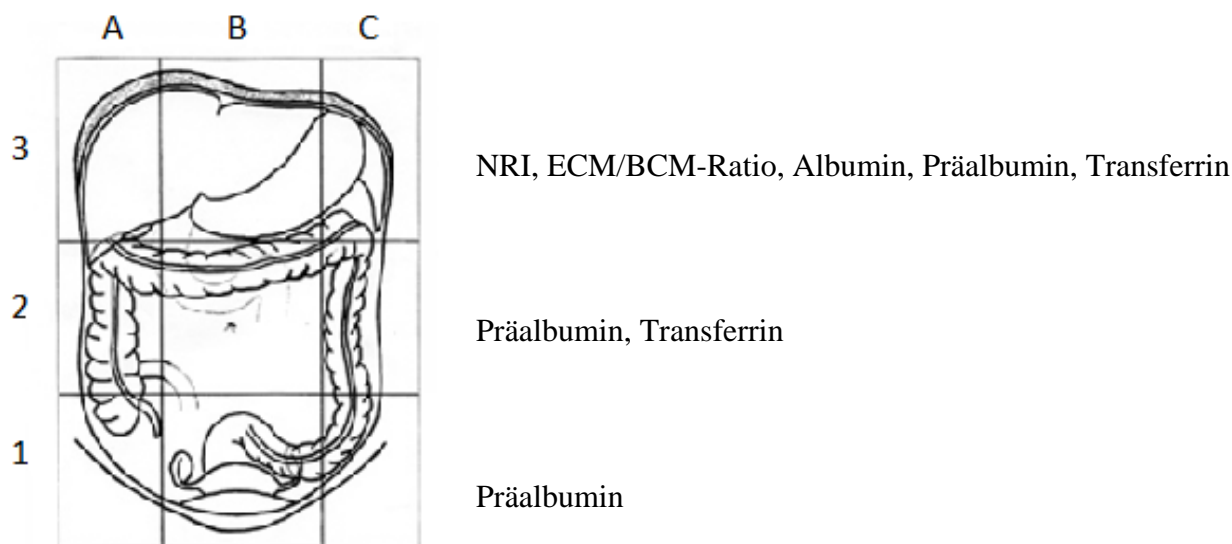
Indikator der Mangelernährung	Anzahl der Felder mit Tumorlast – IMO-Script (Medianwert)		Signifikanz (p)
	Mangelernährte	Nichtmangelernährte	
<b>NRS-2002 <math>\geq 3</math></b>	5	3	0,044
NRI < 100	6	3	< 0,001
Präalbumin < 20 mg/l	6	3	< 0,001
Transferrin < 200 mg/dl	6	3	< 0,001
Albumin $\leq 4,0$ g/dl	5	3	0,001
ECM/BCM > 1,2	4	3	0,024
Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ$	4	3	0,041
Gewichtsverlust in 3 Monaten > 5%	4	3	n.s.

Es ist festzustellen, dass alle Indikatoren der Mangelernährung bis auf den Gewichtsverlust in 3 Monaten auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Tumorausbreitung zwischen Mangelernährten und Nichtmangelernährten hindeuten. Die Medianwerte der Mangelernährten und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 unterscheiden sich um zwei Felder des IMO-Scripts (siehe Kapitel 3.4). Nach übrigen Ernährungsparameter beträgt dieser Unterschied ein bis drei Felder.

Im Weiteren wird die Lokalisation des Tumorbefalls nach den einzelnen Etagen untersucht. Die untere Etage (Nummer 1 an der IMO-Skizze) war bei 129 (86,0%) Patientinnen bei Krebs befallen, mittlere Etage (2) – bei 119 (79,9%), obere (3) – bei 85 (57,0%) Probandinnen (siehe Kapitel 3.4).

Nach der Referenzmethode – NRS-2002 wurden keine signifikante Unterschiede in Häufigkeit des Tumorauftritts in einzelner Etagen zwischen Patientinnen mit  $NRS \geq 3$  und  $NRS < 3$  festgestellt ( $p = n.s.$ ).

Aus übrigen Indikatoren der Mangelernährung sind einige mit öfterem Tumorbefall an den bestimmten Höhen des Abdomens verbunden (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Mangelernährung und Häufigkeit des Tumorbefalls in den einzelnen Abdomen-Etagen.

Aufgelistet sind die Ernährungsparameter, die signifikante Unterschiede zwischen Mangel- und Nichtmangelernährten ermitteln.

Präalbumin < 20 mg/l war der einzige Indikator, der mit häufigerem Tumoraufreten einzeln auf allen drei Etagen verbunden war. Transferrin < 200 mg/dl deutete auf öfteren Tumorbefall auf Etagen 2 bzw. 3. An der obersten Höhe traten zusätzlich Unterschiede in Häufigkeit der Mangelernährungszustände zwischen Patientinnen mit ausreichenden und nicht ausreichenden Werten für Albumin, NRI und ECM/BCM-Ratio.

Die übrigen Mangelernährungs-Indikatoren waren diesbezüglich ohne statistisch signifikante Bedeutung ( $p = n.s.$ ). Die Details dazu liefert die Tabelle 15.

**Tabelle 15:** Mangelernährung und Lokalisation des Tumorbefalls in den einzelnen Abdomen-Etagen, nach verschiedenen Mangelernährungsparameter.

Indikator der Mangelernährung	Anzahl der Patientinnen mit Tumorbefall an der bestimmten Etage – IMO-Script (n, % Anteil der Mangelernährten bzw. Nichtmangelernährten)		Signifikanz (p)
	Mangelernährte	Nichtmangelernährte	
<b>Etage I</b>			
Präalbumin < 20 mg/l	49 (98,0%)	56 (77,6%)	0,001
<b>Etage II</b>			
Präalbumin < 20 mg/l	45 (91,8%)	61 (78,8%)	0,006
Transferrin < 200 mg/dl	38 (97,4%)	75 (72,1%)	0,001
<b>Etage III</b>			
Präalbumin < 20 mg/l	35 (71,4%)	43 (50,6%)	0,018
Transferrin < 200 mg/dl	32 (82,1%)	51 (49,0%)	< 0,001
Albumin $\leq$ 4,0 g/dl	37 (72,5%)	48 (50,0%)	0,008
NRI < 100	34 (75,6%)	50 (50,0%)	0,004
ECM/BCM > 1,2	38 (67,9%)	47 (51,1%)	0,045

### 4.3 Prädiktivwert der Mangelernährung

Laut Sehouli et al. informieren die prädiktiven Faktoren „über das zu erwartende Ansprechen auf eine bestimmte Therapie“ (93).

In diesem Kapitel werden Analysen der Zusammenhänge zwischen Aufkommen von Mangelernährung und ausgewählten Aspekten der Therapie bei Patientinnen



mit Eierstockkrebs dargestellt und zwar: postoperativen Tumorfreiheit, Komplikationen und Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie.

#### 4.3.1 Postoperative Tumorfreiheit

Bei 94 Patientinnen (61,8%) des untersuchten Kollektivs ist es gelungen, während der Operation alle makroskopischen Tumorherde zu entfernen.

Nach der Referenzmethode zur Abschätzung des Ernährungsstatus – NRS-2002, waren nur 9 (32,1%) Mangelernährte (NRS  $\geq$  3) postoperativ tumorfrei im Vergleich zu 85 (69,1%) Patientinnen mit NRS  $<$  3 ( $p = 0,014$ ).

Unter Berücksichtigung anderer klinischer Faktoren (siehe Kapitel 3.6) erwies sich der NRS-2002  $<$  3 als ein unabhängiger Prädiktor der postoperativen Tumorfreiheit ( $p = 0,009$ ). Die Patientinnen mit NRS  $\geq$  3 hatten eine circa 4,6-fach geringere Chance auf postoperative Tumorfreiheit als die Patientinnen mit NRS  $<$  3 (OR = 0,22, 95% KI = 0,07 – 0,69).

Die Tabelle 16 beinhaltet die Aufstellung der Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalysen für Mangelernährung und postoperative Tumorfreiheit. Die aufgezählten Indikatoren der Mangelernährung sind nach Größe der Quote (Odds Ratio) in ansteigender Reihenfolge sortiert.

**Tabelle 16:** Mangelernährung und postoperative Tumorfreiheit – Ergebnisse einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse.

Indikator der Mangelernährung	Wert	Signifikanz (p)	Odds Ratio (OR)	95% Konfidenzintervall (95% KI)
Phasenwinkel $\alpha$	$\leq 4,5^\circ$	0,003	0,18	0,06 – 0,57
<b>NRS-2002</b>	<b><math>\geq 3</math></b>	<b>0,009</b>	<b>0,22</b>	<b>0,07 - 0,69</b>
ECM/BCM	$> 1,2$	0,008	0,24	0,08 – 0,68
NRI	$< 100$	0,010	0,26	0,10 – 0,73
Albumin	$\leq 4,0$ g/dl	0,013	0,28	0,10 – 0,76
Präalbumin	$< 20$ mg/l	0,017	0,29	0,11 – 0,80
Transferrin	$< 200$ mg/dl	n.s.		
Gewichtsverlust in 3 Monaten	$> 5\%$	n.s.		

In den multivariaten Analysen zeigten der Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ$ ,  $\text{NRS} \geq 3$ , die ECM/BCM-Ratio  $> 1,2$ ,  $\text{NRI} < 100$ , Albumin  $\leq 4,0$  g/dl und Präalbumin  $< 20$  mg/l einen Zusammenhang mit postoperativ verbleibendem Tumorrest. Diese Korrelation wies für den Phasenwinkel  $\alpha$  die höchste Quote auf: der niedrige Wert des Phasenwinkels  $\alpha \leq 4,5^\circ$  indizierte eine ungefähr 5,4-fache Risikoerhöhung der nicht kompletten Tumorsektion im Vergleich zu Patientinnen mit Phasenwinkels  $\alpha > 4,5^\circ$ .

Die übrigen Indikatoren der Mangelernährung (5% Gewichtsverlust in den vergangenen 3 Monaten und Transferrin) waren bezüglich der postoperativen Tumorfreiheit ohne statistisch signifikante Bedeutung ( $p = \text{n.s.}$ ).

#### **4.3.2 Komplikationsrate**

Das besondere Interesse der vorliegenden Arbeit galt den Korrelationen zwischen Mangelernährung und Menge der transfundierten Blutpräparate, postoperativen Komplikationen und Krankenhausaufenthalt Dauer.

##### **4.3.2.1 Bluttransfusionen**

115 Probandinnen (75,7%) erhielten mindestens eine Einheit Erythrozyten Konzentrate (EKs) während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Im Median waren das zwei Einheiten (Spannbreite 0 - 19) pro Patientin. Allgemein erhielten 122 Patientinnen (80,3%) Blutprodukte, im Median betrug die Anzahl 8 (0 – 70) Einheiten (EKs, FFPs und TKs).

Die mangelernährten Patientinnen ( $\text{NRS} \geq 3$ ) bekamen statistisch signifikant häufiger EK-Transfusionen als die mit  $\text{NRS} < 3$  ( $n = 26$  (92,9%) und  $n = 89$  (71,8%),  $p = 0,019$ ). Im Median waren es fünf Einheiten EKs (Spannbreite 0 - 18) bei Frauen mit  $\text{NRS} \geq 3$  und 2 Einheiten (Spannbreite 0 - 19) bei denen mit  $\text{NRS} < 3$  ( $p = 0,002$ ).

Es werden auch Unterschiede bezüglich Anzahl der transfundierten Einheiten aller Blutprodukte beobachtet. Bei Frauen mit  $\text{NRS} \geq 3$  waren das im Median 15,5, Einheiten (Spannbreite 0 - 70), bei  $\text{NRS} < 3$  - Probandinnen - 8 (Spannbreite 0 - 55) ( $p = 0,002$ ). Bezüglich Häufigkeit der Blutprodukttransfusion bei Mangel- und Nichtmangelernährten ist keine signifikante Korrelation festzustellen ( $p = 0,064$ ).

**Tabelle 17:** Anzahl der transfundierten Erythrozyten Konzentrate während des stationären Aufenthaltes.

Indikator der Mangelernährung	Anzahl der transfundierten Erythrozyten Konzentrate im Krankenhaus (Medianwert, Spannweite)		Signifikanz (p)
	Mangelernährte	Nichtmangelernährte	
<b>NRS-2002 <math>\geq 3</math></b>	5,0 (0,0 – 18,0)	2,0 (0,0 – 19,0)	0,002
NRI < 100	6,0 (0,0 – 19,0)	2,0 (0,0 – 15,0)	< 0,001
Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ$	5,0 (0,0 – 18,0)	2,0 (0,0 – 19,0)	< 0,001
ECM/BCM > 1,2	5,0 (0,0 – 19,0)	2,0 (0,0 – 15,0)	< 0,001
Präalbumin < 20 mg/l	5,0 (0,0 – 19,0)	2,0 (0,0 – 15,0)	< 0,001
Albumin $\leq 4,0$ g/dl	4,5 (0,0 – 19,0)	2,0 (0,0 – 15,0)	0,001
Transferrin < 200 mg/dl	4,0 (0,0 – 19,0)	2,0 (0,0 – 18,0)	0,010
Gewichtsverlust in 3 Monaten > 5%	4,5 (0,0 – 18,0)	2,0 (0,0 – 19,0)	0,011

Unabhängig von Mangelernährungsparametern benötigten die als mangelernährt klassifizierten Patientinnen größere Mengen an Erythrozyten Konzentraten sowie an Blutprodukten im Allgemeinen. Sie bekamen ungefähr Doppel so viel Einheiten (sowohl EKs, als auch Blutprodukte allgemein) als die nichtmangelernährten Probandinnen.

**Tabelle 18:** Anzahl der transfundierten Blutprodukte während stationäres Aufenthaltes.

Indikator der Mangelernährung	Anzahl aller transfundierten Blutprodukte (EK, FFP, TK*) im Krankenhaus (Medianwert, Spannweite)		Signifikanz (p)
	Mangelernährte	Nichtmangelernährte	
<b>NRS – 2002 <math>\geq 3</math></b>	15,5 (0,0 – 70,0)	8,0 (0,0 – 55,0)	0,002
NRI < 100	18,0 (0,0 – 70,0)	7,5 (0,0 – 46,0)	< 0,001
Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ$	15,0 (0,0 – 70,0)	7,0 (0,0 – 55,0)	< 0,001
ECM/BCM > 1,2	14,5 (0,0 – 70,0)	6,0 (0,0 – 48,0)	< 0,001
Präalbumin < 20 mg/l	16,0 (0,0 – 70,0)	6,5 (0,0 – 46,0)	< 0,001
Albumin $\leq 4,0$ g/dl	16,0 (0,0 – 70,0)	8,0 (0,0 – 46,0)	0,001
Transferrin < 200 mg/dl	16,0 (0,0 – 59,0)	8,0 (0,0 – 70)	0,002
Gewichtsverlust in 3 Monaten > 5%	15,0 (0,0 – 70,0)	8,0 (0,0 – 55,0)	0,031

\* EK – Erythrozyten Konzentrate, FFP – gefrorenes Frischplasma („Fresh Frozen Plasma“), TK - Thrombozyten Konzentrate

### 4.3.2.2 Postoperative Komplikationen

Komplikationen traten bei 64 (42,1%) Patientinnen auf. Sie umfassten Fisteln, Ileus, Darmperforation, Anastomose-Insuffizienz, Nahtdehiszenz, Nachblutung, Pneumothorax (chirurgische Komplikationen) sowie Thromboembolische Ereignisse, Infektionen, Sepsis, Organversagen, Herzrhythmusstörung, neurologische Störungen, Pleuraerguss, Pneumonie, postoperatives Aszites (internistische Komplikationen).

Die häufigsten Komplikationen stellten Infektionen dar. Diese traten bei zwölf Patientinnen (7,9%) auf. Mit neun Frauen (5,9%) stellte der Pleuraerguss das zweithäufigste postoperative Problem dar. Die übrigen dokumentierten Komplikationen traten jeweils bei 0 - 5 (bis 3,9%) Patientinnen auf. Die Tabelle 19 beinhaltet genaue Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Komplikationen im untersuchten Kollektiv.

**Tabelle 19:** Aufkommen von postoperativen Komplikationen

<b>Chirurgische Komplikationen</b>	<b>17 (11,2%)</b>	<b>Internistische Komplikationen</b>	<b>36 (23,7%)</b>
Fisteln	5 (3,3%)	Infektionen	12 (7,9%)
Kurzdarmsyndrom	4 (2,6%)	Pleura Erguss	9 (5,9%)
Anastomose Insuffizienz	4 (2,6%)	neurologische Störungen	6 (3,9%)
Nahtdehiszenz	4 (2,6%)	Thromboembolische Ereignisse	5 (3,3%)
Darmperforation	3 (2,0%)	Herzrhythmusstörung	5 (3,3%)
Nachblutung	3 (2,0%)	Organversagen	4 (2,6%)
Ileus	2 (1,3%)	Pneumonie	4 (2,6%)
Pneumothorax	1 (0,7%)	postoperatives Aszites	4 (2,6%)
Darmstenose	0	Sepsis	3 (2,0%)
Verschlussikterus	0	Lung Ödem	0

In der Tabelle ist jeweils Anzahl der betroffenen Patientinnen erwähnt (n) sowie prozentuelle Anteil des gesamten Kollektivs.

Die Mangelernährten nach NRS-2002 litten statistisch signifikant häufiger unter postoperativen Komplikationen als die Nichtmangelernährten: 18 (64,3%) Patientinnen mit  $NRS \geq 3$  versus 46 (37,1%) Patientinnen mit  $NRS < 3$  ( $p = 0,010$ ).

Allerdings in der multivariaten Regressionsanalyse, in der außer Mangelernährung andere Kontrollvariablen berücksichtigt wurden (im Kapitel 3.6 aufgelistet) war das Ergebnis für NRS-2002 nicht mehr signifikant ( $p = n.s.$ ). Also ist  $NRS \geq 3$  kein unabhängiger Prädiktor für postoperative Komplikation in Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Im multivariaten Modell sind nur zwei Ernährungsparameter unabhängige Prädiktoren der postoperativen Komplikationen. Dies gilt für Transferrin  $< 225$  mg/dl und Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ$  (siehe Tabelle 20). Für Transferrin wurde in der Analyse der Komplikationen ein neuer Grenzwert anhand ROC-Kurvenanalyse bestimmt (225 mg/dl).

**Tabelle 20:** Mangelernährung und postoperative Komplikationen (allgemein) – Ergebnisse einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse. Dargestellt sind nur diese Indikatoren des Ernährungszustands, die auf statistisch signifikante Unterschiede in Häufigkeit der postoperativen Komplikationen zwischen Mangel- und Nichtmangelernährten hindeuteten.

Indikator der Mangelernährung	Wert	Signifikanz (p)	Odds Ratio (OR)	95% Konfidenzintervall (95% KI)
Transferrin	$< 225$ mg/dl	0,003	3,49	1,53 – 7,96
Phasenwinkel $\alpha$	$\leq 4,5^\circ$	0,034	2,98	1,09 – 8,14

Aus der multivariaten Regressionsanalysen geht hervor, dass Patientinnen mit Transferrin  $< 225$  mg/dl circa 3,5-fach höheres Risiko aufweisen unter den postoperativen Komplikationen zu leiden als Patientinnen mit Transferrin  $\geq 225$  mg/dl. Niedrige Werte für Phasenwinkel  $\alpha$  ( $\leq 4,5^\circ$ ) vergrößern das Risiko fast 3-fach verglichen mit Phasenwinkel  $\alpha > 4,5$ .

Die übrigen Indikatoren der Mangelernährung (ECM/BCM – Ratio, NRI, Albumin, Präalbumin, Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten) zeigten keine Korrelation mit Häufigkeit der postoperativen Komplikationen (jeweils  $p = n.s.$ ).

### Postoperative Mortalität

Aus dem Kollektiv sind drei Patientinnen (2,0%) innerhalb 30 Tagen nach der zytoreduktiven Operation verstorben. In allen drei Fällen zeigte der NRS-2002 einen Wert von  $\geq 3$ . Die genauen Werte verschiedener Ernährungsstatusparameter bei diesen Probandinnen befinden sich in der Tabelle 21.

**Tabelle 21:** Ernährungswerte bei Patientinnen, die innerhalb 30 postoperativen Tagen verstarben. In zweiter Reihe sind Kriterien für Mangelernährung angegeben.

	NRS - 2002	Prä- albumin [mg/l]	NRI	Gewichts- verlust in 3 Mon.	Trans- ferrin [mg/dl]	ECM/ BCM	Phasen- winkel $\alpha$	Albu- min [g/dl]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Mangelernährung:	$\geq 3$	$< 20$	$< 100$	$> 5\%$	$< 200$	$> 1,2$	$\leq 4,5^\circ$	$\leq 4,0$	$< 18,5$
Pat. 1	3	4	91,3	0	92	1,64	3,7°	2,9	33,5
Pat. 2	4	14	97,8	22,5%	161	1,36	4,3°	4,4	20,3
Pat. 3	5	8	78,3	19,3%	107	2,32	2,8°	3,0	22,8

Alle drei Patientinnen wurden nach NRS-2002, Präalbumin, Transferrin, ECM/BCM-Index sowie Phasenwinkel  $\alpha$  als mangelernährt klassifiziert. Nach Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate und nach Albuminwert geschätzt waren jeweils zwei von drei Patientinnen mangelernährt. Zwei dieser Probandinnen hatten BMI im Normbereich, eine war adipös.

#### 4.3.2.3 Krankenhausverweildauer

Die Patientinnen des untersuchten Kollektivs blieben nach der durchgeführten zytoreduktiven Operation im Median 15 Tagen (2 - 68 Tagen) im Krankenhaus.

Die Patientinnen, die nach NRS-2002 mit Risiko für Mangelernährung klassifiziert (NRS  $\geq 3$ ) wurden, verblieben im Median genauso lange stationär wie die Patientinnen mit NRS  $< 3$  (p = n.s.).

Die Tabelle 22 fasst die Dauer der postoperativen Hospitalisierung nach Ernährungsstatus, bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zusammen. In den Analysen werden verschiedene Indikatoren der Mangelernährung betrachtet. Angegeben sind Medianwerte und Spannweiten.

**Tabelle 22:** Postoperatives Krankenhausaufenthalt Dauer nach Ernährungsstatus.

Indikator der Mangelernährung	Postoperatives Krankenhausaufenthalt Dauer [Tagen] (Median, Spannweite)		Signifikanz (p)
	Mangelernährte	Nichtmangelernährte	
<b>NRS-2002 <math>\geq 3</math></b>	15 (5 – 68)	15 (2 – 63)	n.s.
Albumin $\leq 4,0$ g/dl	18 (4 – 68)	14 (2 – 53)	0,004
NRI $< 100$	18 (4 – 68)	14 (2 – 53)	0,005
ECM/BCM $> 1,2$	16 (5 – 68)	14 (2 – 49)	0,007
Präalbumin $< 20$ mg/l	17 (4 – 68)	14 (2 – 53)	0,007
Transferrin $< 200$ mg/dl	16 (4 – 63)	14 (2 – 68)	n.s.
Gewichtsverlust in 3 Monaten $> 5\%$	18 (4 – 68)	14 (2 – 63)	n.s.
Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ$	16 (5 – 68)	14 (2 – 63)	n.s.

Aus der Tabelle 22 geht hervor, dass obwohl die Referenzmethode NRS-2002 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer der Hospitalisierung und Mangelernährung indizierte, dieser in Analysen mittels anderer Indikatoren der Mangelernährung festgestellt werden konnte. Die Probandinnen, die nach den Methoden: ECM/BCM-Ratio (BIA), NRI, Albumin, Präalbumin als mangelhaft ernährt geschätzt wurden, mussten das Krankenhaus im Median 2 - 4 Tage später verlassen als die Nichtmangelernährten.

Berechnungen für Transferrin, Phasenwinkel  $\alpha$  und Gewichtsverlust in 3 Monaten zeigten dieser Korrelation nicht ( $p = 0,063$ ,  $p = 0,082$  und  $p = 0,081$ ).

### 4.3.3 Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie

Von 79 primär erkrankten Ovarialkarzinom Patientinnen wurden 69 Patientinnen mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt. Die Daten der übrigen 10 Patientinnen bezüglich Platinsensitivität fehlten aus unten aufgelisteten Gründen.

Gründe für fehlende Angaben zu Platinsensitivität	Anzahl der Patientinnen
Ohne Verlaufskontrolle („lost to follow-up“)	4
Tod innerhalb 3 Monaten nach Operation, keine Angaben zu eventuellen Chemotherapie	4
Patientinnen lehnten Chemotherapie ab	2
Zusammen	10

Die prospektive Beobachtung ergab, dass 58 Frauen (73,4%) in primärer Erkrankungssituation positiv auf die primäre platinbasierte Chemotherapie reagierten und in den nachfolgenden 6 Monaten keine Rezidive entwickelten. Sie wurden demnach als platinsensitiv klassifiziert. Weitere 11 Patientinnen (13,9%) waren primär platinresistent und Angaben zu 10 Patientinnen (12,7%) fehlten.

Nach NRS-2002 waren 18 primär erkrankte Patientinnen (22,8%) mangelernährt. Vier davon (22,2%) zeigten im Verlauf Resistenz auf die first-line platinbasierte Chemotherapie. Dahingegen unter Nichtmangelernährten (NRS < 3) waren nur 7 (11,5%) platinresistent.

In der univariaten Analyse zeigte der  $NRS \geq 3$  keinen Zusammenhang mit schlechterem Ansprechen auf die platinhaltige Chemotherapie ( $p = 0,117$ ). Der einzige Parameter, der diese Korrelation aufwies war der  $> 5\%$  Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten ( $p = 0,018$ ).

Auch in den multivariaten Regressionsanalysen (siehe Kapitel 3.6) ergab sich nur der Gewichtsverlust von  $> 5\%$  in den letzten 3 Monaten als ein unabhängiger, signifikanter Risikofaktor für Platinresistenz ( $p = 0,041$ ; OR = 6,99, 95% KI = 1,08 – 45,45).

Die übrigen Indikatoren der Mangelernährung einschließlich  $NRS \geq 3$  zeigten diesbezüglich keine statistisch signifikante Zusammenhänge (jeweils  $p = n.s.$ ) und leisten demnach keinen signifikanten Beitrag zur Prognose von Platinrespons bei erstdiagnostizierten Ovarialkarzinompatientinnen.

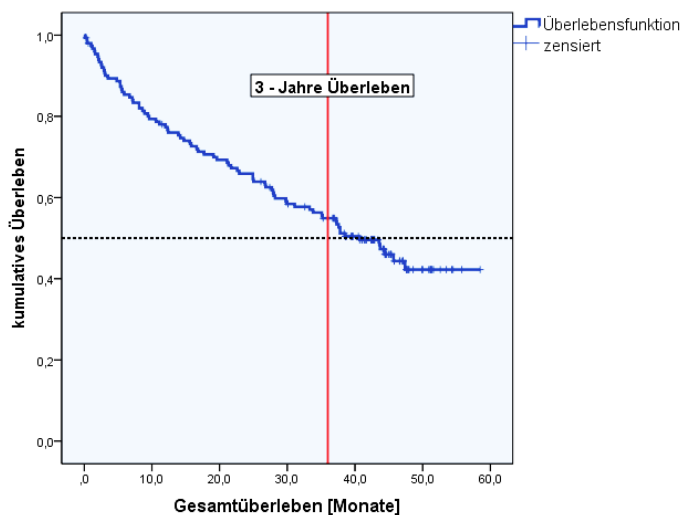
Die entsprechenden Analysen bei platinsensitiven Rezidivpatientinnen zeigten keinen Zusammenhang zwischen Mangelernährung und prospektiv geschätzter Platinsensitivität.



## 4.4 Prognostischer Wert der Mangelernährung

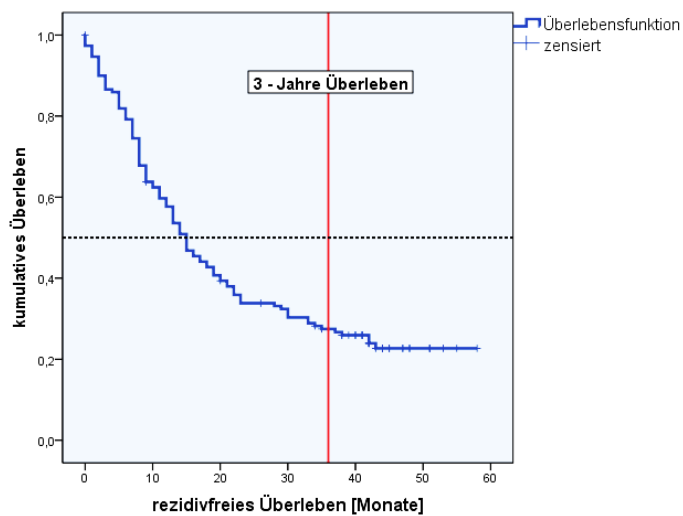
### 4.4.1 Das gesamte und rezidivfreie Überleben

Die Beobachtungszeit betrug im Median 37 Monate (0 bis 59 Monate). Das geschätzte 3-Jahre Gesamtüberleben betrug 55%. Das mediane geschätzte gesamte Überleben lag bei 41 Monate (95% KI 33 bis 48 Monate).



**Abbildung 12:** Kumulatives Gesamtüberleben. Die rote senkrechte Linie zeigt das geschätzte 3-Jahre-Überleben. Die waagerechte Linie – 50% des Kollektivs (Median).

Nach drei Jahren Beobachtungszeit hatten 37 Patientinnen (24,3%) kein Rezidiv. Das geschätzte mediane rezidivfreie Überleben war 15 Monate (95% KI 12 bis 18 Monate).

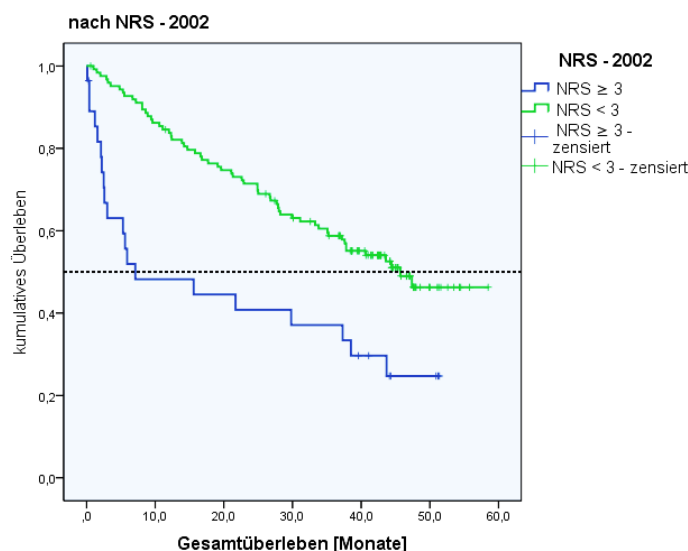


**Abbildung 13:** Rezidivfreies Überleben. Erklärung für die Linien auf dem Bild – siehe Abbildung 12.

Für die in diesem Kapitel vollbrachten Auswertungen wurden univariate und multivariate Modelle genutzt. Klinische Faktoren, die außer Mangelernährung in der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigt wurden, sind im Kapitel 3.6 aufgelistet.

#### 4.4.2 Mangelernährung und Gesamtüberleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens bei Mangelernährten und Nichtmangelernährten anhand der Referenzmethode zur Abschätzung der Mangelernährung (NRS-2002) wies Unterschiede zwischen diesen zwei Gruppen auf. Bei Patientinnen mit  $\text{NRS} \geq 3$  lag der Median bei 7 Monaten (95% KI 0 – 24 Monaten), dahingegen bei Frauen mit  $\text{NRS} < 3$  betrug der Medianwert 46 Monate (KI nicht zu berechnen wegen nicht ausreichender Beobachtungszeit,  $p = 0,001$ ) (vergleiche Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Kaplan – Meier Überlebenskurven für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $\text{NRS} \geq 3 / < 3$ ).

Allerdings in der multivariaten Regressionsanalyse stellte sich der  $\text{NRS-2002} \geq 3$  als kein unabhängiger signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben heraus ( $p = 0,051$ ).

### Übrige Mangelernährungsparameter

Die Analysen ergaben, dass die unten aufgelisteten Indikatoren (Tabelle 23) mit kürzerem Gesamtüberleben korrelieren, unabhängig von übrigen untersuchten klinischen Faktoren.

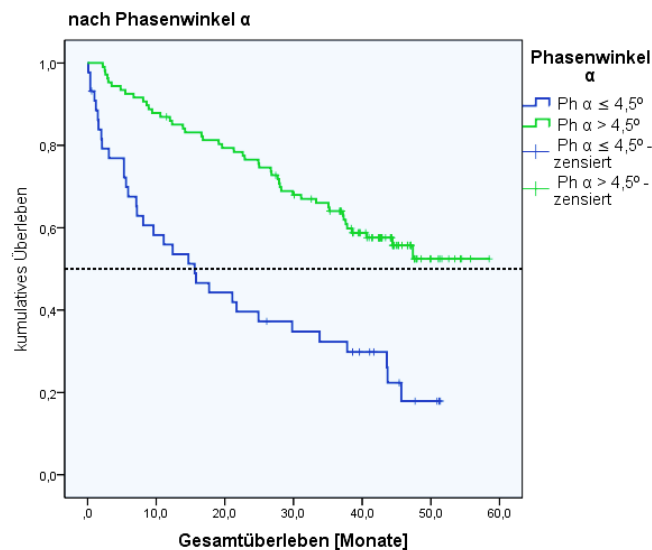
**Tabelle 23:** Multivariate Überlebensanalysen: Einfluss der Mangelernährung auf Gesamtüberleben (mit Kontrolle für andere klinische Faktoren - siehe Kapitel 3.6). Es werden verschiedene Indikatoren der Mangelernährung getestet.

Indikator der Mangelernährung	Wert	Signifikanz (p)	Hazard Ratio (HR)	95% Konfidenzintervall (95% KI)
Phasenwinkel $\alpha$	$\leq 4,5^\circ$	$< 0,001$	2,88	1,60 – 5,19
ECM/BCM	$> 1,2$	0,021	2,11	1,12 – 3,96

Die zwei oben aufgelisteten Parameter korrelieren mit kürzerem Gesamtüberleben. Separat betrachtet, erhöht jeder davon das Sterberisiko mehr als 2-fach.

Bei der schrittweisen Regression für die Indikatoren der Mangelernährung war der Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ$  der stärkste Prädiktor und kein anderer Indikator konnte einen zusätzlichen signifikanten Beitrag zur Prognose des Überlebens leisten.

Die Abbildung 15 zeigt Überlebenskurven für Patientinnen verteilt nach dem Phasenwinkel  $\alpha$  in Mangelernährte (Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ$ ) und Nichtmangelernährte (Phasenwinkel  $\alpha > 4,5^\circ$ ).

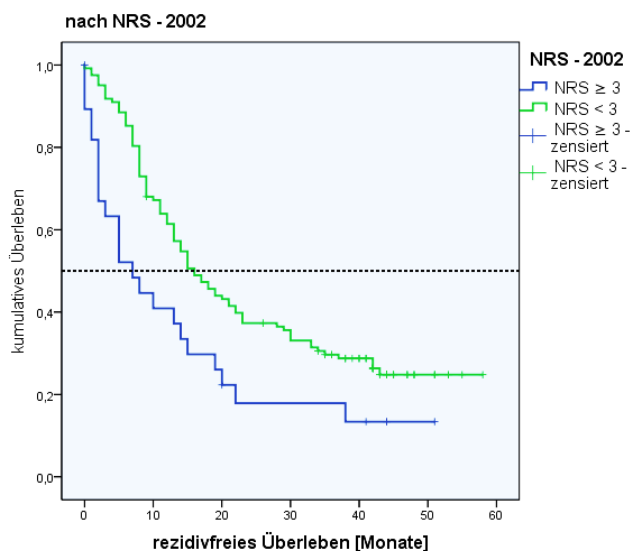


**Abbildung 15:** Kaplan – Meier Überlebenskurven für Mangel- und Nichtmangelernährten nach Phasenwinkel  $\alpha$  (Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ / > 4,5^\circ$ ).

Die in der Tabelle 23 nicht aufgelisteten Mangelernährungsparameter (NRS – 2002, Albumin, Präalbumin, Transferrin, NRI, Gewichtsverlust in 3 Monaten) zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit gesamtem Überleben ( $p = n.s.$ ).

#### 4.4.3 Mangelernährung und rezidivfreies Überleben

Die nach NRS-2002 mangelernährten Patientinnen lebten im Median 7 Monate rezidivfrei (95% KI 2 – 12 Monate), hingegen entwickelten die Frauen mit  $NRS < 3$  ein Rezidiv im Median nach 16 Monaten (95% KI 12 – 20 Monate). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ). Auf der Abbildung 16 werden die Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben, stratifiziert nach NRS dargestellt.



**Abbildung 16:** Kaplan – Meier Überlebenskurven (rezidivfreies Überleben) für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $NRS \geq 3 / < 3$ ).

Außer dem NRS-2002 zeigen in der Analysen noch die drei weiteren Ernährungsstatusparameter: Phasenwinkel  $\alpha$ , ECM/BCM-Ratio und Transferrin einen Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben. Aber die multivariaten Überlebensanalysen ergaben, dass keiner der untersuchten Mangelernährungsparameter mit rezidivfreiem Überleben unabhängig assoziiert ist (jeweils  $p = n.s.$ ).

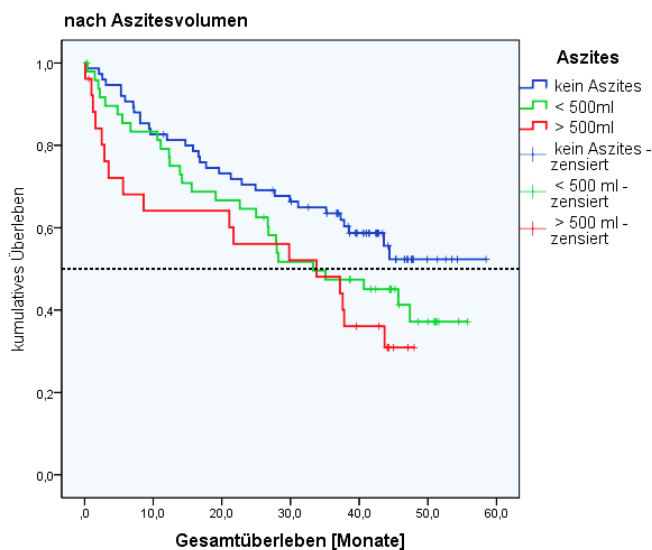
#### 4.4.4 Aszites und Mangelernährung – Einfluss aufs Gesamtüberleben

In diesem Kapitel werden die Analysenergebnisse der Zusammenhänge zwischen dem Einfluss der Mangelernährung und des Aszites auf das Gesamtüberleben bei den Karzinompatientinnen des untersuchten Kollektives dargelegt.

Nach univariater Analyse (Log Rank Test, Paarweise Vergleiche), ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen ohne Aszites und mit Aszites > 500 ml ( $p = 0,027$ ).

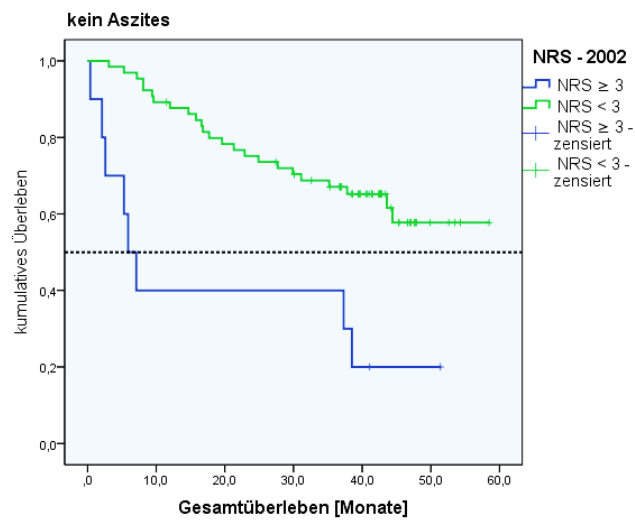
Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit Aszites < 500 ml und > 500 ml, sowie < 500 ml und keinem Aszites waren nicht signifikant ( $p = n.s.$ ).

Im Median betrug das Überleben 34 Monate (95% KI = 9 – 59 Monate) für Patientinnen mit Aszites > 500 ml, 33 Monate (95% KI = 16 – 51 Monate) bei Aszites < 500 ml. Für Patientinnen ohne Aszites wurde nach 75 Monaten Beobachtungszeit noch kein Median erreicht (siehe Abbildung 17).

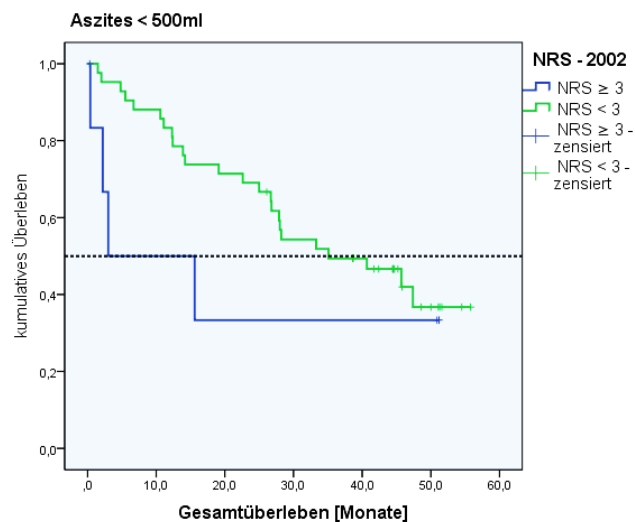


**Abbildung 17:** Kaplan-Meier Überlebenskurven für Ovarialkarzinompatientinnen mit unterschiedlichem Volumen Aszites (kein / < 500ml / > 500ml).

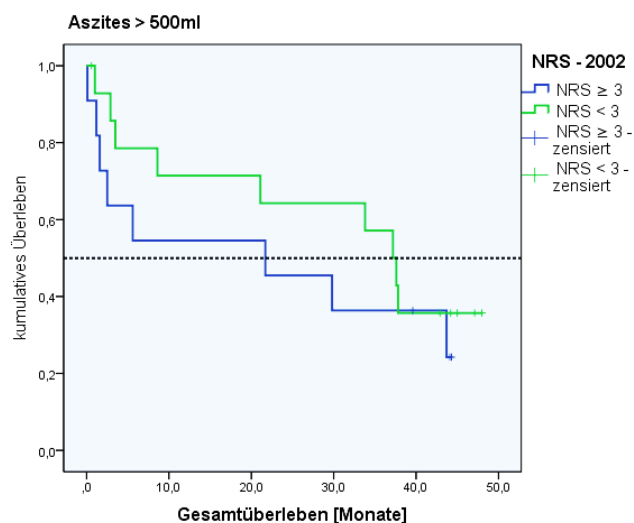
In den unten aufgezeichneten Diagrammen werden die Überlebensfunktionen in Abhängigkeit vom NRS-2002, stratifiziert nach Volumen des Aszites gezeigt: Abbildung 18 a – für Patientinnen mit keinem Aszites, Abbildung 18 b - < 500 ml und Abbildung 18 c - >500 ml (siehe Abbildung 18 (a – c)).



a)  $p < 0,001$



b)  $p = 0,326$



c)  $p = 0,450$

**Abbildung 18 (a – c):** Kaplan – Meier Überlebenskurven stratifiziert nach Aszitesvolumen (kein / < 500ml / > 500ml) für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $NRS \geq 3$  / < 3).

Nur bei den Patientinnen mit keinem Aszites wurde ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit  $NRS-2002 \geq 3$  und  $NRS-2002 < 3$  beobachtet ( $p < 0,001$ ). In den Gruppen mit Aszites < 500 ml und > 500 ml waren die Unterschiede ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,326$  und  $p = 0,450$ ).

Also mit ansteigendem Aszites, verkleinern sich die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Mangelernährten ( $NRS-2002 \geq 3$ ) und Nichtmangelernährten ( $NRS-2002 < 3$ ).

In der Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens stratifiziert nach Aufkommen der Mangelernährung ( $NRS-2002 \geq 3$  oder < 3) waren die Unterschiede zwischen Gruppen mit > 500 ml, < 500 ml und keinem Aszites statistisch nicht signifikant (jeweils  $p = n.s.$ , Log-Rank, paarweise Vergleiche).

In der multivariaten COX-Regressionsanalyse, die den Aszites und den NRS-2002 einbezogen wird festgestellt, dass der NRS-2002 ein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist, unabhängig vom Aszites ( $HR = 2,25$ ,  $95\%KI = 1,30 - 3,89$ ;  $p = 0,004$ ). Das Risiko für Aszites wird nach Hinzunahme des NRS-2002 geringer und nicht mehr signifikant ( $p = n.s.$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodendiskussion

Die Mangelernährungsabschätzung stellt eine Herausforderung dar. Erstmal kommen in der vorliegenden Literatur mehrere Definitionen der Mangelernährung vor. Es gibt ebenso keine Übereinstimmung zu ihren diagnostischen Kriterien. Dazu existiert kein objektiver Faktor, der ausschließlich den Ernährungsstatus bewerten würde, ohne dass andere pathologische Zustände darauf Einfluss haben könnten.

Als Referenzmethoden zur Verfügung stehen u.a. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), Densitometrie, Ganzkörperkalium und Dilutionsmethoden. Diese erfordern zwar einen großen Zeitaufwand, sind invasiv sowie kostenintensiv, liefern aber dafür relativ präzise und verlässliche Ergebnisse. Sie sind jedoch für die alltägliche Krankenhausnutzung nicht geeignet (42, 54).

Die Densitometrie nutzt den Unterschied zwischen der Dichte des Fetts und der Magermasse. Das Körpervolumen wird durch Nutzung der Archimedes'schen Regel mittels Eintauchen des Probanden unter Wasser gemessen. Anhand des Körpergewichts und des Körpervolumens ist es möglich das Gewicht des Fetts und der Magermasse festzustellen. Diese Messung dauert ungefähr 30 Minuten (42).

Die Dilutionsmethoden basieren auf der Tatsache, dass sich die Magermasse in circa 73% aus Wasser zusammensetzt. Durch Verabreichung von Wasser mit markierten Isotopen ( $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{18}\text{O}$ ) und folgende Feststellung der Isotopendistribution im Blut, Urin oder Speichel kann das gesamte Körperwasservolumen und anhand dessen die Magermasse berechnet werden. Je nach der untersuchten Probe dauert die Periode zur Einstellung der homogenen Isotopendistribution zwei bis sechs Stunden. Im Weiteren werden die unterschiedlichen Konzentrationen der Isotopen mittels Scintillation ( $^3\text{H}$ ), infrarot Absorption ( $^2\text{H}$ ) oder Isotopen-Verhältnis-Massenspektrometrie ( $^2\text{H}$  und  $^{18}\text{O}$ ) gemessen (42).

Die Ganzkörperkaliumabschätzung basiert auf der Tatsache, dass 0,0118% des natürlichen Kaliums des menschlichen Körpers das Isotop  $^{40}\text{K}$  ist. Die Messung der Gammastrahlung, die bei radioaktivem Zerfall des  $^{40}\text{K}$ s emittiert wird, erlaubt die Gesamtmasse des natürlichen Ganzkörperkaliums festzustellen und dadurch die Körperzellmasse zu kalkulieren (130).

Im Weiteren gibt es Methoden, die die einzelnen Körperkompartimente separat abschätzen. Dazu zählen u.a. Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) und Dual-Röntgen Absorptiometrie (DXA). Sie finden jedoch keine Anwendung bei Krankenhauspatienten



wegen ihrer Komplexität und hohen Exploationskosten. DXA entstand für den Zweck der Fettsmasseabschätzung, kann aber nicht als eine Referenzmethode angesehen werden. (131) Weitere Angaben und Begrenzungen der Methoden sind im Buch „Basics in clinical nutrition“ bei Sobotka et al. zu finden (42).

Die in diesem Projekt eingesetzten diagnostischen Methoden sind preisgünstig, nicht invasiv, unkompliziert und schnell durchführbar. Alle Methoden wurden schon in klinischen Studien validiert und teilweise wurde ihr Einfluss auf den Therapie-Outcome bereits beschrieben. So ist es leicht möglich die Ergebnisse dieses Projektes mit Literaturquellen zu vergleichen.

Santos et al. stellten fest, dass sich unter gynäkologisch – onkologischen Patientinnen die Ergebnisse einer subjektiven Ernährungsstatusbewertung von der objektiven unterscheiden (132). Um die Beurteilungssubjektivismus zu minimalisieren, wurden für das vorliegende Projekt ausschließlich objektive Methoden zu Abschätzung des Ernährungsstatus gewählt.

Die hier angebrachten Mangelernährungsparameter schließen jedoch weder mögliche Messabweichungen, noch Fehler, die bei ernährungs-nicht-relevanten Ursachen liegen, aus. Die Vorteile und Nachteile der einzelnen in dieser Arbeit genutzten Methoden sind im Folgenden geschildert:

- Nutritional Risk Score – 2002 (NRS-2002)

Der NRS-2002 ist eine Methode zur Bewertung des Mangelernährungsrisikos. Er wurde in mehreren klinischen Studien validiert, in denen er eine erhöhte Komplikationsrate und verlängerten Krankenhausaufenthalt präzisieren konnte (116, 119 - 123). Obendrein kann er durch geschultes Personal an einem großen Patientenanteil mit hoher Vertrauenswürdigkeit durchgeführt werden (125) und ist daher für die alltägliche klinische Anwendung geeignet. Der NRS-2002 wird als Instrument zur Identifizierung von Patientinnen empfohlen, die vertiefende Ernährungsstatusdiagnostik bzw. einer Ernährungsintervention benötigen (42, 43, 50).

Wie bereits erwähnt, fließen neben Parameter des Ernährungszustandes auch der Schweregrad der Krankheit und das Lebensalter in den NRS – 2002 ein. Die Angaben sind teilweise durch die Patientin selbst geschätzt (siehe Kapitel 3.3.2).

- Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die BIA ist eine nicht-invasive, einfach am Krankenbett durchführbare Messung. Sie ist objektiv, zuverlässig und genau (126) und bei fast allen Personen möglich. Lediglich Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator sind ausgeschlossen (126). Die Ergebnisse sind wiederholbar und daher eignet sich die BIA auch für Verlaufskontrollen (56, 126). Sie kann schon subklinische Änderungen in Körperzellmasse feststellen, bevor der Gewichtsverlust eintritt. Als weiterer Vorteil dieser Technik zählt die Tatsache, dass die Ergebnisse unabhängig vom BMI, Gewichtsverlust und Wassergehalt sind. Auch bei Patienten mit ausgeprägtem Aszites ist sie eine verlässliche Methode zu Bestimmung der Körperzellmasse (133). Sie wurde bisher in einer Vielzahl klinischer Studien eingesetzt und der BIA-Rohwert Phasenwinkel  $\alpha$  wurde durch Gupta et al. als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben unter Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem bzw. pankreatischem Karzinom beschrieben (57, 134).

Eine mögliche Kritik der BIA bezieht sich auf die Tatsache, dass die Körperzusammensetzung indirekt, mittels empirischen Formel berechnet wird, was eine mögliche Fehlerquelle darstellt. Der Phasenwinkel  $\alpha$  ist allerdings das Ergebnis einer direkten Messung. Außerdem ist die Methode bei Adipösen weniger präzise als bei Normal- oder Unterernährten (126). Daher empfiehlt die ESPEN keine Anwendung der BIA für Patienten mit BMI  $> 34 \text{ kg/m}^2$ . In dem hier untersuchten Kollektiv 11 Patientinnen (7,2%) weisen einen BMI  $> 34 \text{ kg/m}^2$  auf. Auch durch nicht exakte Durchführung der BIA kann es zur Verfälschung der Messergebnisse kommen, daher wurde bei der vorliegenden Untersuchung auf die exakte Messtechnik gemäß Richtlinien des Herstellers geachtet.

- Serumproteine (Albumin, Präalbumin, Transferrin)

Serumproteine können als Indikatoren des Ernährungsstatus dienen, weil sie auf Protein-Energie-Mangelernährung empfindlich reagieren. Ihre Plasmakonzentration kann aber auch durch ernährungsirrelevanten Ursachen beeinflusst werden. Zu den Faktoren, die die Serumproteinherstellung in der Leber stören, zählen z.B. Krankheiten der Leber (Leberzirrhose, Hepatitis) sowie gesteigerte Entzündungsaktivität (akute Phasenreaktion), die u.a. bei neoplastischen Krankheiten auftritt. Außerdem nehmen Nierenerkrankungen, endokrine Störungen, Hydratationsstatusveränderungen (darunter Aszites) und andere einen Einfluss auf das Plasmaproteinniveau. Transferrin ist zusätzlich vom Eisengehalt abhängig (42, 56).

- Gewichtsverlust

Der Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust eines Patienten und dem ungünstigen klinischen Verlauf seiner Krankheit wurde mehrmals bestätigt (135 – 137). Der Gewichtsverlust kommt jedoch relativ spät vor, wenn die katabolischen Prozesse schon über lange Zeit stattfinden und die Abnahme an Magermasse erheblich sein kann. Darum lässt das Fehlen des Gewichtsverlusts keine Aussage über regelrechten Ernährungsstatus machen. Zusätzlich kann die Aussage einer Patientin, die nach ihren Gewichtsänderungen befragt wird, inkorrekt sein. Trotzdem empfehlen ESPEN und DGEM in ihren Leitlinien die routinemäßige Erfragung nach Gewichtsverlust innerhalb der Anamnese.

- Nutritional Risk Index (NRI)

Der NRI wurde in einer Vielzahl von Studien verwandt und zeigte klinische Relevanz (53, 138, 139), sowie eine positive Korrelation mit dem Body Mass Index und der Energieaufnahmebilanz (140, 141). In den Index fließen das Serumalbumin und der Gewichtsverlust ein. Somit treffen für ihn dieselben Vorteile und Nachteile zu, die unter „Serumproteine“ und „Gewichtsverlust“ diskutiert wurde.

- Body Mass Index (BMI)

Der BMI ist ein einfaches Ernährungsstatuskriterium (46). In der deutschen Gesellschaft jedoch, mit durchschnittlich übergewichtiger Population (142), ist seine praktische Bedeutung begrenzt. Bei vielen adipösen, schwer kranken Personen tritt eine akute Abnahme der Körperzellmasse bereits lange vor Erreichen des Grenzwertes von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  ein (43). Darüber hinaus leiden manche Eierstockkrebspatientinnen unter ausgeprägtem Aszites, was zusätzlich den BMI-Wert beeinflusst und seine Aussagekraft noch stärker verringert.

### Methodenredundanz

Bei zwei Paaren der Ernährungsstatusparameter war in der Assoziationsmessung der Phi-Faktor  $> 0,8$  (siehe Kapitel 4.2.1). Diese waren der NRI und das Albumin, sowie der Phasenwinkel  $\alpha$  und die ECM/BCM-Ratio. Diese Tatsache ist darauf zurückzuführen, dass das Albumin bzw. der Phasenwinkel  $\alpha$  in die Berechnung von NRI bzw. ECM/BCM-Ratio eingeht.

In den weiteren Analysen wurden demnach alle o.g. Parameter berücksichtigt, weil der Phi-Faktor  $> 0,8$  von einer weitgehenden Übereinstimmung zeugt und nicht von vollkommener Redundanz.

### Statistische Analyse

Es wurden sowohl univariate als auch multivariate Tests durchgeführt. In den Überlebensanalysen und multivariaten Regressionsanalysen wurden alle für das Ovarialkarzinom etablierte Prognosefaktoren berücksichtigt. Ausgeschlossen war der Allgemeinzustand, da er direkt in den Ernährungszustand einfließt (siehe Kapitel 3.6).

Die Daten zum NRS-2002 sind für das gesamte Kollektiv komplett (keine fehlende Fälle). Angaben zu übrigen Ernährungsstatusparameter sind bei 96% - 100% aller untersuchten Patientinnen angegeben. Nur bei Präalbumin ist die Zahl der damit untersuchten Frauen kleiner und beläuft sich auf 90%.

## **5.2 Ergebnisdiskussion**

### **5.2.1 Verbreitung der Mangelernährungszustände bei Ovarialkrebspatientinnen und Risikofaktoren für Mangelernährung.**

Einige der bereits publizierten Arbeiten, die Daten zu Mangelernährungsaufkommen unter Eierstockkrebspatientinnen beinhalten, beziehen sich auf die Population mit Krebserkrankung weiblicher Geschlechtsorgane. Oft ist innerhalb dieser Studien die Untergruppe der Ovarialkrebspatientinnen getrennt analysiert wegen deutlich gehäuften Störungen des Ernährungsstatus im Vergleich zu Kranken mit Tumoren übriger Geschlechtsorgane. In einer Studie von Laky et al. war das Mangelernährungsrisiko bei Eierstockkarzinom 19-fach höher als bei gutartigen gynäkologischen Tumoren (29).

In der Tabelle 24 sind die Ergebnisse der jüngeren klinischen Studien an Patientinnen mit Eierstockkrebs zusammengefasst.

**Tabelle 24:** Prävalenz der Mangelernährung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom – Vergleich der Literaturdaten (27 - 29, 34, 35, 108, 143, 144).

Studie / Jahr		Land	Anzahl (n)	Kriterium	Prävalenz
Alphs 2006	retrospektiv	USA	78 ( $\geq 75$ LJ)	Albumin $< 3,7$ g/dl	42,3%
Laky 2007*	prospektiv	Australien	21	PG-SGA B (keine Patientin wurde als Grad „C“ klassifiziert)	67%
Geisler 2007	prospektiv	USA	108	Präalbumin $< 18$ mg/dl	81,4%
				Präalbumin $< 10$ mg/dl	22,2%
Gupta 2010	retrospektiv	USA	98	SGA B/C	53,1%
Kathiresan 2011*	retrospektiv	USA	71	Albumin $< 3,89$ g/dl	60,5%
				BMI $< 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	0
Hertlein 2014*	prospektiv	Deutschland	47	NRS-2002 $\geq 3$	70,2%
Nho 2014*	prospektiv	Südkorea	53	PG-SGA $\geq 9$	52,8%
Yim 2016**	retrospektiv	Südkorea	213	NRI $\leq 100$	27,7%

PG-SGA – Patient Generated Subjective Global Assessment, SGA – Subjective Global Assessment, BMI – Body Mass Index; LJ - Lebensjahr

\* In die Studien bei Laky et al., Kathiresan et al. und Nho et al. wurden Patientinnen mit verschiedenen gynäkologischen Malignomen eingenommen, in der Studie bei Hertlein et al. waren das Patientinnen mit sowohl bösartigen als auch gutartigen gynäkologischen Krankheiten. Hier sind nur die Daten zu Patientinnen mit Eierstockkrebs aus diesen Kollektiven extrahiert.

\*\*In der Studie bei Yim et al. nahmen nur Patientinnen mit einem fortgeschrittenem epithelalem Eierstockkrebs teil.

In den angeführten Veröffentlichungen wurden verschiedene Ernährungsstatusparameter genutzt. Je nach dem genutzten Indikator der Mangelernährung war der Anteil der Mangelernährten unterschiedlich zahlreich (0% - 81,4%). Als diagnostische Kriterien wurden in diesen Projekten der SGA, der PG-SGA, der NRS-2002, das Albumin, das Präalbumin, der NRI und der BMI angewendet. In unserer Arbeit war der NRS-2002 der Haupternährungsstatusparameter, währenddessen andere klinische Scores wie der SGA sowie der PG-SGA nicht miteinbezogen wurden. Nach dem NRS-2002 kommt ein Risiko für Mangelernährung bei 18,4% unserer Probandinnen vor. Es ist deutlich weniger als in den angeführten Quellen, abgesehen von der Studie von Kathiresan et al, wo eine der Kriterien der Mangelernährung BMI  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> war und so ein Wert bei keiner Patientin aus dem untersuchten Kollektiv vorkam (28) (siehe Tabelle 24). Angenommen, dass der NRS-2002 mit dem SGA zusammenhängt, was u.a. Kyle et al. und Velasco et al. prüften (114, 145), kann schlussgefolgert werden,

dass entweder die bei uns getesteten Patientinnen seltener mangelernährt waren als in den oben erwähnten Studien, die den SGA und den PG-SGA nutzten (siehe 24), oder der NRS-2002 spezifischer für das getestete Kollektiv ist als der SGA.

Nach den übrigen bei uns genutzten Indikatoren der Mangelernährung waren 2,0% bis 78,1% unserer Patientinnen unter dem Normbereich (Norm für allgemeine Population). Wahrscheinlich spricht diese große Datendivergenz dafür, dass verschiedene Ernährungsstatusparameter unterschiedliche Aspekte des komplexen Mangelernährungssyndroms erkennen. Die Abweichungen innerhalb der Parameter dieser Studie können auch durch spezifische Eigenschaften des Ovarialkarzinoms verursacht werden, also durch die Krankheit selbst und nicht die Mangelernährung.

Um die für unsere Population angepassten Idealwerte für den Ernährungsstatus festzulegen, führten wir statistischen Umrechnungen durch. Die resultierenden Idealbereiche wurden in Referenz zum NRS-2002 ernannt, der nach unserem Modell die Rolle des „Goldstandards“ spielt. Danach wurden 18,4% – 38,4% der Probandinnen als mangelernährt eingestuft.

#### Risikofaktoren

Eine bösartige Erkrankung ist selbst ein Risikofaktor für Mangelernährung als Konsequenz u.a. systemischer Inflammation und aktiven katabolischen Prozesse, verursachten durch das Malignom (9, 10, 36, 37). Unter den durch uns analysierten Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren das hohe Alter (über dem 65. Lebensjahr), großes Aszitesvolumen > 500 ml und bei Krebsrezidiven – die Platinresistenz zusätzliche Risikofaktoren für schlechte NRS-2002-Score und die Mehrheit der übrigen Indikatoren der Mangelernährung (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12, Kapitel 4.2.2).

Das fortgeschrittene Alter wurde in mehreren Literaturquellen als Risikofaktor für Mangelernährung ernannt, u.a. in einer prospektiven Arbeit an 1886 deutschen Patienten von Pirlich et al. (11) sowie in einer prospektiven Studie an gynäkologisch-chirurgischen Patientinnen bei Hertlein et al.(27). Damit stehen unsere Beobachtungen im Einklang mit dem beschriebenen Aufkommen in der allgemeinen und gynäkologisch-chirurgischen Patientenpopulationen.

Die durch uns festgestellten Korrelationen zwischen Mangelernährung und Aszites bzw. Mangelernährung und Platinresistenz wurden bisher nicht beschrieben. Viele Erklärungen dazu sind möglich. Vielleicht prädisponiert Aszites zur Steigerung des Ruheenergieverbrauches,

wie bereits von Dolz et al. unter an Leberzirrhose Erkrankten festgestellt (146). Außerdem kann der mechanische, von Aszites ausgeübte Druck zu Motilitätseinschränkungen des Darms und dadurch zu Malabsorption führen. Dies, zusammen mit Proteinverlust durch Aszitesflüssigkeit, kann zur Entwicklung der Ernährungsdefizite beitragen.

Auch der Grund für das bei uns beobachtete häufigere Mangelernährungsaufkommen unter Patientinnen mit platinresistenten Tumoren, im Vergleich zu Platinsensitiven, bleibt unklar. Die platinresistenten Eierstocktumore sind durch einen dynamischen Verlauf und schlechte Prognose charakterisiert (147, 148). Möglicherweise greift die Krankheit bei Patientinnen mit platinresistenten Geschwülsten den Organismus aggressiv an und verursacht ungünstige metabolische Veränderungen, die in Mangelernährung resultieren können.

Die Rolle der übrigen hier analysierten klinischen Eigenschaften (Tumordignität, Tumorhistologie, Tumordifferenzierungsgrad, Darmbefall, Peritonealkarzinose, fortgeschrittenes FIGO-Stadium bei primär erkrankten Frauen; siehe Tabelle 11, Kapitel 4.2.2) als Risikofaktoren für Aufkommen der Mangelernährung ist ungeklärt. Die Ergebnisse sind unterschiedlich für einzelne Ernährungsstatusparameter als Kriterien der Mangelernährung (siehe Tabelle 13, Kapitel 4.2.2). Um diese Frage besser zu erklären sind umfangreichere Studien in entsprechendem Bereich nötig.

### **5.2.2 Mangelernährung und Tumorausbreitung.**

Die Gruppe um Liefers et al. stellte einen direkten Zusammenhang zwischen Organ- und Tumormasse und Ruheenergieverbrauch bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom fest (39). Cao et al. beschreiben, dass ein großer Ruheenergieverbrauch bei onkologischen Patienten mit Mangelernährung einhergeht (38). Das lässt eine Korrelation zwischen Krebsgewebemasse und Mangelernährungsaufkommen bei Krebskranken vermuten. Zusätzlich kann bei Eierstockkrebs das Tumorgewebe die Darmmuskulatur und Nerven infiltrieren und dadurch ihren Funktionen stören (36). Dieser Effekt trägt zu Mangelernährung bei und kann ebenso mit der Tumorausbreitung korrelieren. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden bislang die möglichen Beziehungen zwischen Tumorgröße bzw. Tumorausbreitung und Häufigkeit der Mangelernährung nicht untersucht. In unserer Studie ist die durch IMO-Script exakt registrierte Tumorausbreitung in die Analyse eingeflossen. Aus den Daten geht hervor, dass die Patientinnen, bei denen Krebsgewebe großflächig im Bauch ausgebreitet ist, häufiger

unter Mangelernährung leiden als Patientinnen mit lokalisierter Tumorgewebeausdehnung. Die topographischen Daten des IMO-Scripts erlauben jedoch keine Interpretation, ob die Mangelernährung durch die Tumormasse oder Ausbreitungsmuster beeinflusst ist.

Interessant erscheint unsere Beobachtung zur Korrelation zwischen Lokalisation des Tumorbefalls nach den einzelnen Abdomen-Etagen und Aufkommen von Mangelernährung. Die Serumproteine gaben dafür einen statistisch signifikanten Hinweis. Möglicherweise deuten die Analysen auf eine Beziehung zwischen Lokalisation des Tumorbefalls und Dauer einer Proteinabsorptionsstörung hin. Die Patientinnen mit Tumorbefall in der oberen Etage (Etage 3) weisen häufiger pathologisch niedrige Niveaus aller drei untersuchten Serumproteine, sowohl mit kurzer als auch langer Halbwertszeit auf als Patientinnen ohne Tumorbefall in dieser Lokalisation (56). Ein Tumorbefall in der mittleren Etage (Etage 2) war mit einem häufigeren Aufkommen an pathologischen Werten für Präalbumin und Transferrin ( $T_{1/2}$  – entsprechend: 20 Stunden und 10 Tage) aber nicht Albumin ( $T_{1/2}$  – 20 Tage) assoziiert. An der unteren Etage (Etage 1) zeigt nur das Präalbumin (kurze  $T_{1/2}$ , d.h. 20 Stunden) eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Tumorbefall. Der Tumorbefall im Unterbauch ist also nur mit der Verschiebung des Proteins mit kürzester Halbwertszeit verbunden und mit ansteigender Lokalisationshöhe der Eierstockkrebsmetastasen in der Bauchhöhle sind die Serumproteine mit stets längeren Zerfallszeiten zunehmend unter Norm vermindert. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung wäre rasches Einsetzen der Proteinmalabsorption oder Proteinverlust bei Tumoren der oberen Ebene durch zum Beispiel Obstruktion in diesem Bereich. Vielleicht aber ist das dahinterstehende Prozess von anderen tumorbedingten Mechanismen verursacht, die nicht ernährungsspezifisch sind.

### **5.2.3 Prädiktive und prognostische Rolle der Mangelernährung**

#### ***5.2.3 a. postoperative Tumorfreiheit***

Die komplette makroskopische Tumoresektion ist der wichtigste Prognosefaktor bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom, sowohl mit primärer Erkrankung als auch beim ersten Rezidiv (101, 113, 149, 150). Bisher wurde der Zusammenhang zwischen der Mangelernährung und unvollständiger Zytoreduktion bei Patienten mit Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom festgestellt (151). Außerdem untersuchten Alphas et al. Korrelation zwischen postoperativer Tumorfreiheit und mangelhaften Ernährungszuständen an älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom (über dem 75. Lebensjahr). Alphas et al. stellten retrospektiv fest,



dass Albumin  $\leq 3,7$  g/dl mit 2,4-fach kleineren Chancen auf optimale Zytoreduktion als Albumin  $> 3,7$  g/dl verbunden ist (108). Unsere Ergebnisse deuten zweifelsfrei darauf hin, dass solch eine Relation auch in unserem hinsichtlich Lebensalter vielfältigerem Kollektiv vorkommt. In der hier untersuchten Population hatten die nach NRS-2002 Mangelernährten ein mehrfach erhöhtes Risiko einer nicht kompletten Tumorsektion (OR – 4,6, 95% KI 1,5 - 14,5). Diese Tatsache überrascht nicht mit Rücksicht darauf, dass die Mangelernährung mit anderen Eigenschaften verbunden ist, die für Tumorsektion eine Bedeutung haben. Und zwar bei primär Kranken entscheidende Rolle spielt die ausgedehnte Tumorausbreitung und Tumorbefall oberhalb des Beckens, vor allem in der höchsten Etage des Abdomens (152, 153). Bei Patientinnen mit einem Rezidiv sind unter anderen Aszites, Platinresistenz, Tumorbefall in der höchsten Etage sowie Leistungsfähigkeit (ECOG) relevant (154, 155).

### **5.2.3 b. Komplikationsraten**

#### Bluttransfusionen

Die multifaktoriell bedingte Anämie ist oft mit bösartigen Krankheiten, darunter auch mit Eierstockkrebs assoziiert (156). In einer italienischen prospektiven Studie durchgeführten bei Macciò et al., an denen 178 Frauen mit Eierstockkrebs teilnahmen, wiesen sie die niedrigsten Hämoglobinkonzentrationen (im Durchschnitt  $10,9 \pm 1,8$  g/dL) im Vergleich zu Patienten mit anderen Karzinomen (insgesamt 888 Teilnehmer an der Studie). 67,9% von ihnen war schon vor der geplanten onkologischen Behandlung anämisch. Macciò et al. beschrieben auch einen direkten Zusammenhang zwischen Hämoglobinwerten und Ernährungsparameter (157). Mangelhafte Ernährungszustände gehen häufig mit erniedrigtem Hämatokrit einher (143).

Geisler et al. postulierten einen extensiveren Blutverlust intraoperativ bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die zusätzlich niedrige Präalbuminwerte aufwiesen ( $<10$  mg/l), im Vergleich zu Frauen mit Präalbumin  $>10$  mg/l (143). Demzufolge weisen die mangelernährten Ovarialkarzinompatientinnen ein großes Risiko der perioperativen Bluttransfusionen auf.

Al-Refaie et al. beschrieben an einem Kollektiv von 38926 onkologischen Patienten, dass die intraoperative Bluttransfusion mit Steigerung der Anzahl von postoperativen Komplikationen, darunter auch Mortalität während 30 postoperativen Tagen, sowie Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden war (158). Nielsen et al. gaben die Immunsuppression nach allogener Bluttransfusion als möglichen Mechanismus der Risikoerhöhung für infektiöse

Komplikationen sowie kurzes rezidivfreies Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom an (159). Nach Arbeiten von Golub et al. und Laerdi et al. sind chirurgische Patienten, welche Blut erhielten, in erhöhter Gefahr der Darmanastomoseninsuffizienz (160) sowie der postoperativen septischen Komplikationen und des verkürzten Gesamtüberlebens (161), verglichen mit solchen, die keine Blutpräparate empfangen haben.

Also haben Bluttransfusionen neben höheren Behandlungskosten und direktem Risiko der Nebenwirkungen einen eventuell schlechten prädiktiven und prognostischen Einfluss.

In der hier untersuchten Population brauchten die Mangelernährten während ihres stationären Aufenthaltes häufiger und in größerem Ausmaß EK-Transfusionen im Vergleich mit Nichtmangelernährten. Sie erhielten auch mehr Einheiten allgemeiner Blutprodukte (EKs, FFPs und TKs) insgesamt. Der Unterschied belief sich auf das circa Doppelte zwischen Patientinnen mit NRS  $\geq 3$  bzw.  $< 3$ . Unsere Patientinnen benötigten deutlich häufiger Bluttransfusionen als die bei Kathiresan et al. untersuchte Population, wo intraoperativ nur 18% aller gynäkologisch-onkologischen Patientinnen Blutempfänger waren und 28% der Eierstockkrebspatientinnen (28). In unserer Population waren das intraoperativ 59,2% der Patientinnen und 75,7% aller Frauen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Kathiresan beschrieb eine positive Korrelation zwischen intraoperativer Bluttransfusion und postoperativen Komplikationen sowie Intensivstationsaufnahmen bei onkologisch-gynäkologischen Patientinnen (28). Er analysierte zwar gleichzeitig die prädiktiven Rollen der Mangelernährung sowie der Bluttransfusionen bei Patientinnen mit Malignomen der weiblichen Geschlechtsorgane, leider fehlt in seiner Publikation die Auskunft zu direktem Zusammenhang zwischen den beiden. Der in der vorliegenden Studie gezeigte Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Bluttransfusionen war in der aktuellen Literatur bei Erkrankten an Ovarialkarzinom nicht zu finden.

#### Postoperative Komplikationen und postoperative Mortalität

Es ist seit über 20 Jahren bekannt, dass Mangelernährung mit postoperativer Morbidität verbunden sein kann. Die Mangelernährten sind einer höheren Rate von Infektionen, Wundheilungsstörungen, gesteigerter postoperativer Mortalität sowie einem verlängerten Krankenhausaufenthalt ausgesetzt (162, 163).

Auch die jüngeren Studien bestätigen diese Zusammenhänge. Dies wurde z.B. bei Barbosa et al. in einer Studie an chirurgischen Patienten festgestellt, wo Phasenwinkel  $\alpha < -0,8$  SD ein Prädiktor für postoperative Komplikationen war (164), oder bei Mäkelä et al., der das Albumin  $< 3,5$  g/dl

oder den Gewichtsverlust  $> 5$  kg als Risikofaktoren für Auftreten der postoperativen Komplikationen und erhöhter postoperativer Mortalität beschrieb (eine Studie an onkologisch - chirurgischen Patienten) (165). Bei Malone et al. war der Gewichtsverlust ein Prädiktor für postoperative Wundinfektionen unter chirurgischen Patienten (166). Hertlein et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen steigenden NRS-2002 und zunehmender Häufigkeit der sowohl infektiösen als auch nicht infektiösen Komplikationen bei gynäkologischen Patientinnen, die operiert wurden. (27). Kathiresan et al. bewerteten ein Kollektiv von Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen und beobachteten 3,44-fache Steigerung in Häufigkeit der postoperativen Komplikationen bei Frauen mit Albumin  $< 3,89$  g/dl im Vergleich zu Frauen mit höherem Albumin Niveau (28).

In unserer Gruppe der Probandinnen mit Eierstockkrebs weisen die Mangelernährten auch häufiger postoperative Komplikationen auf vergleichend mit Nichtmangelernährten (Ernährungsstatusabschätzung nach NRS-2002, NRI, Phasenwinkel  $\alpha$ , ECM/BCM-Ratio, Albumin, Präalbumin, Transferrin). Nach Berücksichtigung anderer Faktoren in multivariater Analyse stellen sich jedoch nur der Phasenwinkel  $\alpha < 4,5$  Grad und Transferrin  $< 225$  mg/dl als unabhängige Prädiktoren für postoperative Morbidität bei diesen Patientinnen heraus.

Auch Geisler et al., der ebenfalls Patientinnen mit einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (Stufe III und IV) untersuchten, beobachteten eine größere Zahl der Komplikationen bei Mangelernährten als bei Nichtmangelernährten (143). Als Mangelernährungskriterium nutzten sie Präalbumin  $< 18$  mg/l. Nach ihren Schätzungen war das Präalbumin ein unabhängiger Prädiktor, was bei uns nicht nachzuweisen ist. Im Geislers Kollektiv hatten die Patientinnen mit Präalbumin  $< 10$  mg/l fast 10-faches Risiko für postoperativen Komplikationen im Vergleich zu Patientinnen mit Präalbumin  $> 10$  mg/l (RR = 9,6). Bei Geisler waren die Infektionen, ebenfalls wie bei uns, die häufigste Komplikationsart (143).

Interessanterweise beobachtete Geisler, dass eine präoperative Ernährungsstatusverbesserung mit einer Risikoreduzierung der postoperativen Komplikationen einhergeht (143). In seiner Studie wurden alle Frauen mit Präalbumin  $< 10$  mg/dl und ausgewählte Probandinnen mit Präalbumin 10-17 mg/dl präoperativ über  $> 10$  Tage parenteral ernährt. Auch in Bezug auf die frühe postoperative Mortalität (bis 30 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff) sind Geislers Ergebnisse erwähnenswert. Alle postoperativ verstorbenen Patientinnen hatten Präalbumin  $< 10$  mg/l während der Operation. Demnach starben in dieser Untergruppe 23,1% der Probandinnen.

Alle Frauen unseres Kollektives, die innerhalb 30 Tagen nach der Operation verstarben, waren mangelernährt (nach NRS-2002 und Mehrheit anderer Methoden, siehe Tabelle 11, Kapitel 4.3.2.2). Der NRS-2002  $\geq 3$  identifizierte alle diese Patientinnen. In der NRS-2002  $\geq 3$  Untergruppe starben 10,7% der Frauen. Die Gestorbenen zeichnen sich vor allem durch niedriges Präalbumin ( $< 15$  mg/l) und Transferrin ( $< 162$  mg/dl) aus. Aus allen Indikatoren der Mangelernährung hat das Transferrin  $< 162$  mg/dl am bedeutsamsten positiven Vorhersagewert für die Mortalität innerhalb 30 postoperativen Tagen, danach der NRS-2002  $\geq 3$ .

#### Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Mangelernährung kann mit verlängertem Krankenhausaufenthalt, verlängerter Betreuung auf der Intensivstation und folglich mit hohem Kostenaufwand verbunden sein (167, 168). In unserem Kollektiv beobachteten wir einen Zusammenhang zwischen mangelhaftem Ernährungsstatus (nach NRI, Albumin, Präalbumin, ECM/BMC-Ratio) und Länge des Krankenhausaufenthaltes, obwohl die Hauptmethode – NRS-2002 diese Korrelation nicht zeigte. Die Mangelernährten verbringen im Median 2 - 4 Tagen mehr im Krankenhaus als die Nichtmangelernährten. Wir beobachteten an Patientinnen mit Eierstockkrebs dieselbe Tendenz, die schon an einem onkologisch-gynäkologischen Kollektiv bei Laky et al. und Santoso et al. beschrieben wurde (20, 169).

#### **5.2.3 c. Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie**

Das Ansprechen auf die platinbasierte First-Line-Chemotherapie ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (147, 148). Derzeit gehört die platinbasierte Chemotherapie zum Behandlungsschema bei allen Patientinnen mit der primären Krankheit, außer Stadium FIGO IA - G1 (83). Es ist nicht möglich, die platinresistenten Tumore im Voraus zu erkennen.

Laut Van Cutsem et al. beeinflusst die Mangelernährung negativ das Ansprechen auf die Chemotherapie und Mangelernährte entwickeln häufiger Komplikationen unter Therapie als die gut ernährten Patienten, was in einigen Fällen zu vorzeitigem Therapieabbruch führt (170).

Es wurde noch nicht untersucht, ob die mangelernährten Patientinnen anders auf die platinbasierte First-Line-Chemotherapie ansprechen, als die gut Ernährten. Unter primären Patientinnen aus unserem Kollektiv waren die Mangelernährten (NRS  $\geq 3$ ) häufiger platinresistent als die Frauen mit NRS  $< 3$  (entsprechend: 22,2% und 11,5%,  $p = 0,029$ ). In der multivariaten Analyse erreichen diese Unterschiede jedoch nicht die statistische Signifikanz.

Die Daten der 10 Patientinnen aus dem 79-personengroßen Kollektiv der primär erkrankten Patientinnen konnten aus verschiedenen Gründen nicht mitanalysiert werden konnten (siehe Kapitel 4.3.3), was die Genauigkeit der Ergebnisse beeinflusste. Möglicherweise würde Bewertung einer zahlreicheren Gruppe die statistische Signifikanz der beobachteten Tendenz beweisen.

Interessanterweise ergab sich der 5%-iger Gewichtsverlust in den vergangenen 3 Monaten ein statistisch signifikanter Prädiktor für Platinresistenz bei primär an Ovarialkrebs erkrankten Frauen.

### **5.2.3 d. Rezidivfreies und Gesamtes Überleben.**

Die Auswertung unserer Ergebnisse zeigte erstmalig prospektiv, dass Mangelernährung (Phasenwinkel  $\alpha \leq 4,5^\circ$ ) ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben von Ovarialkarzinompatientinnen ist. Diese Aussage stimmt mit den Schlussfolgerungen aus retrospektiven Analysen bei Asher, Gupta und Yim überein (32, 33, 35). Asher et al. analysierten das krankheitsspezifische Überleben bis Jahr 2005 unter 235 Patientinnen, die in der Zeit von 1988 bis 1998 in ihrer Institution behandelt wurden (32). Bei Gupta et al. zählte das untersuchte Kollektiv 132 Frauen, die sich zwischen Januar 2001 und Mai 2006 vorstellten und bis Juni 2008 bezüglich das Überleben verfolgt wurden (33). Yim et al. berechneten das Überleben für 213 Patientinnen mit einem fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, die zwischen 2000 und 2011 sich einer Operation und weiterhin einer Chemotherapie unterzogen. Alle drei Autoren registrierten ebenso ein kürzeres Gesamtüberleben bei mangelernährten Eierstockkarzinompatientinnen als bei gut Ernährten. Als Tools zu Ernährungsstatusbeurteilung setzten sie präoperatives Serumalbumin (32), SGA (33), bzw. NRI (35) ein. In der hier vorgestellten prospektiven Studie haben die Mangelernährten ein über 2-fach höheres Sterberisiko als die Nichtmangelernährten. Als Prognosefaktoren werden der Phasenwinkel  $\alpha$  und die ECM/BCM-Ratio erkannt. Im Gegensatz zu oben genannten Studien, war bei uns weder das Albumin noch der NRI ein Prädiktor für das Gesamtüberleben.

In einer anderen Publikation stellten Gupta et al. anhand einer Analyse von 98 Frauen mit Ovarialkarzinom fest, dass die Ernährungsstatusänderung (im Zeitraum von 3 Monaten) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Es scheint, dass sowohl die Gut- als auch Schlechternährten von Ernährungsstatusbesserung bzw. –Stabilisierung profitieren können (34). Gupta erfasste allerdings die Information über Behandlungsphase

seiner Probandinnen nicht, außer der Tatsache, dass sein Kollektiv diesbezüglich ungleichartig war.

Nach unseren Daten existiert keine unabhängige Korrelation zwischen präoperativ festgestellter Mangelernährung und rezidivfreiem Überleben. Im Gegensatz dazu beschrieb Yim et al. in einer neuesten Studie einen Zusammenhang zwischen Aufkommen der mittelgradigen oder schweren Mangelernährung (NRI < 97,5) und schlechtem progressionsfreiem Überleben (35). Um diese Frage zu klären sind weitere klinische Studien erforderlich.

### **5.2.3 e. Aszites und Mangelernährung – Einfluss aufs Überleben.**

In dem hier untersuchten Kollektiv ist der Einfluss der Mangelernährung sowie des Aszites auf das Gesamtüberleben nachgewiesen. Beide Beobachtungen stehen mit Schlussfolgerungen aus mehreren klinischen Studien im Einklang (104, 105, 171). Bis jetzt analysierte aber keine Arbeitsgruppe die Relation zwischen den beiden prognostischen Faktoren und ihrem gemeinsamen Einfluss aufs Überleben.

Aus unseren Daten geht hervor, dass bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Aszites ein Risikofaktor für Mangelernährung ist (siehe Kapitel 4.2.2). Man kann ebenso schlussfolgern, dass der Ernährungsstatus stärkere Korrelation mit Gesamtüberleben aufweist als das Volumen des Aszites (siehe Kapitel 4.4.4).

Anhand der Ergebnisse unserer Analyse ist es möglich eine Hypothese aufzustellen, dass der Aszites die Mangelernährung begünstigt und auf diese indirekte Weise ebenso die Prognose negativ beeinflusst. Um diese Hypothese zu prüfen wäre eine prospektive klinische Beobachtungsstudie nötig.

### **5.2.4 Der NRS-2002 und übrige Indikatoren der Mangelernährung – Vergleich.**

Der NRS-2002 stellt sich als ein valider prädiktiver Faktor für unser Patientinnen-Kollektiv heraus. Bei einem NRS-2002  $\geq 3$  ist die Chance auf eine komplette Tumoresektion im zytoreduktiven Eingriff gesenkt, die postoperative Mortalität sowie der Blutproduktenbedarf erhöht, verglichen mit NRS < 3. Der NRS-2002 ist allerdings kein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben, obwohl er in der multivariaten COX-Regressionsanalyse nicht weit von Signifikanzgrenze liegt ( $p = 0,051$ ).

Aus der klinischen Sicht erlaubt diese einfach durchführbare Methode die mangelernährten Patientinnen mit Risiko der wenig effektiven Behandlung zu identifizieren. In der vorliegenden Literatur sind zahlreiche Studien zu finden, die den Einfluss des Mangelernährungsrisikos nach NRS-2002 auf Gesamtüberleben aufweisen. Sie beziehen sich am häufigsten auf das Kollektiv von Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen stationär behandelt wurden (119, 122, 123, 168, 172). Ein anderes Ergebnis zeigen dagegen Holst et al. in ihrer Arbeit an älteren Patienten, wo dieser Zusammenhang für NRS-2002 widerlegt wurde (173).

In der Mehrheit der Studien, die den NRS-2002 verwandten, korrelierte diese Score mit Häufigkeit der postoperativen Komplikationen (119, 122, 123, 174, 175) sowie der Länge des Krankenhausaufenthaltes (119, 123, 168, 175), was in unserer Arbeit statistisch nicht signifikant war. Der NRS-2002 konnte jedoch die postoperative Mortalität unserer Patientinnen präzisieren. Die Fähigkeit des NRS-2002, Patientinnen mit solchem Risiko präoperativ zu erkennen, wird in der Literatur diskutiert. In einigen Werken wird eine solche Relation an allgemeinen Patientenkollektiven beschrieben (172, 174), aber in zwei Studien an Patienten mit kolorektalem Karzinom wurde sie widerlegt (122, 176). Wie schon erwähnt, ist der NRS-2002 nach unseren Ergebnissen auch ein Prädiktor für die postoperative Tumorfreiheit bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, sowie Menge der transfundierten Bluteinheiten während des stationären, perioperativen Aufenthaltes. Dieser Vorhersagewert des NRS-2002 wurde bislang nicht untersucht.

In der Tabelle 25 sind ausgewählte Ergebnisse aus den Kapiteln 4.3 und 4.4.2 zusammengefasst. Die linke Spalte beinhaltet die in dieser Arbeit genutzten Indikatoren der Mangelernährung, die obere Reihe einige Aspekte der Krankheit und Therapie. Wenn ein Ernährungsstatus Parameter ein Outcome prädiziert, ist das mit einem „Plus“ gezeichnet (+). Wenn die statistischen Signifikanzen in der multifaktoriellen Regressionsanalyse erreicht wurden steht in der entsprechenden Zelle Wert der Odds Ratio bzw. Hazard Ratio bei Überlebensanalyse. Die Werte für die Odds Ratio bzw. Hazard Ratio, die auf am bedeutsamste Korrelation hindeuten, sind mit roter Umrandung ausgezeichnet.

Es ist der Tabelle 13 zu ersehen, dass manche Indikatoren der Mangelernährung besser einige Aspekte prädizieren als der NRS-2002. Besonders auffällig sind die durch BIA gemessenen Parameter. Der Phasenwinkel  $\alpha$  sagt gemäß unseren Daten die postoperative Tumorfreiheit genauer voraus als der NRS-2002 und ist zusätzlich ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben. Über die Prädiktion mittels des NRS hinaus geben die BIA-Parameter



Information über die Häufigkeit der postoperativen Komplikationen (Phasenwinkel  $\alpha$ ) und Dauer des Krankenhausaufenthalts (ECM/BCM-Ratio). Bisher wurde der Phasenwinkel  $\alpha$  durch viele Autoren als ein prognostischer Faktor beschrieben, vor allem in Studien an Patienten mit onkologischen Krankheiten (57 - 59, 177, 178). Unsere Daten bestätigen die Bedeutung des Phasenwinkels  $\alpha$  als Prognosefaktors auch bei Frauen mit Ovarialkarzinom.

**Tabelle 25:** Prädiktiver und prognostischer Wert der Mangelernährung bei Ovarialkarzinom – Vergleich der Methoden

Indikator der Mangel- ernährung	Prädiktivwert (OR, 95% KI oder „+“*)						Prognostischer Wert (HR, 95% KI)
	Postoperative Tumorfreiheit	EK-Transfusion	Postoperative Komplikationen	Postoperative Mortalität	KH-Aufenthalt	Platinresistenz	Gesamtüberleben
NRS-2002 $\geq 3$	0,22 (0,07-0,69)	+		+			
Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ$	<b>0,18</b> (0,06-0,57)	+	2,98 (1,09-8,14)	+			<b>2,88</b> (1,60-5,19)
ECM/BCM $> 1,2$	0,24 (0,08-0,68)	+		+	+		2,11 (1,12-3,96)
Albumin $\leq 4,0$ g/dl	0,28 (0,10-0,76)	+			+		
Präalbumin $< 20$ mg/l	0,29 (0,11-0,80)	+		+	+		
Transferrin $< 200$ mg/dl		+	<b>3,49**</b> (1,53-7,96)	+			
Gew.-verlust in 3 Mon. $> 5\%$		+				<b>6,99</b> (1,08-45,45)	
NRI $< 100$	0,26 (0,10-0,73)	+		+	+		

\* + bedeutet Vorkommen des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Mangelernährten und Nichtmangelernährten, gemäß den untersuchten Indikatoren

\*\* hier: für Transferrin  $< 225$  mg/dl



Die bei uns vorkommende Korrelation zwischen dem Phasenwinkel  $\alpha$  und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen beobachtete auch Barbosa-Silva an chirurgischen Patienten (164), Kyle et al. hingegen beschrieben eine Relation zwischen dem Phasenwinkel  $\alpha$  und postoperativer Mortalität (bis 30 Tagen nach dem Eingriff) sowie Krankenhausaufenthaltsdauer (179).

Es gibt viele Veröffentlichungen, die die prädiktive und prognostische Rolle der Serumproteine feststellen, vor allem des Albumins und des Präalbumins. Es ist bemerkenswert, dass in einer Studie bei Alphas et al. an Patientinnen mit Eierstockkrebs das niedrige Albumin  $\leq 3,7$  g/dl mit 2,4-fachem Chance Verminderung auf optimale Zytoreduktion zusammengeht, vergleichend mit Patientinnen mit Albumin  $> 3,7$  g/dl (108). Diese Ergebnisse bekräftigen die in unserer Studie aufkommende Korrelation zwischen Mangelernährung und postoperativer Tumorfreiheit.

Nach unseren Daten, zeigen die Serumproteine keine breitere Verwendung als Prädiktoren im Vergleich zum NRS-2002, ausgenommen die Relation zwischen Albumin sowie Präalbumin und Krankenhausaufenthalt ( $p = 0,004$  und  $p = 0,007$ ) und zwischen Transferrin und postoperativen Komplikationen (OR 3,49 – siehe Tabelle 13). Literaturdaten aus Studien ähnlichen zu der hier präsentierten, bestätigen diese Zusammenhänge. Zum Beispiel Laky et al. und Santoso et al. beschrieben längere stationäre Verweildauer von gynäkologischen Patientinnen mit niedrigem Albumin vergleichend zu Patientinnen mit ausreichendem Albuminniveau (20, 169), Thean et al. wiederum beschreiben eine Relation zwischen Serum-Transferrin und Aufkommen der postoperativen Komplikationen (180), die auch für Albumin vorkommt (28). Die Rolle des Präalbumins in diesem Bereich wird diskutiert. In einigen Studien wurde sein Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen, darunter auch mit Infektion-bedingter Mortalität bestätigt (143, 181), in anderen Studien widerlegt (182).

Der über 5%-iger Gewichtsverlust während 3 Monaten vor der geplanten Operation ist in unserer Studie kein statistisch signifikanter prognostischer Faktor. Er zeigte allerdings einen Zusammenhang mit Platinresistenz während der adjuvanten Chemotherapie bei primär an Ovarialkarzinom erkrankten Probandinnen (OR 6,99, 95%KI 1,08-45,45) als einziger bei uns analysierter Indikator der Mangelernährung. Solche Korrelation wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Ein weiterer eingesetzter Parameter des Ernährungsstatus ist der NRI. Eine zusätzliche Aussage, die er im Vergleich zum NRS-2002 bringt ist seine Korrelation

mit der Krankenhausaufenthaltsdauer. In der Literatur wird der NRI selten eingesetzt und sein eventueller Zusammenhang mit Dauer der Hospitalisierung ist bisher nicht analysiert. In einer neuen Studie beschrieben allerdings Yim et al. den NRI als ein prognostischer Faktor für sowohl das gesamte als auch das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Eierstockkarzinom (35). Das steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen.

Zusammenfassend, ist der NRS-2002-Score ein Ernährungsstatusparameter, der in Abschätzung von Patientinnen mit Ovariakarzinom genutzt werden kann und als ein valider Prädiktor für postoperative Tumorfreiheit, Bluttransfusion und postoperative Mortalität gilt. Zusätzlich durchgeführte Tests wie die bioelektrische Impedanzanalyse, Serum-Transferrin und Gewichtsverlust in 3 Monaten vor der zytoreduktiven Operation erlauben präzisere Ergebnisse und zusätzliche Abschätzung des Gesamtüberlebens, postoperativen Komplikationen, der Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Platinresistenz bei primär Kranken in adjuvanter Chemotherapie.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M *et al.* Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br.J.Cancer* 2010;**102**:966-71.
2. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int.J.Cardiol.* 2002;**85**:7-14.
3. Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care* 2009;**12**:487-94.
4. Jensen GL, Bistrain B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 2009;**33**:710-6.
5. Roubenoff R, Heymsfield SB, Kehayias JJ, Cannon JG, Rosenberg IH. Standardization of nomenclature of body composition in weight loss. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**66**:192-6.
6. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin.Nutr.* 2010;**29**:154-9.
7. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Halfens RJ, Meijers JM *et al.* A rational approach to nutritional assessment. *Clin.Nutr.* 2008;**27**:706-16.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;**12(5)**:489-95.
9. Pirlich M, Schutz T, Kemps M, Luhman N, Burmester GR, Baumann G *et al.* Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig.Dis.* 2003;**21**:245-51.
10. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat.Rev.Cancer* 2002;**2**:862-71.
11. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC *et al.* The German hospital malnutrition study *Clin.Nutr.* 2006;**25**:563-72.
12. Kruijenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst MA, de van der Schueren, Haollander HJ, Jonkers-Schuitema CF *et al.* Screening of the nutritional status in The Netherlands *Clin Nutr.* 2003;**22(2)**: 147-52

13. Nourissat A, Mille D, Delaroche G, Jacquin JP, Vergnon JM, Fournel P *et al.* Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Ann.Oncol.* 2007;**18**:1882-6.
14. Bozzetti F, SCRINIO Working Group. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009;**17**:279-84
15. Russell CA, Elia M. Nutrition screening survey in the UK and Republic of Ireland in 2011. BAPEN (The British Association for Parenteral and Enteral Nutrition), 2012
16. Stratton R, Green CJ, Elia M. Disease-related Malnutrition: An Evidence-Based Approach To Treatment. *Am J Clin Nutr.* 2004;**79**(6):1128-29
17. Albrecht JT, Canada TW. Cachexia and anorexia in malignancy. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1996;**10**:791-800.
18. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR *et al.* Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am.J.Med.* 1980;**69**:491-7.
19. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2000;**34**:137-68.
20. Santoso JT, Canada T, Latson B, Aaaadi K, Lucci JA, III, Coleman RL. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet.Gynecol.* 2000;**95**:844-6.
21. Tchekmedyian NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992;**49 Suppl 2**:3-7.
22. Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J.Nutr.* 1999;**129**:243S-6S.
23. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2003;**15**:443-50.
24. Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1996;**10**:221-34.
25. Warren, S. The immediate cause of death in cancer. *American Journal of Medical Science* 184, 610-615. 1932.
26. Fearon KC. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc.Nutr.Soc.* 1992;**51** :251-65.

27. Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, Beer C, Göß C, Lenhard M *et al.* Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**174**:137-40
28. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, III. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients *Arch.Gynecol.Obstet.* 2011;**284**:445-51.
29. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur.J.Clin.Nutr.* 2007;**61** :642-6.
30. Schauder POG. Ernährungsmedizin: Prävention und Therapie. Kapitel 7.2.4; 7.3; 9.3, München, Jena: Urban and Fischer, 2003.
31. Phippen NT, Lowery WJ, Barnett JC, Hall LA, Landt C, Leath CA, III. Evaluation of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a predictor of febrile neutropenia in gynecologic cancer patients receiving combination chemotherapy: a pilot study. *Gynecol.Oncol.* 2011;**123**:360-4.
32. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med.Oncol.* 2011.
33. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Dahlk SL, Lis CG. Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer? *J.Ovarian.Res.* 2008;**1**:5.
34. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support.Care Cancer* 2010;**18**:373-81.
35. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, Nam EJ, Kim YT. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutr Cancer* 2016;**4**:1-8
36. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Genazzani AR. Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management. *Anticancer Res.* 2001;**21**:2941-7.
37. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin.Nutr.* 2007;**26**:667-76.
38. Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H *et al.* Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin.Nutr.* 2010;**29**:72-7.

39. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, McCargar LJ, Prado CM, Baracos VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am.J.Clin.Nutr.* 2009;**89**:1173-9.
40. Friedman LSIKJ. Anorexia, nausea, vomiting and indigestion. In Root RK, ed. *Harrison's principles of internal medicine*, Mc Graw-Hill Inc., 1991.
41. Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, Gleason JR, Cangiano C, Rossi FF. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* 1996;**12**:706-10.
42. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition. Kapitel 1.2; 1.3, Publishing House Galen, 2011.
43. Pirlich, Matthias. Einfluss krankheitsassoziierter Mangelernährung auf Körperzusammensetzung und Prognose (Habilitationsschrift) 2005. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin.
44. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S *et al.* Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;**34**(3):335-40
45. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin.Nutr.* 2003;**22**:415-21.
46. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech.Rep.Ser.* 1995;**854**:1-452.
47. Bruun LI, Bosaeus I, Bergstad I, Nygaard K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. *Clin.Nutr.* 1999;**18**:141-7.
48. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M *et al.* Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**66**:683-706.
49. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 1987;**11**:8-13.
50. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin.Nutr.* 2003;**22**:321-36.

51. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Malnutrition Advisory Group (MAG). MAG - guidelines for Detection and Management of Malnutrition. 2000. Redditch, UK.
52. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S *et al.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999;**15**:116-22.
53. Naber THJ, de Bree A, Schermer TR, Bakkeren J, Bär B *et al.* Specificity of indexes of malnutrition when applied to apparently healthy people: the effect of age. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**65**:1721-1725.
54. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods *Clin.Nutr.* 2004;**23**:1226-43.
55. Alpers DH, CRESWF. Manual of Nutritional Therapeutics. Boston, MA: Little Brown & Co., 1983.
56. Shenkin A, Cederblad G, Elia M, Isaksson B. Laboratory assessment of protein energy status. *J.Int.Fed.Clin.Chem.* 1996;**9**:58-61.
57. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br.J.Nutr.* 2004;**92**:957-62.
58. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF *et al.* Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC.Cancer* 2008;**8**:249.
59. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assuncao MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support.Care Cancer* 2010;**19**:187-92.
60. Vanltallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RS. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1990;**52**(6):953-9
61. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. 2014. Geneva, Schweiz

62. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). (Zugriff: 09-05-2016)
63. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin, 2015 [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html) (Zugriff: 09-05-2016)
64. Fuks ZNCEFCJJH. Patterns of Spread of ovarian carcinoma: relation to therapeutic strategies. *Ovarian Cancer*, pp 39-51. Oxford: Pergamon, 1989.
65. Koutsaki M, Zaravinos A, Spandidos DA. Modern trends into the epidemiology and screening of ovarian cancer. Genetic substrate of the sporadic form *Pathol.Oncol.Res.* 2012;**18**:135-48.
66. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**(3):572-9
67. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1983;**147**:1-6.
68. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies *Am.J.Hum.Genet.* 2003;**72**:1117-30.
69. Kurman RJ, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm *Hum.Pathol.* 2011;**42**:918-31.
70. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, Wang TL, Kurman RJ, Shih IeM. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;**29**(2):218-24.
71. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: That is the question... About serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Mar 21. pii: S1040-8428(13)00064-4. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.004. [Epub ahead of print]



72. Kurman RJ, Vang R, Junge J, Hannibal CG, Kjaer SK, Shih IeM. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;**35(11)**:1605-14.
73. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, Kong B, Zheng W. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Nov;**24(11)**:1488-99.
74. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours *Lancet Oncol*. 2008;**9**:1191-7.
75. Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Aug;**16(4)**:529-51.
76. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;**133(3)**:401-4.
77. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2015. <http://www.nccn.org/> (Zugriff: 05-05-2016)
78. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR *et al*. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial *Obstet.Gynecol*. 2009;**113**:775-82.
79. Jacobs, I. Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer *International Journal of Gynecological Cancer* 6(5), 337-355. 1996.
80. Low, RN. Saleh F. Song SY. *et al*. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination - a longitudinal study. *Radiology* (211), 519-528. 1999.
81. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer *N.Engl.J.Med*. 2009;**361**:170-7.
82. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A *et al*. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) *Lancet Oncol*. 2009;**10**:327-40.
83. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren,

- Langversion 1.1, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff: 09-05-2016)
84. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass *Gynecol.Oncol.* 2009;**112**:40-6.
  85. Sehouli, J. Henrich W. Braicu I. Lichtenegger W. Präoperative Diagnostik beim Ovarialkarzinom. Was ist sinnvoll, was ist entbehrlich? *Der Gynäkologe* 39(6), 428-237. 2006.
  86. Henrich W, Fotopoulou C, Fuchs I, Wolf C, Schmider A, Denkert C *et al.* Value of preoperative transvaginal sonography (TVS) in the description of tumor pattern in ovarian cancer patients: results of a prospective study *Anticancer Res.* 2007;**27**:4289-94.
  87. Timor-Tritsch LE, Lerner JP, Monteagudo A, Santos R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993;**168**:909-13.
  88. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL *et al.* Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group *Radiology* 1999;**212**:19-27.
  89. Cohen CJ, Jennings TS. Screening for ovarian cancer: the role of noninvasive imaging techniques *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994;**170**:1088-94.
  90. Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hanninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer *Eur.Radiol.* 2003;**13**:943-9.
  91. Harter P, du BA, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial *Ann.Surg.Oncol.* 2006;**13**:1702-10.
  92. Gungor M, Ortac F, Arvas M, Kosebay D, Sonmezer M, Kose K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer *Gynecol.Oncol.* 2005;**97**:74-9.
  93. Sehouli J, Mustea A, Konsgen D, Lichtenegger W. [Conventional and experimental prognostic factors in ovarian cancer] *Zentralbl.Gynakol.* 2004;**126**:315-22.

94. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer *Obstet.Gynecol.* 2003;**101**:885-91.
95. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ *et al.* Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience *Cancer* 1993;**71**:606-14.
96. Winter WE, III, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG *et al.* Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study *J.Clin.Oncol.* 2007;**25**:3621-7.
97. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ *et al.* Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience *J.Clin.Oncol.* 1991;**9**:1138-50.
98. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer *Obstet.Gynecol.* 1990;**75**:263-73.
99. Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas *Int.J.Gynecol.Pathol.* 2000;**19**:348-53.
100. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis *J.Clin.Oncol.* 2002;**20**:1248-59.
101. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011;CD007565.
102. Griffiths CT, Parker LM, Lee S, Finkler NJ. The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results *Int.J.Gynecol.Cancer* 2002;**12**:323-31.
103. Liang XD, Zeng HX, Zhu HL, Feng YY, Yin LY, Cui H *et al.* [Prediction of chemoresistance in epithelial ovarian cancer by clinical factors] *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 2011;**91**:2030-3.
104. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D *et al.* Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma *Gynecol.Oncol.* 2001;**82**:532-7.
105. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer *Gynecol.Oncol.* 1996;**61**:109-12.

106. Vergote I, De BJ, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P *et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma *Lancet* 2001;**357**:176-82.
107. Tunca JC. Nutritional evaluation of gynecologic cancer patients during initial diagnosis of their disease *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1983;**147**:893-6.
108. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer *Gynecol.Oncol.* 2006;**103**:1048-53.
109. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management 64. *Cancer Pract.* 1994;**2**:123-31.
110. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis *Clin.Nutr.* 2003;**22**:235-9.
111. Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am.J.Clin.Nutr.* 1988;**47**:352-6.
112. Shen-Gunther J, Mannel RS. Ascites as a predictor of ovarian malignancy *Gynecol.Oncol.* 2002;**87**:77-83.
113. Amaral TF, Antunes A, Cabral S, Alves P, Kent-Smith L. An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre *J.Hum.Nutr.Diet.* 2008;**21**:575-83.
114. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study *Clin.Nutr.* 2006;**25**:409-17.
115. Ozkalkanli MY, Ozkalkanli DT, Katircioglu K, Savaci S. Comparison of tools for nutrition assessment and screening for predicting the development of complications in orthopedic surgery *Nutr.Clin.Pract.* 2009;**24**:274-80.
116. Schiesser M, Kirchhoff P, Muller MK, Schafer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery *Surgery* 2009;**145**:519-26.

117. Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Trope CG *et al.* Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort *Br.J.Cancer* 2011;**105**:890-6.
118. Almeida AI, Correia M, Camilo M, Ravasco P. Nutritional risk screening in surgery: valid, feasible, easy! *Clin.Nutr.* 2012;**31**:206-11.
119. Guo W, Ou G, Li X, Huang J, Liu J, Wei H. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2010;**25**:800-3.
120. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk *Nutrition* 2012.
121. Koseoglu Z, Ozdogan M, Kuvvetli A, Kosenli O, Oruc C, Onel S *et al.* Increased nutritional risk in major trauma: correlation with complications and prolonged length of stay *Ulus.Travma.Acil.Cerrahi.Derg.* 2011;**17**:521-4.
122. Schwegler I, von HA, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer *Br.J.Surg.* 2010;**97**:92-7.
123. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R *et al.* EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome *Clin.Nutr.* 2008;**27**:340-9.
124. Bozzetti F, Mariani L, Lo VS, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza R *et al.* The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients *Support.Care Cancer* 2012.
125. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A *et al.* Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals *Clin.Nutr.* 2002;**21**:461-8.
126. Dörhöfer RP, Pirlich M. Das B.I.A.-Kompendium. Seiten: 2, 5, 6, 8, 4, 18, 44, 46, 48, 52; 3. Ausgabe 04/2007
127. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis *Am.J.Clin.Nutr.* 1996;**64**:397S-404S.
128. Dörhöfer RP, Pirlich M. Das B.I.A.-Kompendium 1. Ausgabe 07/2002

129. Sehouli J, Kongsen D, Mustea A, Oskay-Ozcelik G, Katsares I, Weidemann H *et al.* ["IMO"-intraoperative mapping of ovarian cancer] *Zentralbl.Gynakol.* 2003;**125**:129-35.
130. Kehayias JJ, Fiatarone MM, Zhuang H, Roubenoff R. Total body potassium and body fat: relevance to aging *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**66**:904-910.
131. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ *et al.* QDR 4500 dual-energy-X-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. *Am.J.Clin.Nutr.* 2005;**81**:1018-25.
132. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, Alladi K, Coleman RL. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial *Int.J.Gynecol.Cancer* 2004;**14**:220-3.
133. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H *et al.* Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites *Hepatology* 2000;**32**:1208-15.
134. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer *Am.J.Clin.Nutr.* 2004;**80**:1634-8.
135. Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, Lober J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer *Acta Chir Scand.* 1982;**148**:363-6.
136. Mitry E, Douillard JY, Van CE, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D *et al.* Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials *Ann.Oncol.* 2004;**15**:1013-7.
137. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients *J.Nutr.* 2002;**132**:3465S-6S.
138. Naber TH, Schermer T, de BA, Nusteling K, Eggink L, Kruimel JW *et al.* Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**66**:1232-9.
139. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay? A population-based study *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 2004;**28**:99-104.

140. DeVore PA. Assessment of nutritional status and obesity in elderly patients as seen in general medical practice *South.Med.J.* 1993;**86**:1008-10.
141. Prendergast JM, Coe RM, Chavez MN, Romeis JC, Miller DK, Wolinsky FD. Clinical validation of a nutritional risk index *J.Community Health* 1989;**14**:125-35.
142. Bergmann KE, Mensink GB. [Anthropometric data and obesity] *Gesundheitswesen* 1999;**61 Spec No**:S115-S120.
143. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer *Gynecol.Oncol.* 2007;**106**:128-31.
144. Nho JH, Kim SR, Kwon YS. Depression and appetite: predictors of malnutrition in gynecologic cancer *Support Care Cancer* 2014;**22**(11):3081-8
145. Velasco C, Garcia E, Rodriguez V, Frias L, Garriga R, Alvarez J *et al.* Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study *Eur.J.Clin.Nutr.* 2011;**65**:269-74.
146. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis *Gastroenterology* 1991;**100**:738-44.
147. Eisenkop SM, Spirtos NM. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer *Gynecol.Oncol.* 2001;**82**:143-9.
148. Kuhn WC. Therapy for recurrent ovarian cancer *Curr.Womens Health Rep.* 2003;**3**:33-8.
149. Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, Bahra M, Lichtenegger W, Sehouli J. Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jan;**20**(1):34-40.
150. Fotopoulou C, Savvatis K, Schumacher G, Lichtenegger W, Sehouli J. Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009 Jul;**29**(7):2809-15
151. Benizri EI, Bereder JM, Rahili A, Bernard JL, Benchimol D. Ascites and malnutrition are predictive factors for incomplete cytoreductive surgery for peritoneal carcinoma from gastric cancer *Am J Surg* 2013;**205**(6):668-73



152. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients *Eur.J.Surg.Oncol.* 2010;**36**:1202-10.
153. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L *et al.* Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer *J.Surg.Oncol.* 2009;**99**:424-7.
154. Gil-Ibanez B, Oskay-Ozcelik G, Richter R, Fotopoulou C, Braicu EI, Neuhaus P *et al.* Predictive factors in relapsed ovarian cancer for complete tumor resection *Anticancer Res.* 2011;**31**:2583-7.
155. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Trope CG, Jiang R, Ayhan A *et al.* A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection *Ann.Surg.Oncol.* 2012;**19**:597-604.
156. Hurter B, Bush NJ. Cancer-related anemia: clinical review and management update *Clin.J.Oncol.Nurs.* 2007;**11**:349-59.
157. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC *et al.* The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study *Haematologica* 2015;**100**(1):124-32
158. Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, Abrams J, Habermann EB. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. *Surgery* 2012;**152**:344-54.
159. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion *Br.J.Surg.* 1995;**82**:582-7.
160. Golub R, Golub RW, Cantu R, Jr., Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses *J.Am.Coll.Surg.* 1997;**184**:364-72.
161. Leardi S, Valente A, Pietroletti R, Aloisio F, Riseti A, Speranza V *et al.* [The role of blood transfusion on the postoperative morbidity of tumors of the colon and rectum] *Ann.Ital.Chir* 1989;**60**:537-41.
162. Windsor JA, Hill GL. Protein depletion and surgical risk *Aust.N.Z.J.Surg.* 1988;**58**:711-5.
163. de Jong PC, Wesdorp RI, Volovics A, Roufflart M, Greep JM, Soeters PB. The value of objective measurements to select patients who are malnourished *Clin.Nutr.* 1985;**4**:61-6.



164. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications *Clin.Nutr.* 2005;**24**:830-8.
165. Makela JT, Kellosalo J, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Morbidity and mortality after abdominal operations for cancer *Hepatogastroenterology* 1992;**39**:420-3.
166. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors *J.Surg.Res.* 2002;**103**:89-95.
167. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Bristow RE. Predictors of extended intensive care unit resource utilization following surgery for ovarian cancer *Gynecol.Oncol.* 2007;**107**:464-8.
168. Almeida AI, Correia M, Camilo M, Ravasco P. Length of stay in surgical patients: nutritional predictive parameters revisited. *Br.J.Nutr.* 2012;1-7.
169. Laky B, Janda M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Cleghorn G, Obermair A. Pretreatment malnutrition and quality of life - association with prolonged length of hospital stay among patients with gynecological cancer: a cohort study *BMC.Cancer* 2010;**10**:232.
170. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition *Eur.J.Oncol.Nurs.* 2005;**9 Suppl 2**:S51-S63.
171. Zang RY, Zhang ZY, Cai SM, Li ZT, Chen J, Tang MQ *et al.* Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer *J.Exp.Clin.Cancer Res.* 1999;**18**:449-54.
172. Mercadal-Orfila G, Lluch-Taltavull J, Campillo-Artero C, Torrent-Quetglas M. Association between nutritional risk based on the NRS-2002 test and hospital morbidity and mortality *Nutr.Hosp.* 2012;**27**:1248-54.
173. Holst M, Yifter-Lindgren E, Surowiak M, Nielsen K, Mowe M, Carlsson M *et al.* Nutritional screening and risk factors in elderly hospitalized patients: association to clinical outcome? *Scand.J.Caring.Sci.* 2012.
174. Raslan M, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Ravacci GR, Pereira JC, Waitzberg DL. Complementarity of Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) for predicting poor clinical outcomes in hospitalized patients *Clin.Nutr.* 2011;**30**:49-53.
175. Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schafer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery *Clin.Nutr.* 2008;**27**:565-70.

176. Wu LM, Zhou FR, Lin QF, Li H, Li LH. [Impact of nutritional status on postoperative outcomes for patients with colorectal cancer] *Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi.* 2011;**14**:271-4.
177. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer *BMC.Cancer* 2009;**9**:37.
178. Norman K, Stobaus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R *et al.* Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer *Am.J.Clin.Nutr.* 2010;**92**:612-9.
179. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission *Clin.Nutr.* 2012.
180. Thean K, Yo SL, Nambiar R, Lim PH, Tan IK. The use of serum transferrin in the evaluation of protein-calorie malnutrition in cancer patients *Ann.Acad.Med.Singapore* 1988;**17**:124-8.
181. dos Santos Junqueira JC, Cotrim SE, Rodrigues Correa FH, Fenalti HN, Oliveira MD, Ueno M. Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery *Nutrition* 2003;**19**:321-6.
182. Lin MY, Liu WY, Tolan AM, Aboulian A, Petrie BA, Stabile BE. Preoperative serum albumin but not prealbumin is an excellent predictor of postoperative complications and mortality in patients with gastrointestinal cancer *Am.Surg.* 2011;**77**:1286-9.

## 7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Körper-Kompartimentmodelle. ....	30
Abbildung 2: Der Widerstand eines Zylinders. ....	31
Abbildung 3: Der Stromfluss im Gewebe: an und in den Zellen .....	32
Abbildung 4: Leitungswege des Wechselstromes verschiedener Frequenzen im Gewebe. ....	32
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Impedanz (Z), Reaktanz ( $X_C$ ), Resistenz (R) und Phasenwinkel $\alpha$ . ....	34
Abbildung 6: Korrekte Platzierung der BIA-Elektroden an der Hand und am Fuß .....	36
Abbildung 7: Anatomische Skizze zu Dokumentation der Tumorlokalisierung nach IMO-Script. ....	37
Abbildung 8: Anzahl der Rezidive innerhalb Probandinnen mit rezidivierter Diagnose. ....	43
Abbildung 9: Respons auf Platin unter Berücksichtigung der Rezidivanzahl. ....	43
Abbildung 10(a – h): Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) für verschiedene Ernährungsparameter. ....	47
Abbildung 11: Mangelernährung und Häufigkeit des Tumorbefalls in den einzelnen Abdomen-Etagen. ....	54
Abbildung 12: Kumulatives Gesamtüberleben. ....	64
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben. ....	64
Abbildung 14: Kaplan – Meier Überlebenskurven für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $NRS \geq 3 / < 3$ ). ....	65
Abbildung 15: Kaplan – Meier Überlebenskurven für Mangel- und Nichtmangelernährten nach Phasenwinkel $\alpha$ (Phasenwinkel $\alpha \leq 4,5^\circ / > 4,5^\circ$ ). ....	66
Abbildung 16: Kaplan – Meier Überlebenskurven (rezidivfreies Überleben) für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $NRS \geq 3 / < 3$ ). ....	67
Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenskurven für Ovarialkarzinompatientinnen mit unterschiedlichem Volumen Aszites (kein / $< 500\text{ml} / > 500\text{ml}$ ). ....	68
Abbildung 18 (a – c): Kaplan – Meier Überlebenskurven stratifiziert nach Aszitesvolumen (kein / $< 500\text{ml} / > 500\text{ml}$ ) für Mangel- und Nichtmangelernährten nach NRS-2002 ( $NRS \geq 3 / < 3$ ). ....	70

Tabelle 1: Verfahrenstechniken zur Erfassung des Ernährungsstatus.....	11
Tabelle 2: Histologische Klassifizierung maligner Ovarialtumoren nach WHO, 2014 .....	13
Tabelle 3: Klassifizierung (staging) des Ovarialkarzinoms, nach FIGO und TNM.....	17
Tabelle 4: Nutrition Risk Score (NRS – 2002) nach Kondrup .....	28
Tabelle 5: Beispielswerte der ECM/BCM-Ratio bei Frauen und mögliche Interpretation. ....	34
Tabelle 6: Beispielswerte des Phasenwinkels $\alpha$ bei Frauen und mögliche Interpretation.....	35
Tabelle 7: Patientinnencharakteristika. ....	42
Tabelle 8: Aufkommen von Mangelernährung nach der Methode zur Ernährungsstatusabschätzung.....	45
Tabelle 9: Analyse der kollektivspezifischen Werten der Mangelernährungsparameter. ....	47
Tabelle 10: Aufkommen der Mangelernährung nach kollektivspezifischen Kriterien. ....	48
Tabelle 11: Risikofaktoren für Auftreten der Mangelernährung (nach NRS-2002).....	49
Tabelle 12: Risikofaktoren für Mangelernährung – Übereinstimmung des NRS–2002 mit anderen Mangelernährungsparameter.....	50
Tabelle 13: Risikofaktoren für Mangelernährung – Nichtübereinstimmung des NRS–2002 mit anderen Mangelernährungsparameter.....	51
Tabelle 14: Mangelernährung und Tumorausbreitung .....	53
Tabelle 15: Mangelernährung und Lokalisation des Tumorbefalls in Abdomen-Etagen. 1 - 3 .....	55
Tabelle 16: Mangelernährung und postoperative Tumorfreiheit (multivariate Regressionsanalyse).....	56
Tabelle 17: Anzahl der transfundierten Erythrozyten Konzentrate während des stationären Aufenthaltes	58
Tabelle 18: Anzahl der transfundierten Blutprodukte während stationäres Aufenthaltes. ....	58
Tabelle 19: Aufkommen von postoperativen Komplikationen .....	59
Tabelle 20: Mangelernährung und postoperative Komplikationen (multivariate Regressionsanalyse). ....	60
Tabelle 21: Ernährungswerte bei Patientinnen, die innerhalb 30 postoperativen Tagen verstarben.....	61
Tabelle 22: Postoperatives Krankenhausaufenthalt Dauer nach Ernährungsstatus. ....	62
Tabelle 23: Einfluss der Mangelernährung auf Gesamtüberleben (multivariate Überlebensanalysen). ....	66
Tabelle 24: Prävalenz der Mangelernährung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom – Vergleich der Literaturdaten.....	76
Tabelle 25: Prädiktiver und prognostischer Wert der Mangelernährung bei Ovarialkarzinom – Vergleich der Methoden .....	87

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AUC5	hier: Dosierungsschema der Carboplatin
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BCM	Körperzellmasse („Body Cell Mass“)
BF	Körperfettanteil („Body Fat“)
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca	circa
CRP	C-reaktives Protein, ein Entzündungsparameter
CT	Computertomografie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
d.h.	das heißt
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ECM	Extrazelluläre Masse („Extra Cellular Mass“)
ECOG	Index zur Lebensqualität („Eastern Cooperative Oncology Group“)
EK	Erythrozyten Konzentrate
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
et al.	und andere
FFP	gefrorenes Frischplasma („fresh frozen plasma“)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
IMO-script	Intraoperative Mapping of Ovarian cancer
k.A.	keine Angaben
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
LBM	Magermasse (“Lean Body Mass”)
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRI	Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
n	Anzahl
NRI	Nutritional Risk Index

NRS-2002	Nutritional Risk Score 2002
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.	Patientin / Patientinnen
PET	Positronen Emission Tomografie
PG-SGA	Patient Generated Subjektiv Global Assessment
PID	entzündliche Beckenerkrankung („Pelvic Inflammatory Disease“)
ROC Kurve	Grenzwertoptimierungskurve („Receiver Operating Characteristics“ )
RR	relative risk
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SGA	Subjective Global Assessment
T <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
TK	Thrombozyten Konzentrate
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren „Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen“
TOC	Tumorbank Ovarialkarzinom („Tumorbank Ovarian Cancer“)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
v.Chr.	vor Christus
WHO	Welt – Gesundheitsorganisation („World Health Organisation“)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Für physikalische Größen wurden die üblichen Abkürzungen des Internationalen Einheitensystems (SI) verwandt.

## 9 Fragebogen

Datum	Patientennummer	Aufnahme
□□□□□□	□□□	

### Einschlusskriterien

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Alter $\geq$ 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einverständniserklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegen eines Ovarialkarzinoms in Primär- oder Rezidiv-Stadium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gegebene Indikation zur chirurgischen Primär- oder Rezidivtherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einwilligung zur Aufnahme in „Tumorbank Ovarian Cancer“ (TOC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Ausschlusskriterien

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Gravidität oder Stillzeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine Indikation zur chirurgischen Primär- oder Rezidivtherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorhandener Herzschrittmacher oder Defibrillator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rückzug/Fehlen des Einverständnisses		

---

**(Unterschrift Untersucher)**

Datum	Patientennummer	Aufnahme
□□□□□□	□□□	

**Anamnese-Teil 1**

Patientennummer: \_\_\_\_\_

Geburtsjahr: \_\_\_\_\_

Datum der Untersuchungsregistrierung: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Ovarialkarzinom**
 Tumorentität  Erst-  Rezidivdiagnose  
 Rezidivanzahl: \_\_\_\_\_

Datum der Erstdiagnose: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Aktuelles Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

BMI: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Gewicht vor 1-3 Monaten: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ kg

 Gewichtsveränderung in letzten 2 Wochen:  Zunahme  keine Veränderung  
 Abnahme

Normalgewicht vor Ausbruch der Erkrankung: \_\_\_\_\_ kg

 Nahrungsaufnahme verringert:  Nein  
 Ja, auf  25%  50%  75 %

Ernährungszustand		Schweregrad der Erkrankung		Alter [Jahren]	
kein oder nur geringer Gewichtsverlust in 3 Monaten	0	keine Stoffwechselerkrankung normaler Nährstoffbedarf	0	<70	0
Gewichtsverlust > 5% in 3 Monaten <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 50-75% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	1	chronische Erkrankungen v.a. mit akuten Komplikationen (COPD, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, HD), Hüftfrakturen, CHE, MIC, Strahlentherapie	1	≥70	1
Gewichtsverlust > 5% in 2 Monaten <b>oder</b> BMI <sup>1</sup> 18,5 – 20,5 + reduzierter AZ <sup>2</sup> <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 25-50% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	2	größere abdominalchirurgische Eingriffe (z.B. Gastrektomie), Ileus, postoperatives ANV, schwere CED, schwere Pneumonie, hämatolog. Neoplasie, Apoplex	2		
Gewichtsverlust > 5% in 1 Monat (oder > 15% in 3 Monaten) <b>oder</b> BMI < 18,5 + reduzierter AZ <b>oder</b> Nahrungszufuhr weniger als 0-25% der gewohnten Menge in der vorangegangenen Woche	3	SHT, KMT, Intensivpatienten (APACHE 10), Sepsis schwere akute Pankreatitis, Verbrennungen (>50%)	3		
Gesamtscore					

„NUTRITION RISK SCORE \_NRS-2002“ Kondrup et al. *Clin Nutr* 2003;22:321-36



Datum	Patientennummer	Aufnahme
□□□□□□	□□□	

**Anamnese-Teil 2**

Ergebnis NRS-2002 Score: \_\_\_\_\_

Ergebnis NRI: \_\_\_\_\_

 Gastrointestinale Symptome:
  keine
  Erbrechen
  Appetitslosigkeit
  Übelkeit
  Durchfall
  Verstopfung

Leistungsfähigkeit

 normal

eingeschränkt: Dauer \_\_\_\_\_ Wochen

 eingeschränkt arbeitsfähig gehfähig
 bettlägerig

Körperlicher Status

Ödeme \_\_ Punkte\* Aszites \_\_ Punkte\*

Dehydratation \_\_ Punkte\*

(\* Punkte entsprechend: 0=normal; 1=mäßig ausgeprägt; 2=stark ausgeprägt)

Vor-/Begleiterkrankung/Nebendiagnosen	Noch aktiv
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>
Aktuelle Medikamente	

<b>Haushaltsgröße</b>	<b>Ja</b> <b>Nein</b>
<b>Alleine/Singlehaushalt</b>	<b>Wenn nein</b>
	<input type="checkbox"/> Ehe-/Lebenspartner
	<input type="checkbox"/> Kinder
	<input type="checkbox"/> _____ Sonstige
<b>Haushaltsführung (Einkaufen, Kochen etc)</b>	<input type="checkbox"/> Selbst <input type="checkbox"/> Ehe-/Lebenspartner
	<input type="checkbox"/> Kinder <input type="checkbox"/> _____ Sonstige
<b>Beruf</b>	
<b>Nikotin</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (_____/Tag)
<b>Alkohol</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (____ Bier(0,3L)____ Wein(0.2L)____ Spirit(2cl)/Wo)
<b>Kaffee</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja (____ Tassen/Tag)

\_\_\_\_\_  
Datum\_\_\_\_\_  
Name / Funktion\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Datum	Patientennummer	<b>Ernährungsstatus bei Aufnahme I</b>
□□□□□□	□□□	

<b>Energieaufnahme/Tag</b>		<b>Tagesenergiebedarfsdeckung in %</b>
<b>24-h-Recall</b>	_____ kcal/Tag $\Sigma$ Eiweiß _____ g/Tag $\Sigma$ Fett _____ g/Tag $\Sigma$ Kohlenhydrate _____ g/Tag	$\leq 25\%$ $< 50\%$ $< 75\%$ $\geq 75\%$
<b>Energiebedarf/Tag (Harris-Benedikt X1,3/ anderer Faktor _____)</b>	_____ kcal/Tag	
<b>Energieaufnahme in % des Bedarfs</b>	_____ %	

## Therapien vor Aufnahme

<b>Vorangegangene abdominale Operationen:</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Anzahl _____ und Zeitpunkt _____ <hr/> <hr/>
<b>Vorangegangene Chemotherapien:</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> ja, Anzahl _____ und Zeitraum _____ <hr/> <hr/>

## BIA bei Aufnahme - Rohwerte

Frequenz (kHz)	R (Ohm)	Xc (Ohm)	s	R Hand (Ohm)	R Fuß (Ohm)
5			----	----	----
50					
100			----	----	----

## BIA bei Aufnahme - Analyse

<b>Phasenwinkel <math>\alpha</math>:</b>	
<b>ECM/BCM Ratio:</b>	
<b>Fettmasse in %:</b>	

Datum	Patientennummer	<b>Ernährungsstatus bei Aufnahme II</b>
□□□□□□	□□□	

**BIS bei Aufnahme - Analyse**

<b>Lean Tissue Mass</b>	_____ kg (____%)	<b>Body Cell Mass</b>	_____ kg (____%)
<b>Fat Free Mass</b>	_____ kg (____%)	<b>Fatt Mass</b>	_____ kg (____%)
<b>Extracellular Water</b>	_____ Liter (____%)	<b>Intracellular Water</b>	_____ Liter (____%)
<b>Lean Tissue Mass Index (LTM[kg]/Gewicht[kg])</b>	_____		

**Laborparameter 1. bzw. 2. Tag nach Aufnahme**

<b>Paraklinische Parameter</b>	<b>Datum der Abnahme:</b> ____ . ____ . ____
Albumin	_____ [g/dl]
Präalbumin	_____ [mg/l]
Transferrin	_____ [mg/dl]
CRP	_____ [mg/dl]
Hämoglobin	_____ [g/dl]
Lymphozyten	_____ /nl
Kreatinin	_____ [mg/dl]

Bitte fügen Sie Kopien der BIA & BIS-Auswertung, Ernährungsprotokollauswertung und Laborbefunde hinzu!

<b>Datum</b>	<b>Patientennummer</b>	<b>TOC</b>
□□□□□□	□□□	

## TOC Daten bei aktuellem Eingriff

<b>Durchgeführte OP-Verfahren</b>	
<b>Menge des Aszites</b>	<b>Kein Aszites</b> $\leq 500$ ml $> 500$ ml
<b>Befall der einzelnen Organe:</b>	<b>Omentum majus</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Bursa omentalis</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Magen</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Bauchwand</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Dünndarm</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Dickdarm</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Mesenterium</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <b>Peritoneum</b> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<b>Peritonealkarzinose</b>	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> kleinknötig <input type="checkbox"/> grobknötig <input type="checkbox"/> festanliegend <input type="checkbox"/> weich
<b>OP-Komplikationen</b>	
<b>FIGO-Klassifikation</b>	
<b>TNM-Klassifikation</b>	

Datum	Patientennummer	Entlassung
□□□□□□	□□□	□

Entlassungsdatum: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Entlassungsdiagnose: \_\_\_\_\_

Entlassungsgewicht: \_\_\_\_\_ kg

Anzahl der stationären Tage: \_\_\_\_\_ Tage

Ernährungsmedizinische Intervention:  Nein  
 ja, welche: \_\_\_\_\_

Ernährungsberatung  Ja  
 Nein

Patientin verstorben?  Nein  
 Ja

Todesursache: \_\_\_\_\_ . ICD: \_\_\_\_\_

### Laborparameter am 10. stationären Tag

Paraklinische Parameter	Datum der Abnahme: _____ . _____ . _____
Albumin	_____ [g/dl]
Präalbumin	_____ [mg/l]
Transferrin	_____ [mg/dl]
CRP	_____ [mg/dl]
Hämoglobin	_____ [g/dl]
Lymphozyten	_____ /nl
Kreatinin	_____ [mg/dl]

Datum	Name / Funktion	Unterschrift
-------	-----------------	--------------

**Meldung über ein schwerwiegendes / unerwartetes Ereignis**

FAX an M. Kuhberg: 030 / 450 564 910

**Patientenidentifikation / -information:**

Datum	Patientennummer
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Relevante anamnestische Daten:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Information zur unerwünschten Wirkung:**

Beginn des SAE:

.  .

Schwerwiegend, weil:

- tödlicher Verlauf
- lebensbedrohend
- andauernde körperliche Behinderung /  
Funktionseinschränkung
- Hospitalisierung
- andere Gründe \_\_\_\_\_

Beschreibung und Dauer des SAE:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Verlauf und Therapie des SAE:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Name / Funktion

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Paulina Ali (geb. Skowronek), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Bedeutung der präoperativen Mangelernährung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Studie, 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **11 Lebenslauf**

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





## 12 Publikationsliste

### Abstracts und Vorträge (Erstautorenschaft):

1. Paulina Skowronek, Marc Kuhberg, Rolf Richter, Frank Chen, Elena Ioana Braicu, Jalid Sehouli Preoperative malnutrition as criteria for tumor resection completeness and overall survival in patients with ovarian cancer: Results of a prospective study. 2014 ASCO Annual Meeting. Abstract No: e16532 J Clin Oncol 32, 2014 (suppl; abstr e16532)
2. P. Skowronek, M. Kuhberg, R. Richter, F. Chen, J. Sehouli Predictive role of perioperative malnutrition on surgical outcome in patients with ovarian and peritoneal cancer. Results of a prospective clinical study. 7. International Charité-Mayo-Conference 17.4-20.4.2013 Berlin
3. P. Skowronek, M. Kuhberg, R. Richter, F. Chen, C. Fotopoulou, J. Sehouli Präoperative Mangelernährung als ein prädiktiver und prognostischer Faktor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen Studie. 59. Kongress der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 9.-13 Oktober 2012 München Nr. A-467-0002-00696
4. P. Skowronek, M. Kuhberg, F. Chen, J. Sehouli, W. Lichtenegger Preoperative nutritional staging to predict cancer dissemination and intestinal tumor involvement in ovarian cancer 32<sup>nd</sup> ESPEN Congress, 5-8 September 2010 Nizza, Frankreich N° ESPEN2010-LB-052
5. P. Skowronek, M. Kuhberg, F. Chen, J. Schwarz, W. Lichtenegger, J. Sehouli. Impact of malnutrition on surgical outcome of patients with ovarian cancer: Results of a prospective study. 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract No: e16564 J Clin Oncol 27, 2009 (suppl; abstr e16564)
6. PM. Skowronek, M. Kuhberg, F. Chen, D. Koensgen–Mustea, W. Lichtenegger, J. Sehouli Prediction of intestinal tumor involvement by parameters of nutritional status in patients with primary / recurrent ovarian cancer. 57 Kongress der DGGG, Hamburg 2008 DOI: 10.1055/s-0028-1088850 Geburtshilfe Frauenheilkd 2008; 68 - PO\_Onko\_01\_52
7. Skowronek PM, Kuhberg M, Chen FCK, Koensgen-Mustea D, Lichtenegger W, Sehouli J. Prediction of intestinal tumor involvement in patients with primary / recurrent ovarian cancer. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2008; 68:69

**Abstracts (Koautorenschaft):**

1. Jalid Sehouli, Paulina Ali, Elena Ioana Braicu, Radoslav Chekerov, Jacek P. Grabowski  
The impact of preoperative malnutrition on surgery outcome and overall survival in ovarian or peritoneal cancer patients: A prospective study. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 5574 J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 5574)
2. M. Kuhberg, P. Skowronek, F. Chen, G. Oskay-Özcelik, W. Lichtenegger, J. Sehouli  
Prediction of nutritional status and intestinal tumor involvement in patients with primary or recurrent ovarian cancer: results of a prospective study. 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract No 5570 J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5570)
3. M. Kuhberg, F. Chen, P. Skowronek, J. Schwarz, W. Lichtenegger, J. Sehouli  
Influence of poor nutritional status on clinical outcome of elderly women with primary or recurrent ovarian cancer: results of a prospective study. 5. Cachexia Konferenz Barcelona 2009, Abstract No 180, PO06
4. F. Chen, M. Kuhberg, P. Skowronek, J. Schwarz, W. Lichtenegger, J. Sehouli  
Nutritional status and clinical outcome of elderly women with primary or recurrent ovarian cancer: results of a prospective study. 10<sup>th</sup> Meeting of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Berlin 2009
5. Bryniarski K., Szczepanik M., Ptak M., Skowronek P., Szczęsny E., Pawlikowski R., Zemelka M., Zuj G.  
The influence of cyclophosphamide and its metabolic products on the activity of peritoneal macrophages in mice. Central European Journal of Immunology 2005; 30(Suppl 1): 10
6. Hanna Dziedzic, Paulina Skowronek.  
Rola kwasów omega-3 w prewencji wtórnej choroby sercowo-naczyniowej. Przegląd Lekarski 2007; 64(Suppl 1): 45 (auf Polnisch)

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jalid Sehouli bedanken, der mir die Möglichkeit gab, meine Doktorarbeit an seiner Klinik zu erstellen. Danke für die vielseitigen Anregungen zum Thema der Dissertation, ständige Motivation und professionelle Betreuung.

Mein größter Dank gilt meinem unersetzbaren Betreuer Dr. med. Marc Kuhberg. Er rief die Idee dieser Arbeit ins Leben. Ich danke ihm für die exzellente Unterstützung, ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und Korrekturlesen meiner Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des TOC-Labors, vor allem bei der ehemaligen Leiterin PD Dr. med. Dominique Könsgen-Mustea, der derzeitigen Leiterin PD Dr. med. Elena Ioana Braicu sowie Frau Monika Mentze und bei allen studentischen Hilfskräften, die ich dort kennengelernt habe. Sie brachten mir die Basis der wissenschaftlichen Arbeit bei unter topprofessioneller, freundlicher Aufsicht. Es war exzellente und spannende Zusammenarbeit.

Beim Dr. rer. medic. Rolf Richter bedanke ich mich für unschätzbare Hilfe mit den komplizierten statistischen Auswertungen, geduldiges Erklären und Versuche, die Antworten zu meinen Fragen im Bereich der Statistik zu finden.

Meiner lieben Freundin Desi Dimitrova danke ich für die Stunden, die sie mit mir am Telefon verbrachte, Hilfe mit unzähligen „Kleinigkeiten“ und dass sie immer für mich da war.

Meinem geliebten Mann und meinen Eltern danke ich für die endlose Unterstützung in meiner Arbeit und in meinem Leben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei der Berliner Krebsgesellschaft e.V. für die finanzielle Unterstützung dieses Projekts sowie bei den vielen Studienteilnehmerinnen für ihre Teilnahme.