

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

DISSERTATION

Die Auswirkungen von Mangelernährung und Sarkopenie auf
die postoperativen Komplikationen und das Gesamtüberleben
bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen

The effects of malnutrition and sarcopenia on postoperative
complications and overall survival in patients with gynecological
malignancies

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Müller

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Kurzzusammenfassung	IV
Abstract	VI
1. Hintergrund	1
1.1 Gynäkologische Malignome	1
1.1.1 Vulvakarzinom	1
1.1.2 Vaginalkarzinom	1
1.1.3 Zervixkarzinom	2
1.1.4 Endometriumkarzinom	2
1.1.5 Ovarialkarzinom	3
1.2 Sarkopenie	4
1.3 Mangelernährung	5
1.4 Ziel	6
2. Methodik	6
2.1 Studienkollektiv und Studiendesign	6
2.2 Beurteilung des Ernährungsstatus	7
2.3 Beurteilung des Muskelstatus	8
2.4 Statistische Analyse	9
3. Ergebnisse	10
3.1 Patientinnen-Charakteristika und klinische Merkmale	10
3.2 Univariable Analyse bezogen auf postoperative Komplikationen	12
3.3 Multivariable Analyse bezogen auf postoperative Komplikationen	13
3.4 Ernährungs- und Muskelstatus und das Gesamtüberleben	14
4. Diskussion	17
4.1 Limitationen	20
4.2 Fazit und Ausblick	21
5. Literaturverzeichnis	22
Eidesstattliche Versicherung	29
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	30
Auszug aus der Journal Summary List	31
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	32
Lebenslauf	42

Publikationsliste	43
Danksagung	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnen-Charakteristika im Verhältnis zu postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo	11
Tabelle 2: Analyse von präoperativ erhobenen Variablen bezogen auf schwere postoperative Komplikationen Clavien-Dindo $\geq 3b$	13
Tabelle 3: Präoperative Variablen im Verhältnis zum Gesamtüberleben in Monaten	14
Tabelle 4: Analyse von präoperativ erhobenen Variablen bezogen auf das Gesamtüberleben	15

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BCM	Body cell mass - Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	BReast CAncer
CDC	Clavien-Dindo Classification
C-DRM	Chronic disease-related malnutrition, chronische krankheits spezifische Mangelernährung
CI	Confidence interval
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extracellular mass - extrazelluläre Masse
ECM/BCM INDEX	Extracellular mass to body cell mass Index
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EWGSOP 2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HR	Hazard ratio
IBM	International Business Machines Corporation
KI	Konfidenzintervall
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
OR	Odds ratio
R	Resistenz
ROC	Receiver-Operator-Characteristics
SMM	Skelettmuskelmasse
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
XC	Reaktanz

Kurzzusammenfassung

Hintergrund: Mangelernährung und Sarkopenie treten häufig simultan bei Tumorkranken auf und führen zu einer veränderten Körperzusammensetzung sowie reduzierten körperlichen Funktionen. Studien haben negative Auswirkungen beider Syndrome auf die chirurgischen und onkologischen Therapie-Ergebnisse gezeigt.

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob Sarkopenie und Mangelernährung das Risiko für schwere postoperative Komplikationen und ein reduziertes Gesamtüberleben bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen erhöhen.

Methodik: Bei 226 Frauen wurden Ernährungsparameter analysiert und eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt, wodurch die Bestimmung des ECM/BCM Index, des Phasenwinkels alpha, der Muskelmasse und der Fettmasse erfolgte. Um festzustellen, ob Patientinnen an Sarkopenie leiden, wurde der Timed „Up and Go“-Test durchgeführt, die Handkraft gemessen und ein Skelettmuskel-Index berechnet. Die Kategorisierung von postoperativen Komplikationen erfolgte anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation. Unter Verwendung von ROC-Analysen und logistischer Regression konnten prädiktive klinische Faktoren für schwere postoperative Komplikationen bestimmt werden. Durch Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test erfolgte die Analyse des Gesamtüberlebens.

Ergebnisse: Von 226 Patientinnen hatten 120 (53%) einen BMI ≥ 25 kg/m², 56 (26%) wiesen einen Phasenwinkel $< 4.75^\circ$ auf und 68 (32%) zeigten einen Skelettmuskel-Index $< 27\%$. Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation entwickelten 40 (18%) Patientinnen schwere postoperative Komplikationen und 9 Frauen (4%) verstarben. Gemäß multivariabler Regressionsanalyse sind ECOG-Status > 1 (OR 4.56, 95%-KI: 1.46-14.28, $p=0.009$), BMI ≥ 25 kg/m² (OR 8.22, 95%-KI: 3.01-22.48, $p<0.001$), Phasenwinkel alpha $< 4,75^\circ$ (OR 3.95, 95%-KI: 1,71-9,10, $p=0.001$) und Tumorstadium \geq III A (OR 3.65, 95%-KI: 1.36-9.76, $p=0.01$) Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen. Während der Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten verstarben 108 (48%) Patientinnen. Der multivariablen Cox-Regression zufolge sind ECOG-Status > 1 (HR 2.51, 95%-KI: 1.25–5.03, $p=0.01$), Hypalbuminämie (HR 2.15 95%-KI: 1.28–3.59, $p=0.004$), Phasenwinkel $< 4.5^\circ$ (HR 1.76, 95%-KI 1.07-2.90, $p=0.03$), Tumorstadium \geq III A (HR 2.61, 95%-KI: 1.53-4.45, $p<0.001$) sowie schwere postoperative Komplikationen (HR 2.82, 95%-KI: 1.80- 4.41, $p<0.001$) Prädiktoren für ein verkürztes Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung: Der präoperative Ernährungszustand, einschließlich BMI und Phasenwinkel, ist ein wichtiger Indikator für schwere postoperative Komplikationen bei komplexen gynäkologischen Krebsoperationen. Eine Hypalbuminämie und ein niedriger Phasenwinkel sind wesentliche Prädiktoren für ein reduziertes Gesamtüberleben.

Abstract

Background: Malnutrition and sarcopenia frequently develop in cancer patients and are thought to have negative effects on the surgical and oncological therapy results. Therefore, the aim of this work is to investigate the impact of sarcopenia and malnutrition on severe postoperative complications and overall survival in patients with gynecological malignancies.

Methods: Nutritional parameters were analyzed and a bioelectrical impedance analysis was run in 226 women. Phase angle alpha, extracellular mass to body cell mass index, fat mass and muscle mass were determined. To assess whether patients are sarcopenic, the Timed "Up and Go"- test was performed, hand grip strength was measured and a skeletal muscle index was calculated. Clavien-Dindo classification was applied to categorize postoperative complications. Using ROC analysis and logistic regression, predictive clinical factors for severe postoperative complications were determined. For the analysis of overall survival Kaplan-Meier method and log-rank test were used.

Results: Of 226 patients, 56 (26%) had a phase angle $< 4.75^\circ$, 68 (32%) were sarcopenic according to skeletal muscle index $< 27\%$ and 120 (53%) had a BMI ≥ 25 kg/m². 30 days after surgery, 40 (18%) patients have developed major postoperative complications and 9 women (4%) have died. In stepwise logistic regression analysis ECOG status > 1 (OR 4.56, 95% CI: 1.46-14.28, $p=0.009$), BMI ≥ 25 kg/m² (OR 8.22, 95% CI: 3.01-22.48, $p<0.001$), phase angle alpha $< 4.75^\circ$ (OR 3.95, 95% CI: 1.71-9.10, $p=0.001$) and FIGO stage \geq III A (OR 3.65, 95% CI: 1.36-9.76, $p=0.01$) were found to be predictors for severe postoperative complications. During the follow-up period of 59 months, 108 (48%) patients have died. According to multivariable Cox regression, ECOG status > 1 (HR 2.51, 95% CI: 1.25–5.03, $p=0.01$), hypoalbuminemia (HR 2.15, 95% CI: 1.28–3.59, $p=0.004$), phase angle $< 4.5^\circ$ (HR 1.76, 95% CI 1.07-2.90, $p=0.03$), FIGO stage \geq III A (HR 2.61, 95% CI: 1.53-4.45, $p<0.001$) and major postoperative complications (HR 2.82, 95% CI: 1.80-4.41, $p<0.001$) were indicators of shorter overall survival.

Conclusion: In addition to ECOG status and tumor stage, the preoperative nutritional status, including BMI and phase angle, is an essential indicator of severe postoperative complications in complex gynecologic cancer operations. Hypoalbuminemia and a low phase angle are important predictors of reduced overall survival.

1. Hintergrund

1.1 Gynäkologische Malignome

Malignome der Brust und des Genitaltrakts machten im Jahr 2018 laut Krebsregister des Robert Koch Instituts rund 40% der Krebserkrankungen¹ der Frau aus [1]. Zu den Malignomen des weiblichen Genitaltrakts zählen die Tumore an Vulva, Vagina, Zervix, Uterus, den Tuben sowie den Ovarien. Im Jahr 2018 wurde bei mehr als 26 000 Frauen in Deutschland ein Tumor des Genitaltrakts diagnostiziert und mehr als 10 700 Frauen sind im gleichen Jahr daran verstorben [1].

Je nach Malignom unterscheidet sich, ob die Erkrankung eher früh oder spät diagnostiziert wird, was durch eine unterschiedliche Symptomatik sowie die Verfügbarkeit von Screening-Tests bedingt ist [1]. In Abhängigkeit von Entität und Stadium besteht die multimodale Behandlung aus Bestrahlung und / oder medikamentöser Therapie (Immuntherapie oder Chemotherapie) sowie einer Operation [2-6].

1.1.1 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom ist eine relativ seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 3 270 Neuerkrankungen im Jahr 2018. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 73 Jahre [1]. Mögliche Krankheitszeichen sind Juckreiz, Blutungen, Schmerzen und Hautveränderungen der Vulva [7]. Ein gezieltes Vorsorgeverfahren gibt es nicht [1]. Die Therapie sollte interdisziplinär unter Berücksichtigung von Risikofaktoren der Patientin und möglichen Langzeitfolgen getroffen werden. In frühen Stadien erfolgen in der Regel operative Verfahren wie die weite, lokale Exzision oder die radikale Vulvektomie sowie je nach Infiltrationstiefe ein Lymphknotenstaging oder eine Lymphonodektomie.

In fortgeschrittenen Stadien (ab FIGO IV A) wird hingegen häufig eine Radiochemotherapie durchgeführt, an die sich nach individueller Risikoabwägung eine Operation anschließen kann [2]. Das Vulvakarzinom hat aktuell eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 73% [1].

1.1.2 Vaginalkarzinom

Das Vaginalkarzinom ist ein seltener maligner Tumor mit einer Inzidenz von circa 500 jährlichen Neuerkrankungen. 50% der Erkrankungen treten ab dem 70. Lebensjahr auf [1]. Vaginale Blutungen, fleischwasserfarbener Ausfluss oder Dysurie können mögliche Symptome darstellen [8]. In frühen Stadien erfolgen operative Verfahren wie die

¹ Nicht melanotischer Hautkrebs ausgeschlossen

lokale Exzision oder eine partielle beziehungsweise komplette Kolpektomie, gegebenenfalls gefolgt von einer radikalen Hysterektomie. Ab FIGO-Stadium II, oder sofern eine vollständige operative Tumorentfernung unwahrscheinlich scheint, erfolgt eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie. In Stadium IV sind nach individueller Entscheidung exenterative Verfahren möglich. Abhängig von der Infiltrationstiefe wird eine Lymphknotendiagnostik und -therapie empfohlen [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 63% in Stadium I und 24% in Stadium IV [9].

1.1.3 Zervixkarzinom

Nach dem Mammakarzinom steht das Zervixkarzinom weltweit an Platz zwei der gynäkologischen Karzinome der Frau. Durch den Einsatz von Früherkennungsmaßnahmen ist die Inzidenz in Deutschland deutlich gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre und die Inzidenz lag im Jahr 2018 bei 4 320 Neuerkrankungen [1]. Blutiger Fluor, irreguläre vaginale Blutungen oder Kohabitationsblutungen können mögliche Symptome der Erkrankung sein [10]. Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt abhängig von der FIGO-Klassifikation sehr individuell unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie beispielsweise einem bestehenden Kinderwunsch und dem Allgemeinzustand. In früheren Stadien wird meist eine primäre Operation bestehend aus Hysterektomie sowie gegebenenfalls Adnektomie und Lymphonodektomie durchgeführt. In sehr frühen Stadien besteht die Möglichkeit einer fertilitätserhaltenden Konisation oder Trachelektomie. Ab FIGO-Stadium II B wird meist eine simultane Radiochemotherapie angewendet. Im metastasierten Stadium wird eine simultane Radiochemotherapie mit kombinierter Antikörpertherapie empfohlen [4]. Aktuell liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei einem invasiven Zervixkarzinom bei 65% [1].

1.1.4 Endometriumkarzinom

In Deutschland gehört das Endometriumkarzinom zu den häufigsten Malignomen der Frau und stellt den häufigsten Tumor der weiblichen Genitalorgane dar. Im Jahr 2018 wurden 10 860 Neuerkrankungen erfasst. Das Malignom wird am meisten zwischen dem 70. und 84. Lebensjahr diagnostiziert und das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre [1]. Ein charakteristisches Symptom ist die atypische vaginale Blutung, welche häufig bereits im Frühstadium auftritt [11]. Die operative Therapie umfasst eine Hysterektomie sowie abhängig vom Tumorstadium die beidseitige Adnexextirpation mit pelviner und infrarenal-paraaortaler Lymphonodektomie. Bei bestehendem Kinderwunsch kann gegebenenfalls eine konservative Maßnahme zum Einsatz kommen.

Über die Anwendung einer adjuvanten Strahlen- und / oder Chemotherapie, wird risiko- und stadienadaptiert entschieden [5]. Da das Endometriumkarzinom häufig frühzeitig diagnostiziert wird, hat es eine gute Prognose mit einem relativen 5-Jahres Überleben von derzeit etwa 78% [1].

1.1.5 Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom umfasst eine heterogene Gruppe bösartiger Tumore, die von den Ovarien, Tuben oder dem Peritoneum ausgehen [12]. Das Karzinom tritt als zweithäufigster maligner Genitaltumor der Frau auf, mit einer Inzidenz von 7 300 Neuerkrankungen im Jahr 2018. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre, jedoch erhöht sich die Anzahl an Neuerkrankungen bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich. Aufgrund der fehlenden Frühsymptome wird Eierstockkrebs häufig in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und hat daher eine schlechtere Prognose mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von derzeit 42% [1]. Die operative Therapie wird sowohl bei frühem FIGO-Stadium (I – II A) als auch bei spätem Stadium (II B - IV) empfohlen. Angestrebt wird die vollständige Tumorresektion, welche mit einer besseren Prognose einhergeht. Die radikale chirurgische Exzision besteht in der Regel aus einer beidseitigen Adnektomie, einer Hysterektomie, einer Omentektomie, je nach Tumor-Typ aus einer Appendektomie sowie einer pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie. In späten Stadien sind abhängig von der Tumorausdehnung zusätzliche operative Schritte erforderlich. Bis auf Stadium I A, Grad 1 erfolgt vorwiegend eine adjuvante Chemotherapie. Bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III B - IV) oder bei Nachweis einer BRCA-Mutation wird zudem eine Erhaltungstherapie mit Immuntherapeutika empfohlen [6].

Zusammenfassend stellt die operative Resektion eine zentrale therapeutische Maßnahme bei gynäkologischen Tumoren dar. Gynäko-onkologische Operationen sind oft komplex und umfassen verschiedene multiviszerale chirurgische Eingriffe, die mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden sein können [13]. Patientinnen sind bei Diagnosestellung häufig älter als 65 Jahre [1] und weisen demnach ein erhöhtes Risiko für Sarkopenie [14], Mangelernährung [15] und weitere Komorbiditäten auf, die das postoperative Ergebnis negativ beeinflussen können [16,17].

1.2 Sarkopenie

Der Terminus „Sarkopenie“ stammt aus dem Griechischen und steht für „sarx“ = Fleisch und „penia“ = Verlust [18] und wurde erstmals in 1989 von Irwin Rosenberg vorgestellt [19].

Die European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP 2) definiert Sarkopenie als eine akute oder chronische Muskelerkrankung, deren Hauptmerkmal eine eingeschränkte Muskelkraft bei gleichzeitig geringer Muskelquantität und -qualität ist [20]. Studien zufolge beträgt die globale Prävalenz bei Personen, die 60 Jahre und älter sind, zwischen 10 und 27% und variiert je nach Studienpopulation sowie verwendeter Methodik [21]. Sarkopenie hat einen bidirektionalen Zusammenhang mit Alter und Komorbidität. Nach dem 50. Lebensjahr nimmt die Muskelmasse jährlich um circa ein bis zwei % ab [14]. Die Ursachen für einen übermäßigen Verlust von Kraft und Muskelmasse sind multifaktoriell [22]. Als Hauptfaktoren gelten die genetische Disposition [23,24], der Ernährungsstatus einschließlich Protein- sowie Energieaufnahme [25,26], der Vitamin-D-Status [27] und die körperliche Aktivität [28,29]. Weitere Einflüsse sind hormonelle Veränderungen, wie der Rückgang von Serumtestosteron und Wachstumshormon [30,31], Insulinresistenz [32], Arteriosklerose [33] sowie erhöhte entzündliche Zytokine [34]. Bei Krebskranken entwickelt sich Sarkopenie vor allem durch einen hyperkatabolen Zustand, verursacht durch die systemische Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion [35]. Die Muskelerkrankung führt bei Betroffenen häufig zu negativen gesundheitlichen Folgen [22]. Da die Skelettmuskulatur ein wichtiger Regulator von Stoffwechsel- und Entzündungsvorgängen ist [36], kann Sarkopenie zusätzlich zu einem Verlust der metabolischen und inflammatorischen Regulation sowie zur Förderung eines generalisierten Entzündungszustandes beitragen [35].

Tumorpatienten und Tumorpatientinnen mit Sarkopenie weisen eine schlechtere Toleranz gegenüber Therapien, mit einer höheren Inzidenz von Komplikationen wie Chemotherapie-toxizität und perioperativen Problemen, sowie ein reduziertes Gesamtüberleben auf [16,37,38].

1.3 Mangelernährung

Die American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) beschreibt Mangelernährung als einen akuten, subakuten oder chronischen Ernährungszustand, bei dem eine Kombination unterschiedlichen Grades von Über- oder Unterernährung mit oder ohne Entzündungsaktivität zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung und zu abnehmenden körperlichen Funktionen führt [39]. Zu den Risikogruppen zählen geriatrische und onkologische Patienten und Patientinnen sowie Personen mit einer Erkrankung des Verdauungstraktes [15]. Nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) liegt bei Tumorkranken eine „chronische krankheitsspezifische Mangelernährung“ (C-DRM) mit chronischer Inflammation vor [40]. Die multifaktorielle Genese ist besonders durch den Tumormetabolismus, dessen freigesetzte, proinflammatorische Zytokine sowie die onkologische Therapie geprägt [41]. Die Prävalenz der Tumor-assoziierten Malnutrition liegt weltweit zwischen 20 bis 70%, je nach Tumor, Stadium und Alter [42]. Mangelernährung kann den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und eine direkte Todesursache sein [43]. Bei mangelernährten onkologischen Patienten und Patientinnen kommt es, ebenso wie für die Sarkopenie beschrieben, häufiger zu Chemotherapie induzierter Toxizität und einem verkürzten Gesamtüberleben [44,45]. Mangelernährung ist ein häufiges Problem bei gynäkologischen Krebspatientinnen [46], insbesondere beim Ovarialkarzinom [47]. Dennoch haben die Evaluierung des Ernährungsstatus und Ernährungsinterventionen noch keinen festen Platz in der klinischen Routine.

1.4 Ziel

Für gynäkologische Krebspatientinnen ist es besonders wichtig, das Risiko postoperativer Komplikationen abschätzen zu können. Jede Verzögerung einer Chemotherapie wirkt sich potentiell negativ auf das Therapieergebnis aus [48].

Vorausgehende Studien haben gezeigt, dass Mangelernährung und Sarkopenie häufig bei gynäkologischen Krebspatientinnen vorkommen und mit schlechten onkologischen Ergebnissen korrelieren [49-52]. Dennoch wurden diese Studien meist retrospektiv durchgeführt und haben unterschiedliche Definitionen und Messungen verwendet. Daher war das Ziel Sarkopenie und Mangelernährung mehrdimensional und mit klinisch einfach durchführbaren Tests zu erfassen und die Auswirkungen der einzelnen Faktoren auf schwere postoperative Komplikationen und das Gesamtüberleben zu untersuchen. Die Identifizierung prognostischer Faktoren ist für die Optimierung des klinischen Managements bei gynäkologischen Tumorpatientinnen von entscheidender Bedeutung.

2. Methodik

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in englischer Sprache veröffentlicht in:

Jalid Sehouli, Kristina Mueller, Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Woopen, Julia Rasch, Jacek P. Grabowski, Eva Prinz-Theissing, Melisa Guelhan Inci. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021 Apr;12 (2):393-402. [53]

2.1 Studienkollektiv und Studiendesign

Die präsentierten Daten wurden im Rahmen einer prospektiven, klinischen Kohortenstudie (der RISC-Gyn-Studie von Inci et al. [54]) an Patientinnen erhoben, die sich in der Charité - Universitätsmedizin Berlin einer elektiven, gynäkologischen Krebsoperation unterzogen haben. Von Oktober 2015 bis Januar 2017 wurden 237 volljährige Frauen in die Studie eingeschlossen, welche eine gynäkologische, maligne Tumorerkrankung des Genitaltrakts aufwiesen und bei denen eine Operationsdauer von mehr als 60 Minuten erwartet wurde. Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Charité eingeholt.

Im Rahme der RISC-Gyn Studie [54] wurden verschiedene Variablen gesammelt, um den körperlichen, psychologischen und kognitiven Status jeder Frau zu bewerten. Während des prospektiven Screenings wurde eine detaillierte Anamnese, präoperative Blutwerte,

der ECOG- sowie Ernährungsstatus und Parameter der Lebensqualität erfasst sowie geriatrische Assessments durchgeführt [54].

Die Operation erfolgte durch qualifizierte gynäkologische Onkologen sowie Onkologinnen und chirurgische Komplikationen wurden anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation kategorisiert [55].

Die Clavien-Dindo-Klassifikation stuft Komplikationen nach ihrer erforderlichen Therapie ein und besteht aus sieben Graden. Darüber hinaus wurden die Patientinnen nach dem Schweregrad ihrer postoperativen Komplikationen in zwei Gruppen eingeteilt [niedrigere (Clavien-Dindo 0 – III a) vs. höhergradige Komplikationen (Clavien-Dindo III b – V)], um festzustellen, ob signifikante Unterschiede in einigen Eigenschaften auszumachen sind. In der statistischen Analyse wurden nur schwere Komplikationen mit Grad III b oder höher berücksichtigt [53].

Das Assessment wurde ein bis drei Tage präoperativ mit einer Dauer von circa 90 Minuten pro Patientin von medizinisch geschultem Personal durchgeführt. Jede Patientin wurde täglich nach der Operation visitiert und postoperative Komplikationen wurden innerhalb der ersten 30 Tage erfasst. Ein Follow-up für die Mortalität erfolgte bis September 2020 [53].

2.2 Beurteilung des Ernährungsstatus

Präoperativ erhobene Ernährungsparameter umfassten Albumin, BMI und ob ein Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten drei Monaten vorlag [53]. Das NRS 2002 wurde verwendet, um Frauen mit einem hohen Risiko einer Mangelernährung zu identifizieren. Im NRS 2002 sind eine Gewichtsanamnese, die Frage nach verminderter Nahrungsaufnahme, die Frage nach Schweregrad der Erkrankung sowie nach dem Alter (\geq bzw. $<$ 70 Jahre) enthalten. Patientinnen mit drei oder mehr Punkten in einem maximalen Score von sieben wurden mit einem deutlichen Risiko für Mangelernährung bewertet [56]. Darüber hinaus erfolgte die bioelektrische Impedanzanalyse, womit die Bestimmung des Phasenwinkels alpha, des ECM/BCM Index sowie von Fett- und Muskelmasse erfolgte [53].

Das Funktionsprinzip der BIA gründet auf der Messung des Körperwiderstandes gegen einen schwachen Wechselstrom, wodurch Körperfett, extrazelluläre Masse und Körperzellmasse bestimmt werden können [57].

Der Gesamtwiderstand wird als Impedanz bezeichnet. Impedanz vereinigt wiederum Resistenz (R), den Wirkwiderstand, der hauptsächlich extrazelluläres Wasser darstellt, und Reaktanz (XC), den kapazitiven Widerstand, welcher von Zellmembranen erzeugt wird [57]. Das Verhältnis zwischen der Resistenz und der Reaktanz wird durch den Phasenwinkel alpha angegeben. Intakte Zellsysteme bilden einen hohen kapazitiven Widerstand. Hohe XC-Werte weisen demnach auf einen gesunden Zustand der Zellen und einen gesunden Ernährungszustand hin [57]. Der Phasenwinkel alpha zeigt die Stoffwechselaktivität des untersuchten Körpers an, welche mit dem Trainings- und Ernährungszustand korreliert. Für Frauen wird ein Wert von $\geq 5.0^\circ$ als ausreichend angesehen [57,58]. Der ECM/BCM Index dient ebenfalls zur Bewertung des Ernährungszustandes. Bei wohl ernährten, gesunden Individuen ist die Körperzellmasse größer als die extrazelluläre Masse und der Index ist kleiner als eins [57]. Die bioelektrische Impedanzanalyse wurde in einem standardisierten Verfahren unter Verwendung von BIACORPUS RX 4004M (Medical HealthCare, Karlsruhe Deutschland) durchgeführt [53].

2.3 Beurteilung des Muskelstatus

Für die Diagnostik der Sarkopenie erfolgte eine Untersuchung von Kraft, Funktionalität und Muskelmasse. Um diese Parameter zu identifizieren, wurde die Handkraftkraft geprüft, der Timed „Up and Go“-Test durchgeführt und ein Skelettmuskel-Index berechnet [53]. Die Messung der Handkraft wurde mit dem Saehan Handdynamometer SH5001 ausgeführt. Die Messungen erfolgten mit der linken und rechten Hand in standardisierter Position jeweils dreimal. Da die Handkraft-Werte altersabhängig sind [59], wurden altersabhängige Cut-offs festgelegt und der höchste Wert der stärkeren Hand verwendet. Beim Timed „Up and Go“-Test wird die Zeit in Sekunden dokumentiert, in der die Patientin so schnell wie möglich von einem Stuhl aufsteht, zu einem drei Meter entfernten Punkt läuft, sich dreht, zurück läuft und sich wieder setzt [60].

Um den Skelettmuskel-Index zu ermitteln, erfolgte eine Berechnung der Skelettmuskelmasse (SMM) nach der Formel von Janssen et al. [61], welche einen Parameter aus der BIA enthält:

$$\text{SMM (kg)} = \left(\frac{(\text{Größe}^2)}{(\text{BIA-Resistenz} \times 0.401)} \right) + [\text{Geschlecht} \times 3.825] \\ + [\text{Alter} \times -0.071] + 5.102$$

Höhe in Zentimeter; Widerstand in Ohm; Geschlecht: Frauen = 0; Alter in Jahren

Schließlich wurde der Skelettmuskel-Index berechnet: $SMM / \text{Körpergewicht} \times 100$, indem die Muskelmasse als prozentualer Anteil des Körpergewichts berechnet wird, wie erstmalig vorgestellt durch Janssen et al. [53,61].

2.4 Statistische Analyse

Um Vergleiche zwischen Gruppen zu analysieren, wurde der Chi-Test für normale Variablen, der exact Fisher-Test für dichotome Variablen, der Kendall-Tau b für ordinale Variablen und der Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. Die Vorhersagegenauigkeit kontinuierlicher Variablen wurde durch die Durchführung von Receiver-Operator-Characteristics-Kurvenanalysen evaluiert, um Frauen mit schweren Komplikationen von denen ohne zu unterscheiden und um Cut-offs zu definieren. Mittels logistischer Regressionsanalyse konnten Odds Ratios mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall ermittelt werden. Zudem erfolgte eine multivariable logistische Regressionsanalyse [53].

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurden die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test verwendet. Durch die Anwendung der multivariablen Cox-Regression konnten unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben, dargestellt als Hazard Ratios mit entsprechenden 95%-KI, ermittelt werden [53].

Fälle mit fehlenden Daten (< 5%) wurden aus den multivariablen Analysen ausgeschlossen. Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics 25 verwendet, eine statistische Signifikanz wurde erhalten, wenn sich p als kleiner 0.05 darstellte [53].

3. Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in:

Jalid Sehouli, Kristina Mueller, Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Woopen, Julia Rasch, Jacek P. Grabowski, Eva Prinz-Theissing, Melisa Guelhan Inci. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021 Apr; 12 (2):393-402. [53]

Ursprünglich wurden 237 Patientinnen in unsere Studie aufgenommen. Die endgültige Kohorte bestand aus 226 Patientinnen, da 11 Frauen nachträglich ausgeschlossen wurden. Ein Ausschluss erfolgte entweder aufgrund einer postoperativ bestätigten benignen Tumorentität oder einer Operationsdauer von unter einer Stunde [53].

3.1 Patientinnen-Charakteristika und klinische Merkmale

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 59 Jahre mit einer Spanne von 18 bis 87 Jahren [53]. Das Ovarialkarzinom war mit 160 (71%) Fällen die häufigste Entität [53]. 35 (15%) Frauen litten an einem Endometriumkarzinom, 22 (10%) Patientinnen hatten ein Zervixkarzinom und bei 9 (4%) Patientinnen lag ein Tumor an Vulva oder Vagina vor [53]. 146 (67%) Patientinnen hatten FIGO Stadium III A - IV A [53]. Nur 10 (4%) Frauen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie [53]. Bei 97 (43%) Patientinnen wurde gemäß eines Scores ≥ 3 des Nutritional Risk Screenings 2002 ein schweres Risiko einer Mangelernährung festgestellt [53]. 24 (11%) Frauen gaben innerhalb der letzten drei Monate einen Gewichtsverlust von $> 10\%$ an und 23 (10%) hatten einen BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ [53]. Eine Hypalbuminämie mit weniger als 35.6 g/L wurde bei 26 (12%) Patientinnen nachgewiesen und 56 (26%) hatten einen Phasenwinkel $\alpha < 4.75^\circ$ [53]. 68 (32%) gynäkologische Krebspatientinnen wiesen gemäß einem Skelettmuskel-Index $< 27\%$ eine Sarkopenie auf [53]. In 47 (21%) Fällen wurde eine eingeschränkte altersabhängige Handkraft festgestellt (≥ 75 Jahre: $< 15.5 \text{ kg}$, 50-74 Jahre: $< 22.25 \text{ kg}$, < 50 Jahre: $< 22.5 \text{ kg}$). 55 (25%) Frauen zeigten nach einem Timep „Up and Go“-Test > 9.5 Sekunden eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit [53]. Die Patientinnen-Charakteristika, einschließlich Ernährungs- und Muskelstatus, sind in Tabelle 1 dargestellt.

40 (18%) Patientinnen entwickelten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage schwere Komplikationen und 9 (4%) dieser Frauen verstarben in dieser Zeit [53]. Patientinnen mit schweren postoperativen Komplikationen hatten signifikant niedrigere präoperative Albumin-Werte und ein höheres mittleres Körpergewicht, wie auch höhere BMI-Werte als Frauen mit weniger schweren Komplikationen [53]. Darüber hinaus wiesen sie

deutlich niedrigere Phasenwinkel, einen niedrigeren Skelettmuskel-Index, eine größere Fettmasse sowie höhere ECM/BCM Index-Werte auf [53]. Außerdem waren ECOG-Status und ASA-Score ebenfalls auffällig höher als bei Patientinnen mit milderer Komplikationen [53] (Tabelle 1).

Die folgende Tabelle wurde in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Sehouli et al. [53]:

Tabelle 1: Patientinnen-Charakteristika im Verhältnis zu postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

Charakteristikum	Total n = 226 (Streuung oder %)	CDC 0-III a n = 186 (Streuung oder %)	CDC III b-V n = 40 (Streuung oder %)	p-Wert
Alter (Jahre)	59* (18-87)	59* (18-86)	63* (31-87)	0.26
Alter > 70 Jahre	58 (26)	45 (24)	13 (33)	0.32
Gewicht (kg)	70* (44-160)	68*	81*	<0.001
ECOG-Status > 1	19 (8)	9 (5)	10 (25)	<0.001
Aszites	72 (32)	55 (31)	17 (43)	0.02
Pleuraerguss	25 (11)	18 (10)	7 (18)	0.08
FIGO-Stadium				0.03
FIGO I-II B	72 (33)	65 (37)	7 (18)	
FIGO III A-IV A	146 (67)	113 (64)	33 (83)	
Entitäten				0.31
Ovarien, Tuben, Peritoneum	160 (71)	126 (68)	29 (73)	
Endometrium	35 (15)	30 (16)	5 (13)	
Zervix	22 (10)	16 (9)	6 (10)	
Vulva, Vagina	9 (4)	9 (5)	0 (0)	
Ernährungsstatus / funktionelle Parameter				
BMI (kg/m ²)	25* (18-55)	25* (18 – 55)	29* (21 – 46)	<0.001
Untergewicht (< 20 kg/m ²)	23 (10)	23 (12)	0 (0)	
Normalgewicht (20 – 24.9 kg/m ²)	83 (37)	77 (41)	6 (15)	
Übergewicht (25 ≤ 30 kg/m ²)	60 (27)	44 (24)	16 (40)	
Adipositas (> 30 kg/m ²)	60 (27)	42 (23)	18 (45)	
Phasenwinkel alpha < 4.75°	56 (26)	38 (2)	18 (49)	0.002
ECM/BCM Index > 1.35	27 (13)	16 (9)	11 (31)	0.001
NRS 2002 ≥ 3	97 (43)	76 (41)	21 (53)	0.22
Gewichtsverlust >10% in 3 Monaten	24 (11)	20 (11)	4 (10)	1.00
Albumin < 35.6 g/L	26 (12)	16 (9)	10 (25)	0.01
Körperfett > 27.5 kg	70 (33)	47 (26)	23 (62)	<0.001
Muskelmasse < 21.8 kg	126 (58)	113 (63)	13 (35)	0.003
Skelettmuskel-Index < 27%	68 (32)	49 (27)	19 (51)	0.006
Niedrige Handkraft	47 (21)	32 (17)	15 (38)	0.009
Timed "Up and Go"-Test > 9.5 s	55 (25)	36 (20)	19 (50)	<0.001

CDC, Clavien-Dindo Classification; BMI, Body-Mass-Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002, ECM/BCM Index, extracellular mass to body cell mass Index. *Repräsentiert den Median

3.2 Univariable Analyse bezogen auf postoperative Komplikationen

Hypalbuminämie (≤ 35.6 g/L) war ein signifikanter Indikator für schwere postoperative Komplikationen (OR 5.28, 95%-KI: 1.85-15.08, $p=0.002$) [53]. Ein Phasenwinkel $< 4.75^\circ$ war deutlich mit postoperativen Komplikationen assoziiert (OR 3.52, 95%-KI: 1.68-7.35, $p=0.001$) und der ECM/BCM Index > 1.35 zeigte sich ebenfalls als signifikant (OR 4.46, 95%-KI: 1.86-10.69, $p=0.001$) [53]. Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) erwies sich auch als ein prädiktiver Faktor für postoperative Komplikationen (OR 6.59, 95%-KI: 2.64-16.44, $p<0.001$) [53]. Ebenso waren die Fettmasse > 27.5 kg (OR 7.63, 95%-KI: 2.72-21.44, $p<0.001$) und Muskelmasse < 21.8 kg (OR 3.16, 95%-KI: 1.51-6.63, $p=0.002$) signifikante Parameter, um postoperative Komplikationen vorauszusagen [53]. Bei einem Cut-off-Wert von $< 27\%$ zeigte sich der Skelettmuskel-Index als ebenfalls prädiktiv (OR 2.80, 95%-KI: 1.36-5.77, $p=0.005$) für schwere postoperative Komplikationen [53]. Geringe altersabhängige Handkraft hatte ebenso signifikanten Einfluss (OR 2.85, 95%-KI: 1.35-6.00, $p=0.006$) und der Timed "Up and Go"-Test > 9.5 Sekunden war auch mit schweren postoperativen Komplikationen (OR 8.18, 95%-KI: 2.58-25.93, $p<0.001$) assoziiert [53]. Die univariable Analyse von Sarkopenie und dem Ernährungsstatus bezogen auf postoperative Komplikationen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die folgende Tabelle wurde in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Sehouli et al. [53]:

Tabelle 2: Analyse von präoperativ erhobenen Variablen bezogen auf schwere postoperative Komplikationen Clavien-Dindo ≥ 3 b

Variable	Univariable Analyse	p-Wert	Multivariable Analyse*	p-Wert
	Unadjusted OR (95%-KI)		Adjusted OR (95%-KI)	
Alter ≥ 70 Jahre	1.54 (0.73-3.31)	0.27		
ECOG-Status > 1	10.81 (3.62-32.26)	<0.001	4.56 (1.46-14.28)	0.009
FIGO \geq III A	2.71 (1.14-6.48)	0.03	3.65 (1.36-9.76)	0.01
BMI ≥ 25 kg/m ²	6.59 (2.64-16.44)	<0.001	8.22 (3.01-22.48)	<0.001
Phasenwinkel alpha $< 4.75^\circ$	3.52 (1.68- 7.35)	0.001	3.95 (1.71-9.10)	0.001
NRS 2002 ≥ 3	1.60 (0.81-3.18)	0.89		
Gewichtsverlust $> 10\%$ in 3 Monaten	0.92 (0.30-2.86)	0.90		
Albumin ≤ 35.6 g/L	5.28 (1.85-15.08)	0.002		
ECM/BCM Index > 1.35	4.46 (1.86-10.69)	0.001		
Körperfett > 27.5 kg	7.63 (2.72- 21.44)	<0.001		
Niedrige Handkraft	2.85 (1.35-6.00)	0.006		
Timed „Up and Go“ Test > 9.5 s	8.18 (2.58-25.93)	<0.001		
Muskelmasse > 21.8 kg	3.16 (1.51-6.63)	0.002		
Skelettmuskel-Index $< 27\%$	2.80 (1.36-5.77)	0.005		

OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; BMI, Body-Mass-Index; NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002; ECM/BCM Index, extracellular mass to body cell mass Index.

* Multivariable logistische Regression

3.3 Multivariable Analyse bezogen auf postoperative Komplikationen

In einer schrittweisen logistischen Regression, welche FIGO-Stadium, BMI, ECOG-Status, ASA-Score, Charlson Comorbidity Index, Nutritional Risk Screening 2002, Gewichtsverlust, Albumin, Phasenwinkel alpha, Fettmasse, Muskelmasse, Skelettmuskel-Index, Timed „Up and Go“-Test und Handkraft beinhaltete, stellten sich ein BMI > 25 kg/m² (OR 8.22, 95%-KI: 3.01-22.48, $p<0.001$) sowie ECOG Status > 1 (OR 4.56, 95%-KI: 1.46-14.28, $p=0.009$) als signifikante Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen dar [53]. Darüber hinaus wurden schwere Komplikationen durch einen Phasenwinkel $< 4.75^\circ$ (OR 3.95, 95%-KI: 1.71 – 9.10, $p=0.001$) und ein FIGO Stadium \geq III A (OR 3.65 95%-KI: 1.36 – 9.76, $p=0.01$) vorhergesagt [53]. Die signifikanten Ergebnisse der multivariablen Analyse sind in Tabelle 2 dargestellt.

3.4 Ernährungs- und Muskelstatus und das Gesamtüberleben

Innerhalb von 59 Monaten starben 108 (48%) Patientinnen. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 37.6 Monate (Spanne: 0 bis 59 Monate) und das mediane Gesamtüberleben betrug 49.1 Monate [53].

Bei Patientinnen mit Albumin kleiner als 35.5 g/L betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 9.7 Monate, während bei Frauen mit höheren Albumin-Werten die mediane Überlebenszeit 53.5 Monate betrug ($p < 0.001$) [53]. Patientinnen mit einem Phasenwinkel kleiner als 4.5° hatten ein medianes Gesamtüberleben von 9.7 Monaten und solche mit einem höheren Winkel von 53.5 Monaten ($p < 0.001$) [53]. Frauen mit einem ECM/BCM Index von mehr als 1.3 zeigten eine signifikant verringerte mediane Überlebenszeit von 18.6 Monaten im Vergleich zu 52.9 Monaten bei Frauen mit einem kleineren Index ($p < 0.001$) [53]. Darüber hinaus zeigten Frauen mit einem Timed „Up and Go“-Test von mehr als 11 Sekunden ein reduziertes medianes Überleben von 20.5 Monaten im Vergleich zu 52.9 Monaten bei schnellerer Ganggeschwindigkeit ($p = 0.02$) [53]. Übergewicht und Untergewicht, gemessen am BMI, waren für ein kürzeres Überleben statistisch nicht signifikant ($p = 0.98$) [53]. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Hazard ratios mit entsprechendem 95%-KI sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die folgende Tabelle wurde in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Sehouli et al. [53]:

Tabelle 3: Präoperative Variablen im Verhältnis zum Gesamtüberleben in Monaten

Variable	Medianes Überleben	p-Wert
Alter ≥ 65 Jahre	38.8 vs. 53.5	0.08
NRS 2002 ≥ 3	36.4 vs. 53.5	0.07
BMI ≥ 25 -30 kg/m ²	44.6 vs. 50.0	0.76
Gewichtsverlust $> 10\%$ in 3 Monaten	27.9 vs. 50.0	0.39
Albumin < 35.5 g/L	9.7 vs. 53.5	< 0.001
Phasenwinkel alpha $< 4.5^\circ$	9.7 vs. 53.5	< 0.001
ECM/BCM Index > 1.3	18.6 vs. 52.9	< 0.001
Fettmasse > 39 kg	19.2 vs. 50.0	0.20
Niedrige Handkraft	37.9 vs. 52.3	0.20
Timed „Up and Go“ Test > 11 s	20.5 vs. 52.9	0.02
Muskelmasse < 17 kg	37.9 vs. 50.0	0.35
Skelettmuskel-Index $\leq 24.5\%$	23.6 vs. 52.3	0.12

NRS 2002, Nutritional Risk Screening 2002; BMI, Body-Mass-Index; ECM/BCM Index, extracellular mass to body cell mass Index

Nach multivariabler Cox-Regression waren ECOG-Status > 1 (HR 2.51, 95%-KI: 1.25–5.03, p=0.01), Hypalbuminämie (HR 2.15, 95%-KI: 1.28–3.59, p=0.004), Phasenwinkel alpha < 4.5° (HR 1.76, 95%-KI 1.07-2.90, p=0.03) sowie FIGO-Stadium ≥ III A (HR 2.61, 95%-KI: 1.53-4.45, p<0.001) und schwere postoperative Komplikationen (HR 2.82, 95%-KI: 1.80-4.41, p<0.001) signifikante Parameter für ein kürzeres Gesamtüberleben [53]. Die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression sind in Tabelle 4 dargestellt. Die durchgeführten Kaplan-Meier-Kurven signifikanter Faktoren für ein kürzeres Gesamtüberleben sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Sehouli et al. [53]:

Tabelle 4: Analyse von präoperativ erhobenen Variablen bezogen auf das Gesamtüberleben

Variable	Univariabel	p-Wert	Multivariabel*	p-Wert
	Unadjusted HR (95%-KI)		Adjusted HR (95%-KI)	
Alter ≥ 65 Jahre	1.40 (0.95-2.04)	0.86		
CDC ≥ III b	3.78 (2.48-5.75)	<0.001	2.82 (1.80-4.41)	<0.001
ECOG-Status > 1	3.38 (1.78-6.41)	<0.001	2.51 (1.25-5.03)	0.01
FIGO-Stadium ≥ III A	3.39 (2.04-5.63)	<0.001	2.61 (1.53-4.45)	<0.001
Albumin < 35.5 g/L	2.80 (1.71-4.58)	<0.001	2.15 (1.28-3.59)	0.004
Phasenwinkel alpha < 4.5°	3.10 (1.96-4.90)	<0.001	1.76 (1.07-2.90)	0.03
NRS-2002 ≥ 3	1.42 (0.97-2.07)	0.07		
BMI ≥ 25-30 kg/m ²	1.11 (0.57-2.17)	0.76		
BMI > 30 kg/m ²	1.01 (0.51-2.01)	0.97		
Gewichtsverlust > 10% in 3 Monaten	1.30 (0.72-2.31)	0.39		
ECM/BCM-Index > 1.3	2.71 (1.74-4.24)	<0.001		
Fettmasse > 39 kg	1.45 (0.82-2.54)	0.20		
Niedrige Handkraft	1.30 (0.87-1.93)	0.20		
Timed "Up and Go" Test > 11 s	1.92 (1.09-3.37)	0.02		
Muskelmasse < 17 kg	1.36 (0.71-2.62)	0.35		
Skelettmuskel-Index ≤ 24.5 %	1.45 (0.90-2.32)	0.13		

KI, Konfidenzintervall; HR, hazard ratio; CDC, Clavien-Dindo Classification; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; BMI, Body-Mass-Index; ECM/BCM Index, extracellular mass to body cell mass index. * Multivariable Cox-Regression

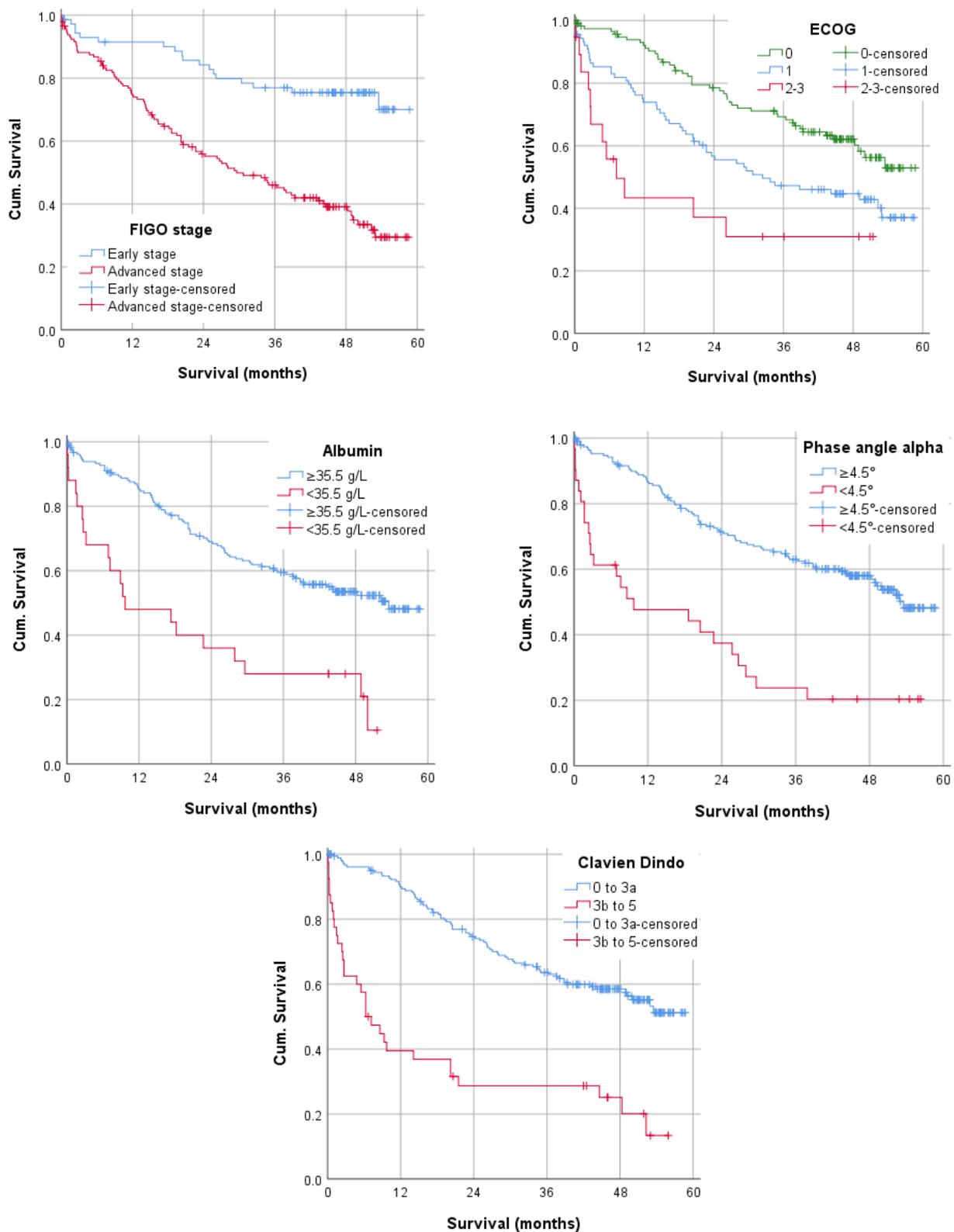


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für FIGO-Stadium, ECOG-Status, Albumin, Phasenwinkel alpha und postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo
 Sehoulı et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12(2):400. doi:10.1002/jcsm.12676 [53]

4. Diskussion

Nach wie vor sind gynäkologische Malignome in Abhängigkeit von Stadium und Entität mit einer niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate verbunden [1]. Meist ist eine komplexe operative Therapie indiziert, die unter Umständen mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden ist [13]. Die Identifizierung prognostischer Faktoren ist für die Optimierung des klinischen Managements von erheblicher Bedeutung.

In dieser Arbeit [53] wurde erstmalig in einer großen Kohorte von gynäkologischen Krebspatientinnen eine mehrdimensionale Analyse von Sarkopenie und Mangelernährung mit klinisch einfach durchführbaren Tests, einschließlich der bioelektrischen Impedanzanalyse, kombiniert.

Diese Untersuchung konnte belegen, dass der präoperativ erhobene BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ sowie der Phasenwinkel $\alpha < 4.75^\circ$ und der ECOG-Status > 1 signifikant mit schweren postoperativen Komplikationen innerhalb des ersten Monats nach der Operation assoziiert sind. Außerdem korrelieren ECOG-Status > 1 , Albumin $< 35.5 \text{ g/L}$, Phasenwinkel $< 4.5^\circ$ sowie FIGO-Stadium $\geq \text{III A}$ und schwere postoperative Komplikationen signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben [53].

43% der in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen wiesen nach einem Score von drei und mehr im Nutritional Risk Screening 2002 ein erhebliches Risiko für Mangelernährung auf [53].

Dass Mangelernährung unter gynäko-onkologischen Patientinnen häufig vorkommt, lässt sich in der Literatur bestätigen und variiert je nach Tumor, wobei die höchste Rate beim Ovarialkarzinom auftritt [47]. Den Ernährungsstatus mit herkömmlichen Kriterien wie einem niedrigem BMI oder Gewichtsverlust zu beurteilen, ist unzureichend und kann täuschen, da eine Ansammlung von Aszites das Körpergewicht erhöhen kann, während die Körperzellmasse tatsächlich abnimmt. Dies erklärt, warum die hier erhobenen Parameter wie ein Gewichtsverlust von mehr als 10%, das Nutritional Risk Screening 2002 ab einem Score von drei und ein BMI kleiner 20 kg/m^2 in dieser Studie nicht mit schweren postoperativen Komplikationen oder einem schlechten Gesamtüberleben korrelierten [53], da kachektische Patientinnen wahrscheinlich nur teilweise erkannt wurden.

Das multifaktorielle Syndrom Mangelernährung kann mit mehreren anthropometrischen Messungen und Serumproteinmarkern, einschließlich Albumin, beurteilt werden [62]. Albumin ist ein wichtiges Transport- und Bindungsprotein im menschlichen Körper [63]. Die

Ursachen für eine Hypalbuminämie bei Krebskranken werden als multifaktoriell beschrieben und sind bidirektional mit dem Ernährungsstatus als auch dem Erkrankungsstadium verbunden [64].

Zahlreiche veröffentlichte Studien belegen den prädiktiven Wert der Hypalbuminämie auf das Operationsergebnis bei gynäkologischen Tumropatientinnen [49,50,65].

Chirurgische Komplikationen wie Septikämie und Wundheilungsstörungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind mit einer präoperativen Serumalbumin-Konzentration ≤ 30 $\mu\text{g/L}$ assoziiert [66].

Dieser Arbeit zufolge war die Hypalbuminämie jedoch nicht prädiktiv für schwere postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen, erwies sich dagegen als signifikanter Faktor für ein schlechteres Gesamtüberleben [53]. In einer großen Metaanalyse an 3 884 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, in der die Autoren eine Hypalbuminämie als wichtigen Prädiktor für ein verkürztes Gesamtüberleben fanden, wurde dies bereits dargelegt [67]. Dies wurde auch für das Vulvakarzinom bestätigt [68]. Beim Endometriumkarzinom wurde eine Hypalbuminämie als Prädiktor für ein reduziertes krankheitsfreies sowie progressionsfreies Überleben identifiziert [69].

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass Übergewicht und Adipositas mit schweren postoperativen Komplikationen einhergehen [53]. Das mediane Körpergewicht sowie der mediane BMI von Frauen mit erheblichen Komplikationen sind in dieser Studie relativ hoch (81 kg, 29 kg/m^2) [53].

In der Forschung wurde bereits nachgewiesen, dass übergewichtige Ovarialkarzinom-Patientinnen eine höhere Inzidenz postoperativer Wundkomplikationen und einen längeren Krankenhausaufenthalt nach der Operation aufweisen [70]. Entsprechend einer retrospektiven Analyse von mehr als 500 Patientinnen mit Ovarialkarzinom weisen Patientinnen mit einem BMI ≥ 40 kg/m^2 eine erhöhte Rate postoperativer Komplikationen auf, entwickeln eine höhere postoperative 90-Tage-Mortalität und weisen häufiger einen ASA-Score ≥ 3 auf [71]. Adipositas korreliert beim Endometriumkarzinom mit höheren Raten chirurgischer Komplikationen wie Thrombophlebitis, Infektionen, Wundkomplikationen und längerem Klinikaufenthalt [72,73]. Erklärungen hierfür könnten sein, dass übermäßiges Unterhautfettgewebe aufgrund einer geringen regionalen Durchblutung sowie Sauerstoffkonzentration zu einer beeinträchtigten Heilung führen kann [74,75]. Zudem wurden längere Operationszeiten bei adipösen Personen festgestellt [75,76]. Eine längere Operationsdauer wurde wiederum als signifikanter Prädiktor für postoperative Wundinfektionen beschrieben [77]. Da die Prävalenz von Übergewicht weiter ansteigt [78], ist der BMI

ein wichtiger Faktor in der Risikostratifizierung vor aggressiven zytoreduktiven Operationen.

Darüber hinaus ist dieser Untersuchung zufolge ein Phasenwinkel kleiner als 4.75° prognostisch für schwere postoperative Komplikationen und ein Winkel kleiner als 4.5° prädiktiv für ein kürzeres Gesamtüberleben [53]. Niedrige Phasenwinkel deuten auf eine verminderte Zellintegrität hin, während höhere Phasenwinkel auf reichlich intakte Zellmembranen schließen. Dies korreliert mit dem Trainings- und Ernährungszustand der untersuchten Person [57]. Die Forschung zum prognostischen Wert von Phasenwinkel alpha bei onkologischen Erkrankungen ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Eine umfassende Metaanalyse, die 27 Forschungsartikel über den Wert der bioelektrischen Impedanzanalyse bei Tumorkranken umfasst, zeigt, dass der Phasenwinkel alpha mit dem Ernährungszustand und dem Überleben korreliert [79]. In einer Studie an 399 Krebskranken von Norman et al. wurde der Phasenwinkel als ein unabhängiger Prädiktor für einen beeinträchtigten Funktions- und Ernährungszustand beschrieben. Erstaunlicherweise war er ein besserer Indikator für die 6-Monats-Mortalität als das Erkrankungsstadium und eine diagnostizierte Mangelernährung (erhoben mit Subjective Global Assessment) [80]. Die erste prospektive Untersuchung, die Ovarialkarzinom-Patientinnen einschloss, wurde 2016 von Sehouli et al. durchgeführt, auch hier war ein Winkel kleiner als 4.5° mit einem schlechten Gesamtüberleben assoziiert [81]. Darüber hinaus wurde in einer weiteren prospektiven Studie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom der Phasenwinkel alpha als prognostischer Marker für perioperative Komplikationen und Resttumorerkrankungen nach zytoreduktiver Operation bestimmt [82].

Zudem wurde bereits dargelegt, dass der Phasenwinkel positiv mit Muskelmasse und Muskelkraft korreliert [83].

In vorausgehenden Studien in der chirurgischen Onkologie [16] und der gynäkologischen Onkologie [84,85] hat man die Sarkopenie bereits als einen Indikator für schlechtere Outcomes, insbesondere für ein verringertes Gesamtüberleben, ermittelt. Ob eine Sarkopenie vorliegt, wurde im Unterscheid zu dieser Studie meist mittels Computertomographie diagnostiziert.

Die in dieser Arbeit erhobenen Sarkopenie-Parameter waren nicht signifikant. Aktuell gibt es keine vergleichbaren Studien an gynäkologischen Krebspatientinnen, welche Sarkopenie mittels BIA und der Formel nach Janssen et al. ermittelt haben.

Der ECOG-Status jedoch war signifikant für die Vorhersage schwerer postoperativer Komplikationen und eines reduzierten Gesamtüberlebens. Der ECOG-Status bezieht sich auf die Fitness und Funktionsfähigkeit im täglichen Leben onkologischer Patienten sowie Patientinnen und kann als ergänzendes Instrument zur Beurteilung des funktionellen Gesundheitszustands der Personen verwendet werden [86].

4.1 Limitationen

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Die eingeschlossenen Patientinnen litten an verschiedenen Tumorentitäten. Der häufigste Tumor war das Ovarialkarzinom gefolgt von Endometrium-, Zervix- sowie Vulva- und Vaginalkarzinom. Außerdem befanden sich die Patientinnen in unterschiedlichen Krankheitsstadien (FIGO I bis FIGO IV A), was zu einer unterschiedlich ausgeprägten chirurgischen Radikalität geführt hat. Weitere Studien in den verschiedenen Untergruppen und Tumorstadien sind daher nötig, um die hier dargestellten Ergebnisse zu bestätigen.

Darüber hinaus wurde zwar eine minimale Operationsdauer auf 60 Minuten, jedoch keine Höchstdauer festgelegt, wodurch die Patientinnen einem unterschiedlichen Risiko für Infektionen oder andere postoperative Komplikationen ausgesetzt waren. Dennoch konnte eine heterogene, aber vergleichbare Kohorte gebildet werden, was ermöglicht, die Ergebnisse auf ein breiteres klinisches Umfeld anzuwenden.

Die bioelektrische Impedanzanalyse berechnet die Körperzusammensetzung indirekt mit einer Gleichung [57], was eine mögliche Fehlerquelle darstellt. Der Phasenwinkel alpha ist jedoch ein Rohwert und unabhängig von Berechnungen, was ihn zu einem zuverlässigen und vielversprechenden Parameter macht.

4.2 Fazit und Ausblick

Die optimale Versorgung von gynäkologischen Krebspatientinnen stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Fortschritte in der Versorgungsforschung sind weiter notwendig, um diesen Patientinnen die bestmögliche Therapie zu bieten. Als Schritt in diese Richtung gelang es zu untermauern, dass der präoperative Ernährungszustand, einschließlich BMI und Phasenwinkel, ein wichtiger Indikator für schwere postoperative Komplikationen ist. Darüber hinaus haben sich ein reduzierter Albumin-Wert und ein niedriger Phasenwinkel als wesentliche Prädiktoren für ein verkürztes Gesamtüberleben erwiesen. Dies zeigt die Notwendigkeit, ein systematisches Ernährungsscreening, welches Albumin, eine BIA und den BMI beinhaltet, in die präoperative Risikostratifizierung zu integrieren, um Hochrisiko-Patientinnen effektiv zu erfassen. Weiterhin sollte untersucht werden, wie eine präoperative Optimierung der hier ermittelten Faktoren möglich ist und ob postoperative Komplikationen hierdurch reduziert werden können.

Laut Richtlinien der ERAS Gesellschaft, die zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert wurden, ist bei gynäko-onkologischen Patientinnen noch unzureichend bewiesen, ob sich die postoperativen Outcomes durch eine Optimierung des präoperativen Ernährungs- und Funktionszustandes verbessern lassen [87]. Dem Review-Artikel zu Ernährungsinterventionen bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen von Obermair et al. zufolge, kann eine frühe präoperative, enterale Ernährungsintervention den Krankenhausaufenthalt verkürzen und postoperative Komplikationen vorbeugen [88]. Aktuell läuft bereits ein neues Projekt „KORE-Innovation“ (Komplikationsreduktion durch einen innovativen perioperativen Behandlungsablauf bei Ovarialkarzinom-Patientinnen) an der Klinik für Gynäkologie der Charité Berlin, mit der Absicht postoperative Komplikationen bei Ovarialkarzinom-Patientinnen zu senken, indem die Patientinnen durch Prähabilitation auf den operativen Eingriff vorbereitet werden. Langfristig ist das Ziel, hierdurch einen neuen optimierten perioperativen Therapieablauf zu schaffen [89].

Die vorliegende Arbeit kann als Grundlage für weitere Versorgungsforschung in der operativen, onkologischen Gynäkologie dienen.

5. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2017/2018. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf. Accessed August 10, 2022.
2. Schnürch HG, Ackermann S, Alt CD, Barinoff J, Böing C, Dannecker C, Giesecking F, Günthert A, Hantschmann P, Horn LC, et al. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015). *Geburtsh Frauenheilk* 2016; 76: 1035–1049
3. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, Angleitner L, Barinoff J, Beckmann MW, Böing C, Dannecker C, Fehm T, Gaase R, et al. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vaginal Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.032/042, October 2018). *Geburtsh Frauenheilk* 2019; 79: 1060–1078.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom>. Accessed September 22, 2022.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom>. Accessed September 24, 2022.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 5.1, 2022, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> Accessed September 23, 2022.
7. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;7:305-313.
8. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Sation, Praxis und Facharztprüfung. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018, S.588
9. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Sation, Praxis und Facharztprüfung. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018, S.589
10. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Sation, Praxis und Facharztprüfung. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018, S.591
11. Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Sation, Praxis und Facharztprüfung. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018, S.613
12. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1351-1360.

13. Romeo A, Gonzalez MI, Jaunarena J, Zubieta ME, Favre G, Tejerizo JC. Pelvic exenteration for gynecologic malignancies: Postoperative complications and oncologic outcomes. *Actas Urol Esp.* 2018;42(2):121-125.
14. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):473-481.
15. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K. et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2006;25(4):563-572.
16. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The Impact of Sarcopenia on Survival and Complications in Surgical Oncology: A Review of the Current Literature. *J Surg Oncol.* 2015;112(5):503-509.
17. Kathiresan ASQ, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(2):445-451.
18. Lardiés-Sánchez B, Sanz-París A. Sarcopenia and Malnutrition in the Elderly. In: Dionyssiotis Y, editor. *Frailty and Sarcopenia - Onset, Development and Clinical Challenges [Internet]*. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Oct 16] Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/54902>. Accessed October 16, 2022.
19. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-450.
20. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
21. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):86-99.
22. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-256.
23. Schragger MA, Roth SM, Ferrell RE, Metter EJ, Russek-Cohen E, Lynch NA, Lindle RS, Hurley BF. Insulin-like growth factor-2 genotype, fat-free mass, and muscle performance across the adult life span. *J Appl Physiol.* 2004;97(6):2176-2183.
24. Welle S, Brooks AI, Delehanty JM, Needler N, Thornton CA. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiol Genomics.* 2003;14(2):149-159.
25. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ. The Recommended Dietary Allowance for Protein May Not Be Adequate for Older People to Maintain Skeletal Muscle. *J Gerontol Ser A.* 2001;56(6):M373-M380.
26. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26(4):389-399.

27. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5766-5772.
28. Kuh D, Bassey EJ, Butterworth S, Hardy R, Wadsworth MEJ, and the Musculoskeletal Study Team. Grip Strength, Postural Control, and Functional Leg Power in a Representative Cohort of British Men and Women: Associations With Physical Activity, Health Status, and Socioeconomic Conditions. *J Gerontol Ser A.* 2005;60(2):224-231.
29. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):405-411.
30. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999;107(2):123-136.
31. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Healthy, Older Men and Women. *J Gerontol Ser A.* 2002;57(12):M772-M777.
32. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, Rekeineire N, Harris TB, Kritchevsky S, Tylavsky FA, Nevitt M, Cho Y, Newman AB. Excessive Loss of Skeletal Muscle Mass in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-1997.
33. Garg PK, Liu K, Ferrucci L, Guralnik JM, Criqui MH, Tian L, Sufit R, Nishida T, Tao H, Liao Y, McDermott MM. Lower Extremity Nerve Function, Calf Skeletal Muscle Characteristics, and Functional Performance in Peripheral Arterial Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(10):1855-1863.
34. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, Marsh AP, Kritchevsky SB, Nicklas BJ. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(4):455-461.
35. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, Wilson PWF, DiNarello CA, Harris TB. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med.* 2003;115(6):429-435.
36. Pedersen BK. Edward F. Adolph Distinguished Lecture: Muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol.* 2009;107(4):1006-1014.
37. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2920-2926.
38. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;57:58-67.
39. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy of Nutrition and Dietetics Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):730-738.

40. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer PE, Bischoff SC, Weimann A et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Aktuelle Ernährungsmedizin. 2013;38(02):97-111.
41. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc. 2005;9 Suppl 2:S35-38.
42. Beirer A. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. Memo - Mag Eur Med Oncol. 2021;14(2):168-173.
43. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer. 2010;102(6):966-971.
44. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut GM, Lesourd B, Jean-del C, Ferry M, Rolland Y, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. Clin Nutr Edinb Scotl. 2017;36(6):1473-1482.
45. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer. 1998;34(4):503-509.
46. Santoso JT, Canada T, Latson B, Aaaadi K, Lucci JA, Coleman RL. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. Obstet Gynecol. 2000;95(6, Part 1):844-846.
47. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2007;61(5):642-646.
48. Eskander R, Java J, Tewari K, Burger R, Monk B. Negative survival impact associated with >25 day interval from surgical cytoreduction to initiation of systemic therapy in advanced ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group ancillary data study. Gynecol Oncol. 2013;130(1):e22-e23.
49. Uppal S, Al-Niimi A, Rice LW, Rose SL, Kushner DM, Spencer RJ, Hartenbach E. Preoperative hypoalbuminemia is an independent predictor of poor perioperative outcomes in women undergoing open surgery for gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2013;131(2):416-422.
50. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, Prader S, Polterauer S, Harter P, Grimm C. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. Gynecol Oncol. 2015;138(3):560-565.
51. Ataseven B, Luengo TG, du Bois A, Waltering KU, Traut A, Heitz F, Alesina PF, Prader S, Meier B, Schneider S et al. Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery. Ann Surg Oncol. 2018;25(11):3372-3379.
52. Aust S, Knogler T, Pils D, Obermayr E, Reinthaller A, Zahn L, Radlgruber I, Mayerhoefer ME, Grimm C, Polterauer S. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. PLoS ONE. 2015;10(10).

53. Sehouli J, Mueller K, Richter R, Anker M, Woopen H, Rasch J, Grabowski JP, Prinz-Theissing E, Inci MG. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(2):393-402.
54. Inci MG, Richter R, Woopen H, Rasch J, Heise K, Anders L, Mueller K, Nasser S, Siepmann T, Sehouli J. Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):1975-1982.
55. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
56. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2003;22(3):321-336.
57. Stobäus N, Norman K, Pirlich M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2010;35(03):124-130.
58. Das BIA-Kompendium III. Ausgabe 2009 Data-input.de. https://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf. Accessed September 22, 2021.
59. Yoo JI, Choi H, Ha YC. Mean Hand Grip Strength and Cut-off Value for Sarcopenia in Korean Adults Using KNHANES VI. *J Korean Med Sci*. 2017;32(5):868-872.
60. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-148.
61. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465-471.
62. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, Jevann A, Hanouneh I. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep*. 2016;4(4):272-280.
63. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Duale Reihe Biochemie*. Auflage 2. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008, S.667
64. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):193-199.
65. Kim J, Shim SH, Oh IK, Yoon SH, Lee SH, Kim SN, Kang SB. Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(5):359-367.
66. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, Ward BG, Crandon AJ. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):115-120.
67. Ge LN, Wang F. Prognostic significance of preoperative serum albumin in epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and dose–response meta-analysis of observational studies. *Cancer Manag Res*. 2018;10:815-825.

68. Bekos C, Polterauer S, Seebacher V, Bartl T, Joura E, Reinthaller A, Sturdza A, Horvat R, Schwameis R, Grimm C. Pre-operative hypoalbuminemia is associated with complication rate and overall survival in patients with vulvar cancer undergoing surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):1015-1022.
69. Seebacher V, Grimm C, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C, Hefler L, Polterauer S. The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(1):101-106.
70. Smits A, Lopes A, Das N, Kumar A, Cliby W, Smits E, Bekkers R, Massuger L, Galaal K. Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer – the role of obesity. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(2):300-308.
71. Kumar A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):19-24.
72. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(1):23-27.
73. Mahdi H, Jernigan AM, Aljebori Q, Lockhart D, Moslemi-Kebria M. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(1):94-102.
74. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson III WH, Jensen JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, et al. Wound Tissue Oxygen Tension Predicts the Risk of Wound Infection in Surgical Patients. *Arch Surg.* 1997;132(9):997-1004.
75. Tjeertes EEKM, Hoeks SSE, Beks SBJC, Valentijn TTM, Hoofwijk AAGM, Stolker RJRJ. Obesity – a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol.* 2015;15(1):112.
76. Fotopoulou C, Richter R, Braicu E, Kuhberg M, Feldheiser A, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Impact of Obesity on Operative Morbidity and Clinical Outcome in Primary Epithelial Ovarian Cancer after Optimal Primary Tumor Debulking. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2629-2637.
77. Kurmann A, Vorburger SA, Candinas D, Beldi G. Operation time and body mass index are significant risk factors for surgical site infection in laparoscopic sigmoid resection: a multicenter study. *Surg Endosc.* 2011;25(11):3531-3534.
78. OECD (2019), *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>. Accessed October 15, 2022.
79. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients--a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(12):1290-1297.
80. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-619.
81. Sehouli J, Ali P, Braicu EI, Chekerov R, Grabowski JP. The impact of preoperative malnutrition on surgery outcome and overall survival in ovarian or peritoneal cancer patients: A prospective study. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):5574-5574.

82. Uccella S, Mele MC, Quagliozi L, Rinninella E, Nero C, Cappuccio S, Cintoni M, Gasbarrini A, Scambia G, Fagotti A. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):263-269.
83. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(6):509-516.
84. Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJG, Kruitwagen RFPM, Kleijnen J, Lambrechts S, Olde Damink SWM, Rensen SS, Van Gorp T. Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1165-1174.
85. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFPM, van Dijk DPJ, Beets-Tan RGH, Massuger LFAG, Olde Damink SWM, van Gorp T. The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2017;43(4):717-724.
86. ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed March 22, 2021.
87. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Alon A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):651-668.
88. Obermair A, Simunovic M, Isenring L, Janda M. Nutrition interventions in patients with gynecological cancers requiring surgery. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):192-199.
89. KORE INNOVATION – Komplikationsreduktion durch einen innovativen perioperativen Behandlungsablauf bei Ovarialkarzinompatientinnen - G-BA Innovationsfonds. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/kore-innovation-komplikationsreduktion-durch-einen-innovativen-perioperativen-behandlungsablauf-bei-ovarialkarzinompatientinnen.273>. Accessed October 14, 2022.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kristina Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Auswirkungen von Mangelernährung und Sarkopenie auf die postoperativen Komplikationen und das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen“, „The effects of malnutrition and sarcopenia on postoperative complications and overall survival in patients with gynecological malignancies“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Kristina Müller hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Jalid Sehouli, Kristina Mueller, Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Wooten, Julia Rasch, Jacek P. Grabowski, Eva Prinz-Theissing, Melisa Guelhan Inci. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021 Apr;12 (2):393-402.

Beitrag im Einzelnen:

- Selbstständige Planung der notwendigen Methodik zur Bestimmung des Ernährungszustandes sowie der Sarkopenie Diagnostik unter Beratung durch Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli.
- Wesentlicher Anteil an Datenerhebung, Datenauswertung und Mitarbeit an der Interpretation der Daten. Zur Auswahl der statistischen Verfahren und Durchführung wurde statistische Beratung in Anspruch genommen.
- Erstellen der in der Publikation aufgeführten Abbildungen (1, 2) und Tabellen (1 – 4).
- Ausgiebige Literaturrecherche sowie selbstständige Formulierung des Manuskriptes der o. g. Publikation mit Korrektur durch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli und PD Dr. med. Melisa Gülhan Inci-Turan.
- Selbstständige Bearbeitung der Revision der Publikation unter Korrektur von Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli.

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“GERIATRICS and GERONTOLOGY”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 53 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	2,799	10.754	0.005870
2	AGEING RESEARCH REVIEWS	6,539	10.390	0.015890
3	AGING CELL	8,993	7.346	0.018810
4	GeroScience	322	6.444	0.000750
5	Aging-US	5,185	5.515	0.012440
6	Journal of the American Medical Directors Association	8,273	4.899	0.020110
7	JOURNALS OF GERONTOLOGY SERIES A- BIOLOGICAL SCIENCES AND MEDICAL SCIENCES	19,408	4.711	0.026350
8	AGE	3,875	4.648	0.009070
9	AGE AND AGEING	12,077	4.511	0.015880
10	NEUROBIOLOGY OF AGING	22,409	4.398	0.037090
11	Immunity & Ageing	838	4.250	0.001420
12	Aging and Disease	1,602	4.232	0.003230
13	JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY	32,454	4.113	0.035290
14	REJUVENATION RESEARCH	1,927	3.811	0.002250
15	BIOGERONTOLOGY	2,208	3.805	0.003740
16	MATURITAS	6,920	3.654	0.011270
17	Frontiers in Aging Neuroscience	6,791	3.633	0.020910
18	MECHANISMS OF AGEING AND DEVELOPMENT	5,666	3.603	0.005020

Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study

Jalid Sehouli¹ , Kristina Mueller¹ , Rolf Richter¹ , Markus Anker^{2,3,4,5}, Hannah Woopen¹ , Julia Rasch¹ , Jacek P. Grabowski¹, Eva Prinz-Theissing¹ & Melisa Guelhan Inci^{1*} 

¹Department of Gynecology, European Competence Center for Ovarian Cancer, Berlin, Germany, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ²Division of Cardiology and Metabolism, Department of Cardiology (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ³Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany; ⁴DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Germany; ⁵Department of Cardiology (CBF), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Abstract

Background Malnutrition and sarcopenia often occur simultaneously in cancer patients and are thought to have harmful effects on both surgical and oncological outcomes. Therefore, we want to evaluate the effects of sarcopenia and malnutrition on severe postoperative complications and overall survival in gynecologic cancer patients.

Methods We assessed nutritional parameters and run a bioelectrical impedance analysis in 226 women. Extracellular mass to body cell mass index, phase angle alpha, muscle mass, and fat mass were evaluated. To determine if patients suffer from sarcopenia, we ran the Timed ‘Up and Go’ test, performed hand grip strength, and calculated a skeletal muscle index. Postoperative complications were categorized using Clavien–Dindo Classification. Utilizing ROC analysis and logistic regression, we determined predictive clinical factors for severe postoperative complications. Kaplan–Meier method and log-rank test were used for overall survival analysis.

Results Of the 226 female patients, 120 (53%) had a BMI ≥ 25 kg/m², 56 (26%) had a phase angle $< 4.75^\circ$, and 68 (32%) were sarcopenic according to skeletal muscle index $< 27\%$. Within 30 days after surgery, 40 (18%) patients developed severe postoperative complications, and 4% had died. According to multivariable regression analysis, ECOG status > 1 (OR 4.56, 95% CI: 1.46–14.28, $P = 0.009$), BMI ≥ 25 kg/m² (OR 8.22, 95% CI: 3.01–22.48, $P < 0.001$), phase angle $< 4.75^\circ$ (OR 3.95, 95% CI: 1.71–9.10, $P = 0.001$), and tumour stage \geq III A (OR 3.65, 95% CI: 1.36–9.76, $P = 0.01$) were predictors of severe postoperative complications. During 59 months of follow-up, 108 (48%) patients had died. According to multivariable Cox regression ECOG status > 1 (HR 2.51, 95% CI: 1.25–5.03, $P = 0.01$), hypoalbuminemia (HR 2.15, 95% CI: 1.28–3.59, $P = 0.004$), phase angle $< 4.5^\circ$ (HR 1.76, 95% CI 1.07–2.90, $P = 0.03$), tumour stage \geq III A (HR 2.61, 95% CI: 1.53–4.45, $P < 0.001$), and severe postoperative complications (HR 2.82, 95% CI: 1.80–4.41, $P < 0.001$) were predictors of overall mortality.

Conclusions We observed that preoperatively assessed ECOG status > 1 , BMI > 25 kg, as well as phase angle alpha $< 4.75^\circ$ and FIGO stage \geq III A are significantly associated with severe postoperative complications within the first month. Whereas ECOG status > 1 , hypoalbuminemia, phase angle $< 4.5^\circ$ as well as FIGO stage \geq III A and severe postoperative complications within 30 days correlate significantly with poor overall survival.

Keywords Sarcopenia; Malnutrition; Postoperative complications; Gynecologic oncology; Overall survival

Received: 6 May 2020; Revised: 10 October 2020; Accepted: 23 December 2020

*Correspondence: Melisa Guelhan Inci, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Gynecology, European Competence Center for Ovarian Cancer, Berlin, Germany, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Email: guelhan.inci@charite.de

These results have been presented partially at the 12th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting in Berlin, Germany. These authors shared authorship.

© 2021 The Authors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Introduction

Gynecologic cancer surgeries are often complex and include various multivisceral surgical procedures, which can be associated with life-threatening complications.¹ Several studies have shown harmful effects of malnutrition and sarcopenia on both oncological and surgical outcomes, including higher rates of infections, longer hospitalization, and lower rates in progression-free and overall survival.^{2–5}

Defined by the European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP), sarcopenia is an acute or chronic muscle disease, and its key characteristic is impaired muscle strength accompanied by low muscle quantity and quality.⁶ Whereas malnutrition is classified as a deficiency in energy and nutrient supply with adverse and measurable consequences.⁷

Malnutrition and sarcopenia have analogies regarding their physiological mechanisms and often occur simultaneously, characterized by mutual features like changes in body composition and decreased functions. Moreover, sarcopenia can be caused by malnutrition.⁸ The term ‘malnutrition-sarcopenia syndrome’ was already proposed in research in order to integrate both conditions in one screening.⁹ Both syndromes are associated with negative outcomes, involving decreased quality of life and functionality, increased hospitalization rates, morbidity, and mortality.^{8,10,11} In cancer patients, undernourishment and weight loss occur due to many factors, including the tumour metabolism, the host response to the tumour, and anticancer treatments.¹² Malnutrition is proven to be a major problem in gynecologic cancer patients, particularly among those with ovarian cancer.¹³

Former studies have shown that malnutrition and muscle attenuation are correlated with poor oncologic outcomes in gynecologic cancer patients.^{14–19} Nevertheless, these studies were mostly performed retrospectively and have applied different definitions and measurements.

Therefore, we wanted to demonstrate the association of malnutrition and sarcopenia with severe postoperative complications as well as overall mortality in gynecologic cancer patients.

Methods

Patients, study design, and study measures

The data presented are part of the results of a prospective clinical cohort study (the RISC-GYN trial by Inci *et al.*) on women undergoing gynecologic cancer surgery at a licensed gynecologic oncology centre of Charité – University Medicine of Berlin, Germany. From October 2015 to January 2017, we screened 237 women older than 18 years, who presented a

gynecologic malignant tumour disease and were expected to undergo an elective surgery longer than 60 min. The Charité’s Ethics Committee gave the ethical consent for this study with the approval ID EA2/122/15, and we obtained written consent from all women included.

The prospective screening included a detailed patient history, preoperative blood values, performance status (ECOG), quality of life parameters, and geriatric assessments. Intraoperatively information on the tumour dissemination and the operative procedure were noted. During ovarian cancer surgery, the Interoperative Mapping of Ovarian Cancer (IMO) was applied for precise tumour documentation.²⁰ Surgery was performed by qualified gynecologic oncology surgeons, and surgical complications were categorized using Clavien–Dindo Classification.²¹ The Clavien–Dindo grading system ranks complications according to their required therapy, and it consists of seven grades. In addition, patients were subdivided into two groups, by severity of their postoperative complications [lower grade (Clavien–Dindo 0–III a) vs. higher grade complications (Clavien–Dindo III b–V)] to look for differences in patient characteristics in these cohorts. We only considered severe complications with grade III b or higher in statistical analyses.

Our assessment was performed 1 to 3 days preoperatively by medically trained staff and took about 90 min per patient. Each woman was visited daily after surgery, and postoperative complications were noted within the first 14 days. After discharge from the hospital, a follow-up call was made after 3 months in order to record later occurring postoperative complications. Follow-up for overall mortality was carried out until September 2020. In order to display the course of the study, we included a consort diagram (*Figure 1*).

Assessment of nutritional status

Preoperatively assessed nutritional parameters included albumin, BMI, and whether the patient had a weight loss $\geq 10\%$ during the last 3 months. The Nutritional Risk Screening 2002 was used to identify women with a high risk of malnutrition. Additionally, we utilized parameters of bioelectrical impedance analysis such as phase angle alpha, extracellular mass to body cell mass index, fat mass, and muscle mass. Phase angle alpha displays the metabolic activity of the examined body, which is correlated with the training and nutritional state. A value of $\geq 5.0^\circ$ is understood to be adequate for women.²² The extracellular mass to body cell mass index is a parameter for assessing the nutritional state. In healthy, well-nourished humans, the body cell mass is greater than extracellular mass, and the index is <1 .²² Bioelectrical impedance analysis was applied in a standardized procedure using BIACORPUS RX 4004M (Medical HealthCare GmbH, Karlsruhe Germany).

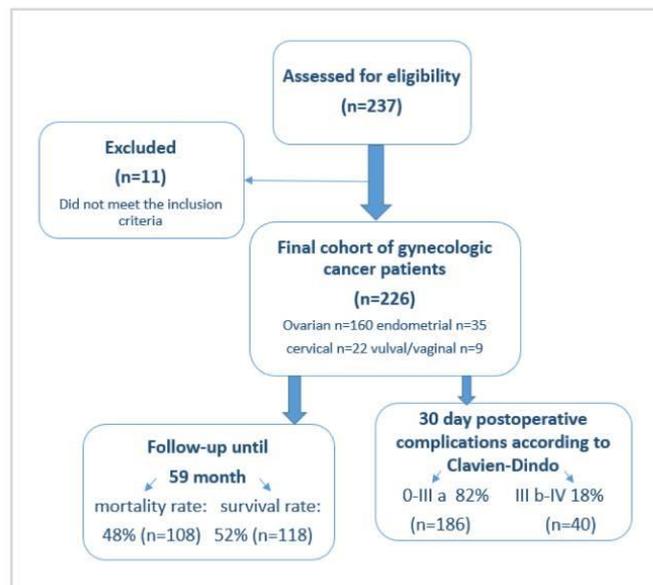


Figure 1 Study consort diagram.

Assessment of sarcopenia

Sarcopenia was measured according to the European consensus definition of the EWGSOP as an analysis of strength, performance, and muscle mass.⁶ To identify these parameters, we examined grip strength in both hands (SAEHAN Handdynamometer SH5001), ran the Timed 'Up and Go' test and calculated the skeletal muscle index. Because hand grip strength values are age-related, we established age-dependent cut-offs and used values of the stronger hand. In order to obtain the skeletal muscle index, we calculated the amount of skeletal muscle mass (SMM) using the formula of Janssen *et al.* that includes a parameter from bioelectrical impedance analysis (BIA).²³

$$\begin{aligned} \text{SMM (kg)} = & ([\text{height}^2 / \text{BIA resistance} \times 0.401] \\ & + [\text{gender} \times 3.825] \\ & + [\text{age} \times -0.071]) \\ & + 5.102 \end{aligned}$$

Height in centimetres; resistance in ohms; gender: women = 0; age in years

Ultimately, we calculated the skeletal muscle index: SMM/body mass \times 100, where the patients' muscle mass was

transformed to percentage muscle mass and adjusted for non-skeletal muscle tissues, as originally introduced by Janssen *et al.*²⁴

Statistical analysis

This study was primary powered for postoperative complications. To achieve a high predictive value (ppW) with a high sensitivity, the proportion in the risk group had to correspond to the complication rate. For this study, a risk score that reaches a ppW of 80% was developed. The 95% confidence interval (95% CI) is between 70% and 88% in the target group with complications. The assumption was that the complication rate would be 40%, as in previous studies. The total number of cases, including 5% failure, should therefore be 237 patients.

To analyse comparisons between groups, we used the χ^2 test for normal variables, Fisher's exact test for dichotomous variables, Kendall's tau b for ordinal variables, and Kruskal-Wallis test or Mann-Whitney test for continuous variables. We evaluated the predictive accuracy of continuous variables by performing receiver-operator characteristics (ROC) curve analyses to differentiate women with severe complications from those without and in order to define cut-offs. Using logistic regression analysis, we obtained crude and adjusted odds ratios (ORs) with corresponding 95% CI. We performed

a multivariable logistic regression analyses stepwise forward with P in = 0.05 and P out = 0.10. Kaplan–Meier method and log-rank test were used for overall survival analysis. Applying multivariable Cox proportional hazards model, we obtained independent factors for overall survival, shown as hazard ratios (HRs) with corresponding 95% CI.

We excluded cases with missing data (<5%) from the multivariable analyses. IBM® SPSS® Statistics 25 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, USA) was utilized for statistical analysis, and statistical significance was obtained when P was <0.05.

Results

Initially, we enrolled 237 patients into our study. Subsequently, 11 patients were excluded, either due to a postoperatively histologically confirmed benign tumour entity or a surgery duration under 1 h, resulting in a final cohort of 226 gynecologic cancer patients. The study consort diagram is shown in *Figure 1*.

Patient demographics and clinical features

Fifty-nine years was the median age of patients with a range of 18 to 87 years. Ovarian cancer was the most common entity, with 160 cases (71%); 146 (67%) patients had FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) stage III A–IV A. Only 10 (4%) women received neoadjuvant chemotherapy. A severe risk of malnutrition was noted in 97 (43%) patients according to a Nutritional Risk Screening 2002 score ≥ 3 . Twenty-four (11%) women reported weight loss > 10% within the last 3 months. Twenty-three (10%) had a BMI < 20 kg/m². Hypoalbuminemia with <35.6 g/L was found in 26 (12%) patients and 56 (26%) had a phase angle < 4.75°. Sixty-eight (32%) gynecologic cancer patients were sarcopenic according to a skeletal muscle index < 27%. In 47 (21%) cases, impaired hand grip strength was noted. Fifty-five (25%) women presented a lower physical performance according to a Timed ‘Up and Go’ test > 9.5 s. Baseline characteristics, including nutritional and muscle status, are presented in *Table 1*.

Forty (18%) women developed severe postoperative complications and 9 (4%) of these patients died within 30 days

Table 1 Baseline characteristics related to 30 day postoperative complications according to Clavien–Dindo

Characteristics	Total $n = 226$ (range or %)	CDC 0–III $n = 186$ (range or %)	CDC III b–V $n = 40$ (range or %)	P -value
Age (years)	59 ^a (18–87)	59 ^a (18–86)	63 ^a (31–87)	0.26
Age > 70 years	58 (26)	45 (24)	13 (33)	0.32
Weight (kg)	70 ^a (44–160)	68 ^a	81 ^a	<0.001
ECOG PS > 1	19 (8)	9 (5)	10 (25)	<0.001
Ascites	72 (32)	55 (31)	17 (43)	0.02
Pleural effusion	25 (11)	18 (10)	7 (18)	0.08
FIGO stage				0.03
FIGO stage I–II B	72 (33)	65 (37)	7 (18)	
FIGO III A–IV A	146 (67)	113 (64)	33 (83)	
Entities				0.31
Ovarian-, fallopian tube-, peritoneal cancer	160 (71)	126 (68)	29 (73)	
Endometrial cancer	35 (15)	30 (16)	5 (13)	
Cervical cancer	22 (10)	16 (9)	6 (10)	
Vulval-, vaginal cancer	9 (4)	9 (5)	0 (0)	
Nutritional and Functional Parameters				
BMI (kg/m ²)	25 ^a (18–55)	25 ^a (18–55)	29 ^a (21–46)	<0.001
Underweight (<20 kg/m ²)	23 (10)	23 (12)	0 (0)	
Normal (20–24.9 kg/m ²)	83 (37)	77 (41)	6 (15)	
Overweight (25 ≤ 30 kg/m ²)	60 (27)	44 (24)	16 (40)	
Obese (>30 kg/m ²)	60 (27)	42 (23)	18 (45)	
Phase angle alpha < 4.75 °	56 (26)	38 (2)	18 (49)	0.002
Extracellular mass to body cell mass index > 1.35	27 (13)	16 (9)	11 (31)	0.001
Nutritional Risk Screening 2002 ≥ 3	97 (43)	76 (41)	21 (53)	0.22
Weight loss > 10% last 3 months	24 (11)	20 (11)	4 (10)	1.00
Albumin < 35.6 g/L	26 (12)	16 (9)	10 (25)	0.01
Fat mass > 27.5 kg	70 (33)	47 (26)	23 (62)	<0.001
Muscle mass < 21.8 kg	126 (58)	113 (63)	13 (35)	0.003
Skeletal muscle index < 27%	68 (32)	49 (27)	19 (51)	0.006
Age-dependent low hand grip strength	47 (21)	32 (17)	15 (38)	0.009
Timed ‘Up and Go’ test > 9.5 s	55 (25)	36 (20)	19 (50)	<0.001

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; CDC, Clavien–Dindo classification; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

^aNumbers represent median values.

Table 2 Analysis of preoperative factors related to severe postoperative complications according to Clavien-Dindo \geq III b

Variable	Univariable analysis Unadjusted OR (95% CI)	P-value	Multivariable analysis ^a Adjusted OR (95% CI)	P-value
Age \geq 70 years	1.54 (0.73–3.31)	0.27		
ECOG PS $>$ 1	10.81 (3.62–32.26)	$<$ 0.001	4.56 (1.46–14.28)	0.009
FIGO \geq III A	2.71 (1.14–6.48)	0.03	3.65 (1.36–9.76)	0.01
BMI \geq 25 kg/m ²	6.59 (2.64–16.44)	$<$ 0.001	8.22 (3.01–22.48)	$<$ 0.001
Phase angle alpha $<$ 4.75°	3.52 (1.68–7.35)	0.001	3.95 (1.71–9.10)	0.001
Nutritional Risk Screening 2002 \geq 3	1.60 (0.81–3.18)	0.89		
Weight loss $>$ 10% last 3 months	0.92 (0.30–2.86)	0.90		
Albumin $<$ 35.6 g/L	5.28 (1.85–15.08)	0.002		
Extracellular mass to body cell mass index $>$ 1.35	4.46 (1.86–10.69)	0.001		
Fat mass $>$ 27.5 kg	7.63 (2.72–21.44)	$<$ 0.001		
Age-dependent low hand grip strength	2.85 (1.35–6.00)	0.006		
Timed 'Up and Go' test $>$ 9.5 s	8.18 (2.58–25.93)	$<$ 0.001		
Muscle mass $>$ 21.8 kg	3.16 (1.51–6.63)	0.002		
Skeletal muscle index $<$ 27%	2.80 (1.36–5.77)	0.005		

BMI, body mass index; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; OR, odds ratio.

^aMultivariable logistic regression analyses stepwise forward.

after surgery. Patients with severe postoperative complications had significantly lower preoperative albumin levels and a significantly higher median weight as well as a higher BMI than the cohort with low grade postoperative complications. Moreover, patients with severe postoperative complications had significantly lower phase angle values, a lower skeletal muscle index, a higher fat mass, and a higher extracellular mass to body cell mass index. Their ECOG score and American Society of Anaesthesiologists physical status

(ASA PS) classification system score were considerably higher as well (Table 1).

Univariable analysis of nutritional and muscle status for postoperative complications

Hypoalbuminemia (\leq 35.6 g/L) was a predictive indicator for severe postoperative complications (OR 5.28, 95%

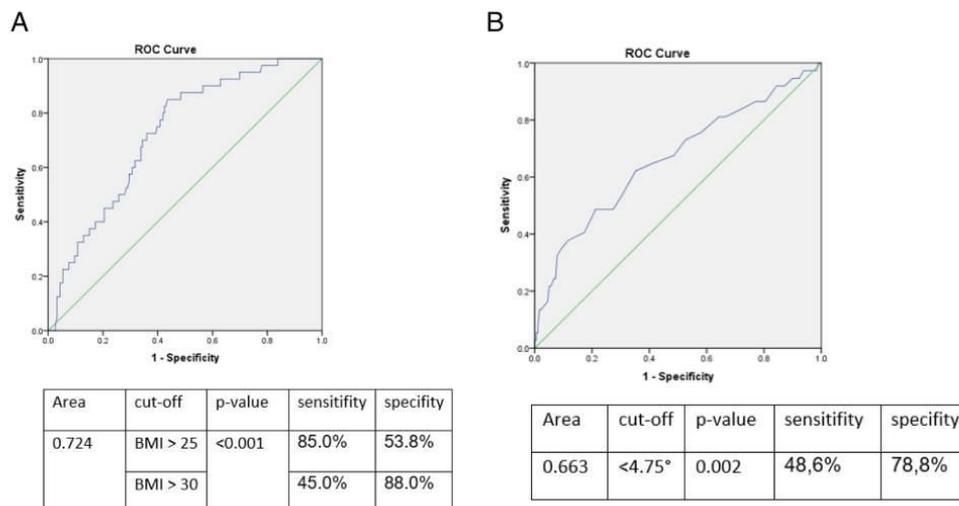


Figure 2 ROC-analysis for (A) body mass index and (B) phase angle for predicting severe postoperative complications including AUC, specific cut-offs, sensitivity, specificity, and P-value.

CI: 1.85–15.08, $P = 0.002$). A phase angle $< 4.75^\circ$ was highly associated with severe postoperative complications (OR 3.52, 95% CI: 1.68–7.35, $P = 0.001$), and the extracellular mass to body cell mass index > 1.35 was significant as well (OR 4.46, 95% CI: 1.86–10.69, $P = 0.001$). Overweight (BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) was a predictive factor for severe complications (OR 6.59, 95% CI: 2.64–16.44, $P < 0.001$). Also, fat mass $> 27.5 \text{ kg}$ (OR 7.63, 95% CI: 2.72–21.44, $P < 0.001$) and muscle mass $< 21.8 \text{ kg}$ (OR 3.16, 95% CI: 1.51–6.63, $P = 0.002$) were both significant parameters in predicting severe postoperative complications. At a cut-off of $< 27\%$, the skeletal muscle index was notably associated (OR 2.80, 95% CI: 1.36–5.77, $P = 0.005$) with severe postoperative complications. Low age-dependent hand grip strength had an impact on postoperative complications (OR 2.85, 95% CI: 1.35–6.00, $P = 0.006$) and the Timed 'Up and Go' test $> 9.5 \text{ s}$ was closely associated with severe complications (OR 8.18, 95% CI: 2.58–25.93, $P < 0.001$) as well. The univariable analysis of nutritional and muscle status associated with severe postoperative complications is presented in Table 2.

Multivariable analysis of nutritional and muscle status for postoperative complications

In stepwise logistic regression including FIGO stage, BMI, ECOG status, ASA PS, Charlson comorbidity index, Nutritional Risk Screening 2002, weight loss, albumin, phase angle alpha, fat mass, muscle mass, skeletal muscle index, Timed 'Up and Go' test, and hand grip strength, we found BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (OR 8.22, 95% CI: 3.01–22.48, $P < 0.001$) as well as ECOG > 1 (OR 4.56, 95% CI: 1.46–14.28, $P = 0.009$) as significant predictors of severe postoperative complications. Moreover, severe complications were predicted by phase angle $< 4.75^\circ$ (OR 3.95, 95% CI: 1.71–9.10, $P = 0.001$) and FIGO \geq III A (OR 3.65, 95% CI: 1.36–9.76, $P = 0.01$). The significant results of multivariable analysis are presented in Table 2. The conducted ROC analysis for significant nutritional parameters, including AUC (area under the curve), specific cut-off, sensitivity, specificity, and P -value, is shown in Figure 2.

Association between nutritional and muscle status and overall survival

Within 59 months, 108 (48%) patients died. The median observation period was 37.6 months (range: 0 to 59 months), and the median overall survival was 49.1 months.

In patients with albumin $< 35.5 \text{ g/L}$, the median overall survival was 9.7 months, whereas in women with higher albumin levels, the median survival was 53.5 months ($P < 0.001$). Patients with a phase angle smaller than 4.5° had a median overall survival of 9.7 month and those with a higher angle of 53.5 months ($P < 0.001$). Women with an extracellular

Table 3 Preoperative factors with cut-offs, obtained from log-rank test, related to overall survival in months

Variable	Median OS	P -value
Age ≥ 65 years	38.8 vs. 53.5	0.08
Nutritional Risk Screening 2002 ≥ 3	36.4 vs. 53.5	0.07
BMI $\geq 25\text{--}30 \text{ kg/m}^2$	44.6 vs. 50.0	0.76
Weight loss $\geq 10\%$ last 3 months	27.9 vs. 50.0	0.39
Albumin $< 35.5 \text{ g/L}$	9.7 vs. 53.5	< 0.001
Phase angle alpha $< 4.5^\circ$	9.7 vs. 53.5	< 0.001
Extracellular mass to body cell mass index > 1.3	18.6 vs. 52.9	< 0.001
Fat mass $> 39 \text{ kg}$	19.2 vs. 50.0	0.20
Age-dependent low hand grip strength	37.9 vs. 52.3	0.20
Timed 'Up and Go' test $> 11 \text{ s}$	20.5 vs. 52.9	0.02
Muscle mass $< 17 \text{ kg}$	37.9 vs. 50.0	0.35
Skeletal muscle index $\leq 24.5\%$	23.6 vs. 52.3	0.12

BMI, body mass index; OS, overall survival.

mass to body cell mass index higher than 1.3 showed a significant decreased median survival of 18.6 months compared with 52.9 months in women with a smaller index ($P < 0.001$). Moreover, women with a Timed 'Up and Go' test slower than 11 s presented a reduced median survival of 20.5 months compared with 52.9 months, of those with faster gait speed ($P = 0.02$). Overweight and underweight measured by BMI were not statistically significant for poor survival ($P = 0.98$). The results of the overall survival analysis are shown in Table 3. Unadjusted HRs with corresponding 95% CI are presented in Table 4.

According to multivariable Cox regression ECOG status > 1 (HR 2.51, 95% CI: 1.25–5.03, $P = 0.01$), hypoalbuminemia (HR 2.15, 95% CI: 1.28–3.59, $P = 0.004$), phase angle $< 4.5^\circ$ (HR 1.76, 95% CI 1.07–2.90, $P = 0.03$) as well as FIGO stage \geq III A (HR 2.61, 95% CI: 1.53–4.45, $P < 0.001$), and severe postoperative complications (HR 2.82, 95% CI: 1.80–4.41, $p < 0.001$) resulted as significant parameters for poor overall survival. Results of multivariable Cox regression are presented in Table 4. The conducted Kaplan–Meier curves of significant factors for poor survival are shown in Figure 3.

Discussion

Our work is one of few prospective studies evaluating the impact of malnutrition and sarcopenia on severe postoperative complications and overall survival in gynecologic malignancies systematically and multidimensionally. We observed that preoperatively assessed ECOG status > 1 , BMI $> 25 \text{ kg}$, as well as phase angle alpha $< 4.75^\circ$ and FIGO stage \geq III A are significantly associated with severe postoperative complications within the first month. Whereas ECOG status > 1 , hypoalbuminemia, phase angle $< 4.5^\circ$ as well as FIGO stage \geq III A and severe postoperative complications within 30 days correlate significantly with poor overall survival.

Table 4 Univariable and multivariable analysis of predictive factors related to overall survival

Variable	Univariable Unadjusted HR (95% CI)	P-value	Multivariable ^a Adjusted HR (95% CI)	P-value
Age \geq 65 years	1.40 (0.95–2.04)	0.86		
Severe 30 day postoperative complications Clavien–Dindo \geq III b	3.78 (2.48–5.75)	<0.001	2.82 (1.80–4.41)	<0.001
ECOG $>$ 1	3.38 (1.78–6.41)	<0.001	2.51 (1.25–5.03)	0.01
FIGO stage \geq III A	3.39 (2.04–5.63)	<0.001	2.61 (1.53–4.45)	<0.001
Albumin $<$ 35.5 g/L	2.80 (1.71–4.58)	<0.001	2.15 (1.28–3.59)	0.004
Phase angle alpha $<$ 4.5°	3.10 (1.96–4.90)	<0.001	1.76 (1.07–2.90)	0.03
Nutritional Risk Screening 2002 \geq 3	1.42 (0.97–2.07)	0.07		
BMI \geq 25–30 kg/m ²	1.11 (0.57–2.17)	0.76		
BMI $>$ 30 kg/m ²	1.01 (0.51–2.01)	0.97		
Weight loss \geq 10% last 3 months	1.30 (0.72–2.31)	0.39		
Extracellular mass to body cell mass index $>$ 1.3	2.71 (1.74–4.24)	<0.001		
Fat mass $>$ 39 kg	1.45 (0.82–2.54)	0.20		
Low hand grip strength	1.30 (0.87–1.93)	0.20		
Timed 'Up and Go' test $>$ 11 s	1.92 (1.09–3.37)	0.02		
Muscle mass $<$ 17 kg	1.36 (0.71–2.62)	0.35		
Skeletal muscle index \leq 24.5%	1.45 (0.90–2.32)	0.13		

BMI, body mass index; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HR, hazard ratio.
^aMultivariable logistic regression analyses stepwise forward.

Referring the study on 154 women with gynecologic tumours, the chance of malnutrition in ovarian cancer patients is 19 times higher than in benign gynecologic tumour patients.¹³ Forty-three per cent of our patients were at a considerable risk of malnutrition, according to a Nutritional Risk Screening 2002 score of three and more. Diagnosing malnutrition with conventional criteria, such as a low BMI or weight loss, is insufficient and can be deceptive, as an accumulation of ascites increases the body weight, while body cell mass is truly decreasing. Consequently, a reasonable explanation why measures like weight loss $>$ 10%, Nutritional Risk Screening 2002 \geq 3, and BMI $<$ 20 kg/m² did not correlate with severe postoperative complications or poor overall survival in our study is that cachectic patients were only partially detected. Malnutrition is a complex and multifactorial syndrome, which can be assessed using several anthropometric measures and serum protein markers, including albumin.²⁵ Many published studies demonstrate the predictive value of hypoalbuminemia on surgical outcomes.^{26–30} Moreover, surgical complications, such as septicemia and disturbed wound healing, are associated with a preoperative serum albumin concentration \leq 30 g/L in ovarian cancer patients.²⁸ According to our outcomes, hypoalbuminemia was not predictive for severe postoperative complications within 30 days but emerged as a significant factor for poor overall survival. This was also shown in large a meta-analysis on 3884 ovarian cancer patients, where the authors determined hypoalbuminemia as an important predictor for reduced overall survival.²⁹

Furthermore, our results indicate that overweight and obesity are associated with severe postoperative complications. The median body weight as well as the median BMI of women with serious complications in our study are notably high (81 kg, 29 kg/m²). Obese ovarian cancer patients have a higher incidence of postoperative wound complications and

longer hospitalization after surgery.³¹ Corresponding to a retrospective analysis of more than 500 patients with ovarian cancer, patients with a BMI \geq 40 kg/m² have increased rates of postoperative complications, develop higher 90-day post-surgical mortality, and have an ASA score \geq 3 more frequently.³² In uterine cancer, obesity is correlated with higher rates of surgical complications such as thrombophlebitis, infections, wound complications, and longer clinic stay.^{33,34}

Moreover, a phase angle smaller than 4.75° is prognostic for severe postoperative complications and an angle smaller than 4.5° is predictive for poor overall survival in our investigation. Phase angle alpha displays the metabolic activity of the examined body, which is correlated with the training and nutritional state.²² Research on the prognostic capability of phase angle on oncological outcomes has been increasing lately. A broad review, that includes 27 research articles about the value of bioelectrical impedance analysis in cancer patients, indicates that the usage of BIA measures and phase angle alpha can be beneficial for tumour patients in prevention, prognosis, and outcomes.³⁵ The first prospective investigation, that included ovarian cancer patients, was performed in 2016 by our working group; here, an angle smaller than 4.5° was associated with poor overall survival as well.³⁶ Additionally, a prospective study in patients with advanced ovarian malignancy determined phase angle alpha as a prognostic forecaster for perioperative complications and residual tumour disease after cytoreductive surgery.³⁷ More studies are consistent with our results and introduce phase angle alpha as a predictor for adverse outcomes in various patient cohorts.^{38–41}

Previous studies determined sarcopenia as an indicator of poor outcomes, particularly of decreased overall survival, in surgical oncology⁵ and gynecologic oncology.^{18,19,42}

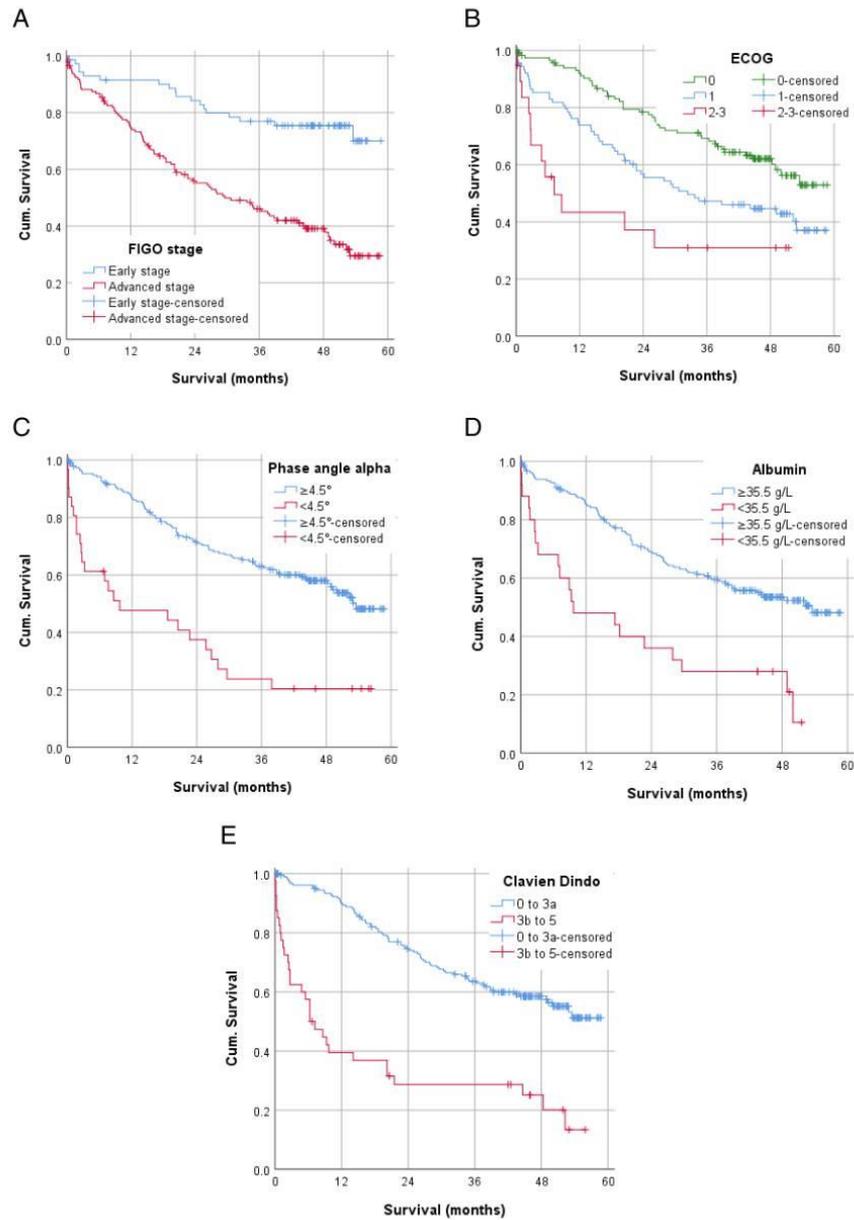


Figure 3 Kaplan–Meier curves for (A) FIGO stage \geq III A versus I–II B, (B) for ECOG status, (C) for phase angle $< 4.5^\circ$ versus $\geq 4.5^\circ$, (D) for albumin < 35.5 g/L versus ≥ 35.5 g/L, and (E) for severe postoperative complications Clavien–Dindo \geq III b versus Clavien–Dindo 0–III a.

According to our results, other factors, including ECOG performance status, were more important in predicting severe postoperative complications and poor overall survival than the measured sarcopenia parameters. The ECOG performance status refers to fitness and functioning in daily life of oncological patients and can be utilized as a complementary tool in assessing the patients' functional health status.⁴³ In a prospective study on gynecologic cancer patients, our study group could reveal that ECOG status can predict severe postoperative complications more precisely than Fried Frailty Score.⁴⁴

Our investigation has some limitations. The enrolled patients had different types of gynecologic cancers in varying stages of disease (FIGO I to FIGO IV A). More studies in the mentioned subgroups should be performed to confirm our results. Nevertheless, the inclusion of different tumour entities and stages make our outcomes suitable to a wider patient range. Furthermore, bioelectrical impedance analysis calculates the body composition indirectly with an equation, which is a possible source of error. However, phase angle alpha is a raw value and independent from calculations, making it a reliable and promising parameter. Strengths of our analysis include its prospective design and the exploration of multiple variables, in a preoperative assessment lasting around 90 min. Additionally, each woman was visited daily after surgery with systematic application of Clavien–Dindo criteria. Our study was the first to combine a multidimensional analysis of malnutrition with the analysis of sarcopenia, including bioelectrical impedance analysis, in a large cohort of gynecologic cancer patients.

References

- Romeo A, Gonzalez MI, Jaunarena J, Zubieta ME, Favre G, Tejerizo JC. Pelvic exenteration for gynecologic malignancies: postoperative complications and oncologic outcomes. *Actas Urol Esp* 2018;**42**: 121–125.
- Su H, Ruan J, Chen T, Lin E, Shi L. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2019;**19**:82.
- Otten L, Stobäus N, Franz K, Genton L, Müller-Werdan U, Wirth R, et al. Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer. *Age Ageing* 2019;**48**:413–418.
- Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2015;**261**:345–352.
- Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: a review of the current literature. *J Surg Oncol* 2015;**112**: 503–509.
- Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322506/>. Accessed December 12, 2019.
- Bauer JM, Volkert D, Wirth R, Vellas B, Thomas D, Kondrup J, et al. Diagnostik der Mangelernährung des älteren Menschen. *DMW -Dtsch Med Wochenschr* 2006;**131**:223–227.
- Lardiés-Sánchez B, Sanz-Paris A. Sarcopenia and malnutrition in the elderly: Frailty Sarcopenia - Onset Dev Clin Chall. August 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68426>
- Vandewoude MFJ, Alish CJ, Sauer AC, Hegazi RA. Malnutrition-sarcopenia syndrome: is this the future of nutrition screening and assessment for older adults?. In Cox C, ed. *Clinical Nutrition and Aging*. Apple Academic Press; 2016. 16. <https://doi.org/10.1201/9781315364971-3>
- Saka B, Ozkaya H, Karisik E, Akin S, Akpınar TS, Tufan F. Malnutrition and sarcopenia are associated with increased mortality rate in nursing home residents: a prospective study. *Eur Geriatr Med* 2016;**7**:232–238.
- Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;**12**: e0169548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169548>.
- von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc* 2005;**9**: S35–S38.
- Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among

Conclusion

The prevalence of malnutrition and sarcopenia in gynecologic cancer patients is significantly high. Besides FIGO stage and ECOG status, the preoperative nutritional status, including BMI and phase angle, is an important indicator for severe postoperative complications. Additional to these factors, hypoalbuminemia and severe postoperative complication are essential predictors of poor overall survival. These findings express the need to integrate a nutritional assessment, involving bioelectrical impedance analysis, into preoperative counselling to effectively determine high-risk patients as a mandatory procedure. Physicians can intervene on that basis and improve patient outcomes by optimizing the nutritional as well as functional status prior to surgery.

Acknowledgements

This study was funded by the ALLIMOGI Foundation. The authors of this manuscript certify that they comply with the ethical guidelines for authorship and publishing in the *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.⁴⁵

Conflict of interest

Dr. Anker reports personal fees from Servier, outside the submitted work. All other authors declare no conflict of interest.

- gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;**61**:642–646.
14. Kathiresan ASQ, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;**284**:445–451.
 15. Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJG, Kruitwagen RFP, Kleijnen J, Lambrechts S. Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:1165–1174.
 16. Uppal S, Al-Naiami A, Rice LW, Rose SL, Kushner DM, Spencer RJ, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent predictor of poor perioperative outcomes in women undergoing open surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2013;**131**:416–422.
 17. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, Kalli KR, Bogani G, Aletti G, et al. Inflammatory and nutritional serum markers as predictors of peri-operative morbidity and survival in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2017;**37**:3673–3677.
 18. Aust S, Knogler T, Pils D, Obermayr E, Reinthaller A, Zahn L, et al. Skeletal muscle depletion and markers for cancer cachexia are strong prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *PLoS ONE* 2015;**10**:e0140403.
 19. Kumar A, Moynagh MR, Multinu F, Cliby WA, McGree ME, Weaver AL, et al. Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;**142**:311–316.
 20. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, et al. "IMO"—intraoperative mapping of ovarian cancer. *Zentralbl Gynakol* 2003;**125**:129–135.
 21. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. *Ann Surg* 2004;**240**:205–213.
 22. Stobäus N, Norman K, Pirlich M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2010;**35**:124–130.
 23. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;**89**:465–471.
 24. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;**50**:889–896.
 25. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep* 2016;**4**:272–280.
 26. Kim J, Shim S-H, Oh I-K, Yoon SH, Lee SJ, Kim SN, et al. Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstet Gynecol Sci* 2015;**58**:359–367.
 27. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 2015;**138**:560–565.
 28. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;**83**:115–120.
 29. Ge L-N, Wang F. Prognostic significance of preoperative serum albumin in epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and dose–response meta-analysis of observational studies. *Cancer Manag Res* 2018;**10**:815–825.
 30. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011;**120**:23–28.
 31. Smits A, Lopes A, Das N, Kumar A, Cliby W, Smits E, et al. Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer—the role of obesity. *BIOG* 2016;**123**:300–308.
 32. Kumar A, Bakkum-Gomez JN, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;**135**:19–24.
 33. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* 2014;**133**:23–27.
 34. Mahdi H, Jernigan AM, Aljebori Q, Lockhart D, Mosemi-Kebria M. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;**22**:94–102.
 35. Grundmann O, Yoon SL, Williams JJ. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr* 2015;**69**:1290–1297.
 36. Sehouli J, Ali P, Braicu EI, Chekerov R, Grabowski JP. The impact of preoperative malnutrition on surgery outcome and overall survival in ovarian or peritoneal cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2016;**34**:5574–5574.
 37. Uccella S, Mele MC, Quagliozzi L, Rinninella E, Nero C, Cappuccio S, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;**149**:263–269.
 38. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2005;**24**:830–838.
 39. Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer* 2014;**120**:2207–2214.
 40. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000;**16**:120–124.
 41. 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**:1634–1638.
 42. Ataseven B, Luengo TG, du Bois A, Waltering KU, Traut A, Heitz F, et al. Skeletal muscle attenuation (sarcopenia) predicts reduced overall survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer undergoing primary debulking surgery. *Ann Surg Oncol* 2018;**25**:3372–3379.
 43. ECOG Performance Status. ECOG-ACRIN. <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed March 12, 2020.
 44. Inci MG, Anders L, Heise K, Richter R, Woopen H, Sehouli J. Can Fried frailty score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study. *J Geriatr Oncol* 2020;<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.029>.
 45. Von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle: update 2019. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;**10**:1143–1145.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Jalid Sehouli* , **Kristina Mueller*** , Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Woopen, Julia Rasch, Jacek P. Grabowski, Eva Prinz-Theissing, Melisa Guelhan Inci. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021 Apr;12(2):393-402. doi: 10.1002/jcsm.12676

*shared authorship

Melisa Guelhan Inci, Rolf Richter, Hannah Woopen, Julia Rasch, Kathrin Heise, Louise Anders, **Kristina Mueller**, Sara Nasser, Timo Siepmann, Jalid Sehouli. Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial) *International Journal of gynecological cancer* 2020 Dec;30(12):1975-1982. doi: 10.1136/ijgc-2020-001879

Impact Faktor: 1.746

Melisa Guelhan Inci, Julia Rasch, Hannah Woopen, **Kristina Mueller**, Rolf Richter Jalid Sehouli. ECOG and BMI as preoperative risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients: results of a prospective study (RISC-GYN—trial). *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(5):1323-1333. doi:10.1007/s00404-021-06116-5

Impact Faktor: 2.283

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli, der es mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit an seiner Klinik zu verfassen. Danke für die Inspiration, die professionelle Betreuung und die vielseitigen thematischen Anregungen.

Ein großer Dank gilt PD Dr. med. Melisa Gülhan Inci-Turan, die mich auf diesem Weg fachlich begleitet hat. Ihre konstruktiven Beratungen und Ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft haben maßgebend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich bedanke mich außerdem sehr bei Dr. rer. medic. Rolf Richter für die wertvolle Hilfe mit den komplexen statistischen Auswertungen und für seine Geduld.

Zudem danke ich Eva Prinz-Theißing für die dauerhafte Mitarbeit im Bereich der BIA-Messungen.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei meinem Doktorandinnen-Team für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die gegenseitige Motivation.

Weiterhin danke ich meiner Familie sowie meinen engsten Freunden und Freundinnen für die uneingeschränkte Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patientinnen für ihre Studienteilnahme bedanken.