

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

DISSERTATION

Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen bei
Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer
patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Rasch

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1. Einleitung	4
1.1 Ovarialkarzinome	4
1.2 Prognosefaktoren und Risikofaktoren	5
1.3 Performance Status.....	6
1.4 Charlson Comorbidity Index	6
1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit	7
2. Methodik	9
2.1 Studienkohorte und Studiendesign	9
2.2 Datenerhebung.....	9
2.3 Datenauswertung und Statistik.....	11
3. Ergebnisse	14
3.1 Zusammenhang zwischen präoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb)	18
3.2 Zusammenhang von intraoperativen Daten und tumorbezogenen Daten und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb)	21
3.3 Multivariate Analyse der präoperativen, intraoperativen und tumorbezogenen Parameter und der schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb).....	23
4. Diskussion.....	24
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	24
4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand.....	25

4.3	Stärken und Limitationen der Studie	28
5.	Fazit	32
	Literaturverzeichnis	33
	Eidesstattliche Versicherung	41
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....	42
	Auszug aus der Journal Summary List	43
	Druckexemplar der Publikation	45
	Lebenslauf.....	56
	Komplette Publikationsliste	58
	Danksagung	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnen Charakteristika im Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	15
Tabelle 2: Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen.....	16
Tabelle 3: Komorbiditäten.....	17
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen präoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	19
Tabelle 5: Zusammenhang von intraoperativen Daten und tumorbezogenen Daten und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	22
Tabelle 6: Multivariate Analyse von präoperativen, tumorbezogenen und intraoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CONSORT-Flussdiagramm.....	12
---	----

Abkürzungsverzeichnis

ACCI	Age-adjusted Charlson Comorbidity Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index, Charlson Komorbiditätsindex
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - C30
FFP	Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
IBM	International Business Machines Corporation
LION	Lymphadenectomy in ovarian neoplasms
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
OR	Odds Ratio
RISC-Gyn Trial	Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study
ROC	Receiver-Operator-Characteristics
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Transfusionseinheiten

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chirurgische Behandlung des Ovarialkarzinoms ist das zentrale Element der onkologischen Therapie. Schwere postoperative Komplikationen können die Folge von ausgedehnten Operationen sein. Ziel dieser Studie war es, in diesem Zusammenhang mögliche Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen zu evaluieren.

Methodik: Von Oktober 2015 bis Januar 2017 wurden Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin an der Klinik für Gynäkologie eine zytoreduktive Resektion bei Ovarialkarzinom erhielten.

Es wurden systematisch zahlreiche Screening-Instrumente, geriatrische Fragebögen und Einzelmessungen angewandt, sowie intraoperative Parameter erfasst. Unterschiedliche mögliche Risikofaktoren wurden prospektiv erhoben, wie beispielsweise der Charlson Comorbidity Index (CCI), der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), die American Society of Anesthesiologists Klasse (ASA Klasse) oder der body mass index (BMI). Postoperative Komplikationen wurden in täglichen Visiten erfasst und anhand der Clavien-Dindo Kriterien eingeteilt. Die Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen wurden mittels logistischer Regression analysiert.

Ergebnisse: Es entwickelten 19 (17,9 %) von 106 in die Studie eingeschlossenen Patienten schwere postoperative Komplikationen mit einem Grad \geq IIIb nach den Clavien-Dindo-Kriterien.

Signifikante Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen in der multivariablen Regressionsanalyse waren eine verminderte Alltagsfunktion (ECOG PS) > 1 (Odds Ratio OR) 13,34, 95% Konfidenzintervall (CI) 1,74-102,30, $p = 0,01$), ein Body Mass Index (BMI) > 25 kg/m² (OR 10,48, 95% CI 2,38-46,02, $p = 0,002$), sowie die Verwendung von intraoperativem Noradrenalin $> 0,11$ µg/kg/min (OR 4,69, 95% CI 1,13-19,46, $p = 0,03$) und intraoperativem gefrorenem Frischplasma (FFP) > 17 Transfusionseinheiten (OR 4,11, 95% CI 1,12-15,14, $p = 0,03$).

Fazit: Die Patientencharakteristika wie der ECOG PS und der BMI hatten in dieser Studie einen größeren Einfluss auf Komplikationen als Alter, Komorbiditäten oder die einzelnen chirurgischen Eingriffe selbst. Die Ergebnisse unterstreichen, dass die präoperative Einschätzung von Alltagsfunktion, Ernährungszustand und die kritische intraoperative Überwachung des Volumenmanagements dazu beitragen können, postoperative Komplikationen zu vermeiden.

Abstract

Background: Surgery is the central element of oncologic therapy for ovarian cancer. Severe postoperative complications may result from extensive surgery. The aim of this study was to evaluate possible predictive factors for severe postoperative complications.

Methods: From October 2015 to January 2017, patients who underwent cytoreductive surgery for ovarian cancer at the Department of Gynecology, Campus Virchow Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, were included in the study. Numerous screening instruments, geriatric questionnaires, and individual measurements were systematically applied, and intraoperative parameters were recorded. Different potential risk factors were prospectively collected, such as Charlson comorbidity index (CCI), Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), American society of anesthesiologists class (ASA class), or body mass index (BMI). Postoperative complications were recorded in daily rounds and classified using the Clavien-Dindo criteria. Logistic regression models were used to analyze risk factors for severe postoperative complications.

Results: There were 19 (17.9%) of 106 included patients who developed severe postoperative complications with a grade \geq IIIb according to the Clavien-Dindo criteria. Significant predictors of severe postoperative complications in multivariable regression analysis were: decreased everyday function (ECOG PS) > 1 (odds ratio OR) 13.34, 95% confidence interval (CI) 1.74-102.30, $p = 0.01$), body mass index (BMI) > 25 kg/m² (OR 10.48, 95% CI 2.38-46.02, $p = 0.002$), and use of intraoperative norepinephrine > 0.11 μ g/kg/min (OR 4.69, 95% CI 1.13-19.46, $p = 0.03$) as well as intraoperative fresh frozen plasma (FFP) > 17 units (OR 4.11, 95% CI 1.12-15.14, $p = 0.03$).

Conclusion: Patient characteristics such as ECOG PS and BMI had a greater impact on complications in this study than age, comorbidities, or the individual surgical procedures themselves. Preoperative assessment of daily function and nutritional status, as well as critical intraoperative monitoring of volume management may help prevent postoperative complications in the future.

1 Einleitung

1.1 Ovarialkarzinome

Etwa 7000 Frauen in Deutschland erkranken jährlich an einem Ovarialkarzinom. Nach dem Mammakarzinom ist das Ovarialkarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung in Deutschland. [1] Im Durchschnitt erkranken Patientinnen in einem Alter von 69 Jahren. [1] Da die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt wird, ist die durchschnittliche Überlebensdauer nach Erstdiagnose kurz. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt derzeit ca. 42 %. [1] In früheren Stadien sind die Überlebenszeiten deutlich länger, die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 88% im Stadium I, beziehungsweise bei 79% im Stadium II. [1] Trotz der schlechten Prognose gibt es aktuell keine Empfehlungen für ein flächendeckendes Screening zur Früherkennung. [2]

Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms ist das zentrale Element der onkologischen Behandlung. Die makroskopische Tumorfreiheit ist das Ziel von Primäroperationen und korreliert mit dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben. [2–5] Die Operationen sind oft umfangreich und bereits in frühen Stadien wird ein ausgedehnter chirurgischer Eingriff unter anderem mit Längsschnittlaparotomie, Salpingo-Oophorektomie beidseits, Hysterektomie, Omentektomie und gegebenenfalls Lymphadenektomie durchgeführt. [2] In der Regel folgt der operativen Therapie eine adjuvante Platin- und Taxan- basierte Chemotherapie. [2,6]

Die komplexen operativen Verfahren können zu schweren postoperativen Komplikationen führen. [7] Diese Komplikationen können zu verlängerten Genesungszeiten und längeren Aufenthalten auf der Intensivstation führen. Insgesamt längere Krankenhausaufenthalte und damit eine Verzögerung der adjuvanten Chemotherapie wirken sich jedoch negativ auf die Lebensqualität und die Prognose der Patientinnen aus. [8] Deshalb gilt es, postoperative Komplikationen möglichst zu vermeiden, um zugunsten des Gesamtüberlebens zügig mit einer Chemotherapie zu beginnen sowie so die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten.

1.2 Prognosefaktoren und Risikofaktoren

Etablierte Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms, die zur Vorhersage des kurz- und langfristigen Outcomes herangezogen werden, sind neben dem postoperativen Tumorrest, Alter und Allgemeinzustand der Patientin: Tumorstadium, Tumorgrading und der histologische Typ. [2]

Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Insbesondere Komorbiditäten werden in der präoperativen anästhesiologischen Einschätzung betrachtet. [9] Andere Parameter, die als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach Primäroperationen des Ovarialkarzinoms diskutiert werden, sind unter anderem das Alter, der body mass index (BMI), ein erhöhter Wert im American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (ASA Klasse), das präoperative Serum-Albumin, das Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) Stadium oder die chirurgische Komplexität der durchgeführten Maßnahmen. [10–15] In der Literatur besteht Konsens darüber, dass insbesondere bei gefährdeten Patientinnen verschiedene Aspekte zu berücksichtigen sind und eine multidimensionale Sichtweise beibehalten werden muss, um das Operationsrisiko zu minimieren. [16]

Intraoperative Parameter, die als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen untersucht werden, sind beispielsweise Hypothermie oder die chirurgische Komplexität des Eingriffs. [12,17]

Aufgrund des verringerten makroskopischen Tumorrests haben Patientinnen, bei denen ein chirurgisch aggressiveres Vorgehen angewandt wurde, eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit. [4] Die chirurgische Komplexität des aggressiveren Vorgehens wird jedoch auch als Risikofaktor für postoperative Komplikationen gewertet. [12]

Insbesondere bei älteren Patientinnen können postoperative Komplikationen zu einem Verlust der Selbstständigkeit und damit zu einer verminderten Lebensqualität führen. [18]

Es muss daher sorgfältig abgewogen werden, ob diese Patientinnen dann tatsächlich von der verlängerten Gesamtüberlebenszeit profitieren.

Eine zuverlässige Risikoeinschätzung von Patientinnen ist einerseits für die individuelle präoperative Aufklärung und Beratung essenziell, andererseits können dadurch auch jene Patientinnen identifiziert werden, die möglicherweise zu vulnerabel für eine radikale Tumorreduktion sind und bei denen alternative Therapiekonzepte, wie eine neoadjuvante Therapie, in Erwägung gezogen werden könnten. [19–21] Außerdem ergeben sie die Möglichkeit, präoperativ bereits einzugreifen und mittels Prähabilitationsmaßnahmen die Ausgangssituation der Patientinnen zu verbessern. [22]

1.3 Performance Status

Es gibt unterschiedliche Ansätze, den allgemeinen Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten zu beurteilen. Speziell für die Onkologie wurde der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) vereinfacht aus dem Karnofsky Index entwickelt und 1982 veröffentlicht. [23,24] Er quantifiziert die tägliche körperliche Leistungsfähigkeit und Fähigkeit zur eigenständigen Versorgung im Alltag und besteht aus 6 Punkten. ECOG PS 0 beschreibt eine normale und uneingeschränkte Aktivität, ECOG PS 6 wird für tote Patientinnen und Patienten vergeben. [25]

Auch die eingangs bereits erwähnte ASA Klasse ist ein Instrument, das zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands genutzt wird. Sie beschreibt den aktuellen physischen Zustand unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen. [26] Im Gegensatz dazu beschreibt der ECOG PS das Aktivitätsniveau im Alltag und legt somit einen größeren Fokus auf die funktionellen Auswirkungen der onkologischen Erkrankung auf Patientinnen und Patienten. Teilweise wird der ECOG PS sogar zur Bewertung der Lebensqualität genutzt. In Bezug auf die präoperative Risikobewertung von Ovarialkarzinompatientinnen gibt es allerdings nur wenige Studien, die den ECOG PS genauer betrachten. [14]

1.4 Charlson Comorbidity Index

Ein weiterer Ansatz für die Einschätzung des Gesundheitszustands von Patientinnen und Patienten ist die Betrachtung von Begleiterkrankungen, beispielsweise durch den Charlson Comorbidity Index (CCI).

Der CCI ist ein Maß zur Erfassung und Bewertung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten. Er wurde 1987 von Dr. Mary Charlson und ihren Kolleginnen und

Kollegen entwickelt und basiert auf einer Liste von 19 verschiedenen Erkrankungen, die mit unterschiedlichen Gewichtungen bewertet werden. [27,28]

Der CCI berücksichtigt verschiedene Begleiterkrankungen wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen oder Lebererkrankungen und weist jedem Patienten basierend auf den vorhandenen Erkrankungen Punkte zu. Der Gesamtscore des CCI setzt sich aus der Summe der Punkte zusammen. [27,28] Mithilfe der Punktzahl kann die Mortalität der Patientinnen und Patienten beurteilt werden und sowohl die 1-Jahres- als auch 10-Jahres-Sterblichkeitsrate berechnet werden. [28]

Höhere Scores zeigen demnach einerseits ein höheres Mortalitätsrisiko und andererseits auch das Vorliegen schwerwiegenderer Begleiterkrankungen an.

Der Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) wurde als Weiterentwicklung des ursprünglichen CCI entwickelt. Beim ACCI wird ab dem Alter von 50 Jahren ein Punkt pro Lebensjahrzehnt zur Gesamtpunktzahl hinzuaddiert. [27]

Obwohl der CCI und der ACCI häufig erhoben werden, ist die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen postoperativen Komplikationen bei Ovarialkarzinompatientinnen und dem ACCI noch uneindeutig. [14,29]

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

Generell ist die Vorhersage von Komplikationen eine große Herausforderung. In bisherigen Untersuchungen konnten zwar bereits unterschiedliche Risikofaktoren für postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom gefunden werden, jedoch wurden die meisten dieser Studien retrospektiv durchgeführt. [10–14] Darüber hinaus gibt es nur wenige Studien, die sowohl präoperative als auch intraoperative Faktoren mit einbeziehen.

Mithilfe der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie sollen die komplexen, für postoperative Komplikationen verantwortlichen Faktoren besser definiert werden. Im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns wurden neben präoperativen auch intraoperative Parameter erhoben. [15]

Die Hypothese der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie ist, dass die Variablen Alter und Begleiterkrankungen allein nicht ausreichen, um das postoperative Outcome zuverlässig vorherzusagen. [15] Darüber hinaus soll untersucht werden, inwiefern weitere Parameter, welche die allgemeine Fitness und physiologischen Reserven der

Patientinnen umfassender beschreiben, die Risikostratifizierung verbessern können. Im Folgenden werden jene Parameter genauer analysiert, insbesondere im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert.

2 Methodik

2.1 Studienkohorte und Studiendesign

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation wurde eine Analyse der Daten der „RISC-Gyn“ Studie vorgenommen. [30] Das Ziel dieser prospektiven Studie ist es, prädiktive Parameter für schwere Komplikationen von gynäkologisch-onkologischen Operationen zu definieren. Die klinische Kohortenstudie wurde an der Klinik für Gynäkologie mit dem Zentrum für onkologische Chirurgie Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von Oktober 2015 bis Januar 2017. Alle Patientinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin stimmte ihrer Durchführung zu (EA2/122/15). [15]

Die Befragung der Patientinnen, sowie die unterschiedlichen klinischen Tests fanden ein bis drei Tage vor der geplanten Operation statt und erfolgten durch medizinisch geschultes Personal. Die Dauer der Untersuchung und Befragung betrug jeweils ca. 90 Minuten.

Die Einschlusskriterien der Patientinnen für die Studie waren ein geplanter Eingriff mit einer voraussichtlichen Mindestdauer von 60 Minuten, ein Alter von über 18 Jahren, sowie ein histologisch bestätigtes Malignom oder ein starker, auf bildgebende Verfahren oder Laborergebnisse beruhender Verdacht auf ein gynäkologisches Malignom. [15] Von den initial 237 eingeschlossenen Patientinnen wurden 11 Patientinnen postoperativ ausgeschlossen, da sich histologisch eine gutartige Tumorentität ergab oder die Operationszeit unter 60 Minuten lag.[15]

2.2 Datenerhebung

Bei der Befragung der Patientinnen wurden verschiedene Screening-Instrumente und validierte Fragebögen eingesetzt, um den physischen, psychischen und kognitiven Zustand jeder Patientin zu messen.

Dies umfasste eine gründliche Anamnese aller Patientinnen, einschließlich der Familienanamnese, Vorerkrankungen und regelmäßiger Medikamenteneinnahme. Größe und Gewicht, sowie präoperative Laborwerte aus routinemäßig durchgeführten Blutuntersuchungen wurden erfasst. [15]

Zur Quantifizierung des Gewichts wurde der BMI ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$) genutzt.

Anhand des BMI wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt: Normalgewicht (BMI 20-25kg/m²), Übergewicht (BMI 25-30kg/m²) und Adipositas (BMI > 30kg/m²).

Die einzelnen Fragen betrafen den soziodemografischen und sozioökonomischen Status, den Lebensstil, die Krebserkrankung betreffende Symptome, die Mobilität und die körperliche Aktivität. [15]

Es erfolgte die Messung von Blutdruck, Pulsfrequenz und der Sauerstoffsättigung des Blutes mittels Pulsoximetrie. Es wurde ein EKG erstellt, eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt und die Handkraft mittels Handdynamometer bestimmt. Der Timed up and go Test erfolgte zur Einschätzung der Mobilität und des Sturzrisikos. [31]

Zur Beurteilung der Lebensqualität der onkologischen Patientinnen wurde der Core Quality of Life Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) sowie das Distress Thermometer des National Comprehensive Cancer Network erhoben. [32,33] Die Alltagskompetenz wurde mittels Barthel-Index und Instrumental Activities of Daily Living Skala nach Lawton und Brody gemessen. [34,35]

Des Weiteren erfolgte die Erhebung des Mini Mental Status Tests zur Einschätzung kognitiver Störungen, eine Schmerzbewertung mittels numerischer Rating-Skala und die Einschätzung des Risikos für Mangelernährung mittels des Nutritional Risk Screenings 2002 (NRS-2002). [36,37]

Die Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex erfolgte nach Charlson et al. für jede Patientin.[28] Zur Berechnung des altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex wurde, beginnend bei dem 50.-59. Lebensjahr, pro Lebensjahrzehnt der Patientin ein weiterer Punkt hinzugefügt. [15,27] Darüber hinaus wurden die Patientinnen nach häufigen, klinisch relevanten Nebenerkrankungen wie Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen, wie bspw. Vorhofflimmern, gefragt. Der Fragebogen umfasste jedoch auch weitere Krankheitsbilder, wie Polyneuropathie und Lymphödeme.

Um den Allgemeinzustand jeder Patientin zu erfassen, wurde vor der Operation der ECOG PS von Gynäkologinnen und Gynäkologen und die ASA Klassifikation von Anästhesistinnen und Anästhesisten erhoben. [15,24,25,38,39]

Intraoperativ wurden Daten über die Tumorausbreitung, die einzelnen operativen Maßnahmen und die perioperativen anästhesiologischen Parameter aufgezeichnet. Alle Operationen wurden von spezialisierten gynäkologisch-onkologischen Chirurgen durchgeführt. [15]

Um eine genaue Dokumentation der postoperativen Komplikationen zu erreichen, wurde jede Patientin bis zum Ende ihres Krankenhausaufenthalts täglich visitiert. Drei Monate nach der Operation erfolgte eine telefonische Nachverfolgung, um auch postoperative Komplikationen, die noch nach der Entlassung der Patientin auftraten, mit einzubeziehen. [15]

Zur Einstufung von postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet. Das System besteht aus sieben Graden (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb und V). Die einzelnen Grade richten sich nach der erforderlichen Therapie für die jeweilige Komplikation. Komplikationen mit dem Grad IIIb erfordern einen Eingriff unter Vollnarkose. Die Definition einer des Grades IV ist ein "lebensbedrohliches Ereignis, das eine Behandlung auf der Intensivstation erfordert", und Grad V ist definiert als "Tod des Patienten". [40]

Je nach Schweregrad der postoperativen Komplikationen wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patientinnen ohne postoperative Komplikationen oder mit milden postoperativen Komplikationen (Grad 0-IIIa), die zweite Gruppe aus Patientinnen mit schweren postoperativen Komplikationen (Grad IIIb-V). Schwere postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation Grad IIIb, IV und V) bis zu 30 Tage nach der Operation wurden als primärer Endpunkt der Studie definiert. [15]

2.3 Datenauswertung und Statistik

Für die Publikation wurden nun zunächst die Patientinnen mit Ovarialkarzinomen aus der Kohorte selektiert. [15]

Von 226 eingeschlossenen gynäkologischen Krebspatientinnen hatten 155 Patientinnen ein Ovarialkarzinom oder ein Peritonealkarzinom. Im nächsten Schritt wurden Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung ausgeschlossen. [15] Siehe Abbildung 1 für das CONSORT-Flussdiagramm.

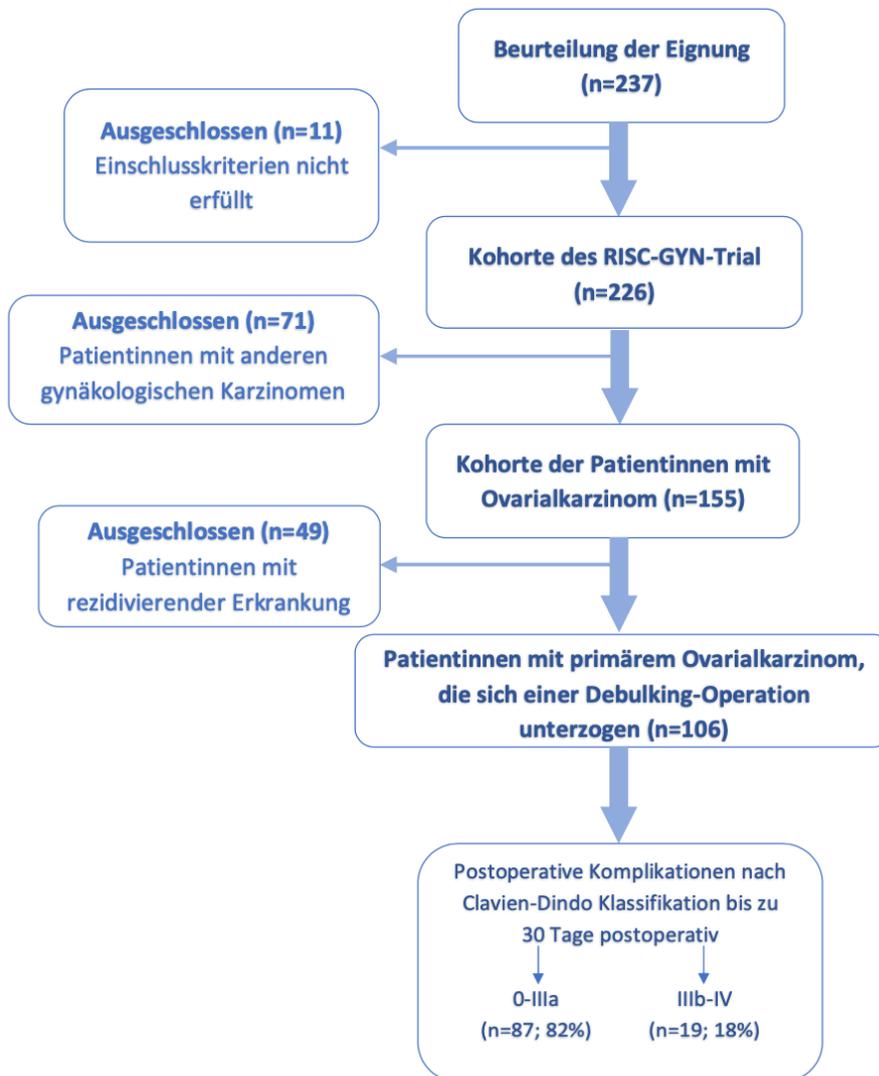


Abbildung 1 CONSORT-Flussdiagramm (modifiziert nach Inci MG et al., 2021 [15])

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Zur Vergleichsanalyse zwischen Gruppen wurde, wenn angemessen, der Exakte Fisher-Test für dichotome Variablen, Kendall-tau-b für ordinale Variablen, der Chi-Test für nominale Variablen und der Kruskal-Wallis-Test oder Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt. [15]

Zur Bewertung der Vorhersagegenauigkeit kontinuierlicher Variablen für die Unterscheidung von Patientinnen mit schweren postoperativen Komplikationen von solchen ohne schwere postoperative Komplikationen wurden Receiver-Operator-Characteristics (ROC) Kurvenanalysen durchgeführt. Des Weiteren wurden ROC Kurvenanalysen zur Festlegung von Cut-offs erhoben. [15]

Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Odds Ratios (ORs) mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (95% CI) zu erhalten. Signifikante und relevante Parameter aus der univariaten Analyse wurden in einem zweiten Schritt mit einem multivariaten Modell auf Unabhängigkeit überprüft. Multivariable logistische Regressionsanalysen wurden schrittweise mit $p_{in} = 0,05$ und $p_{out} = 0,10$ durchgeführt. Aus den multivariablen Analysen wurden Fälle mit fehlenden Werten ausgeschlossen. Das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Tests definiert als $p < 0,05$ ohne Änderung für Mehrfachvergleiche. Für die statistische Analyse wurde IBM® SPSS® Statistics 25 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, United States of America) verwendet. [15]

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 106 Frauen, die zwischen Oktober 2015 bis Januar 2017 an der Klinik für Gynäkologie Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund eines Ovarialkarzinoms operiert wurden, in die Studie eingeschlossen. Eine zusammenfassende Übersicht über die Studienkohorte bietet die Tabelle 1. [15]

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Inci et al. [15]

Tabelle 1 Patientinnen Charakteristika im Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation [15]

	Total n = 106 (Streuung oder %)	Clavien-Dindo Klassifikation Grad 0-IIIa n = 87 n (Streuung oder %)	Clavien-Dindo Klassifikation Grad ≥ IIIb n = 19 n (Streuung oder %)	p-Wert
Durchschnittsalter (Jahre)	57 (18-87)	55 (18-86)	63 (31-87)	0.2
Alter ≥ 65 Jahre	42 (39.6)	32 (36.8)	10 (52.6)	0.2
Alter ≥ 70 Jahre	28 (26.4)	21 (24.1)	7 (36.8)	0.3
Normalgewicht (BMI 20 – 25 kg/m ²)	43 (40.6)	40 (46.0)	3 (15.8)	<0.001
Übergewicht (BMI 25 - 30 kg/m ²)	28 (26.4)	19 (21.8)	9 (47.4)	
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	20 (18.9)	13 (14.9)	7 (36.8)	
Albumin < 35.6 g/L	15 (15.6)	9 (11.5)	6 (33.3)	0.02
Kalium < 3.7 mmol/L	12 (11.4)	7 (8.1)	5 (26.3)	0.02
Neoadjuvante Chemotherapie	11	9	2	1.0
Komorbiditäten				
Charlson-Komorbiditätsindex ≥ 1	32 (30.2)	20 (23.0)	12 (63.2)	0.001
Arterieller Hypertonus	34 (32.1)	27 (31.0)	7 (36.8)	0.6
Diabetes mellitus Typ I und Typ II	9 (8.5)	5 (5.7)	4 (21.1)	0.03
Polypharmazie (> 5 Medikamente)	21 (19.8)	13 (14.9)	8 (42.1)	0.007
täglicher Nikotinkonsum	24 (22.5)	21 (24.1)	3 (15.8)	0.4
täglicher Alkoholkonsum	13 (12.3)	11 (12.6)	2 (10.5)	0.8
Aszites	59 (59.0)	44 (54.3)	15 (78.9)	0.4
Performance Status				
ASA Klasse > 2	29 (27.6)	21 (24.1)	8 (44.4)	0.08
ECOG PS > 1	8 (7.5)	3 (3.4)	5 (26.3)	0.001
FIGO Stadium				
FIGO Stadium I – II	17 (16.2)	15 (17.4)	2 (10.6)	0.4
FIGO Stadium III – IV	88 (83.8)	71 (82.5)	17 (89.6)	
Tumorgrading				
High-grade	91 (92.9)	75 (92.6)	16 (94.1)	0.2
Low-grade	7 (7.1)	6 (7.4)	1 (5.9)	

BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Insgesamt traten bei 19 Patientinnen (17,9%) Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation Grad \geq IIIb auf, eine von ihnen (0, 9%) starb innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Die häufigsten postoperativen Komplikationen in der Kohorte waren Pleuraergüsse (n = 31; 29%), Harnwegsinfekte (n = 14; 13%), Anastomoseninsuffizienzen (n = 9; 8%), Wunddehiszenzen (n = 5; 4%), Peritonitis (n = 5; 4%) und thromboembolische Ereignisse (n = 5; 4%). Tabelle 2 zeigt die aufgetretenen Komplikationen. [15]

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Inci et al. [15]

Tabelle 2 Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen (modifiziert nach Inci MG et al., 2021 [15])

	n (%)
Postoperative Pleuraergüsse	31 (29.3)
Harnwegsinfektion	14 (13.2)
Anastomoseninsuffizienz	9 (8.5)
Neurologische Störungen	5 (4.7)
Peritonitis	5 (4.7)
Pneumonie	5 (4.7)
Thromboembolische Ereignisse	5 (4.7)
Wunddehiszenz	5 (4.7)
Delir	4 (3.8)
Sepsis	4 (3.8)
Darmperforation	2 (1.9)
Ileus	3 (2.8)
Pneumothorax	3 (2.8)
Fisteln	1 (0.9)
Organversagen	1 (0.9)

Die häufigsten Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie (n = 34; 32%), Polyneuropathie (n = 23; 22%), chronische Lungenerkrankungen (n = 10; 9%) und Diabetes mellitus Typ I und Typ II (n = 9; 8%). Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n = 35; 37%) waren definiert als aktueller Myokardinfarkt oder Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern. Weitere Einzelheiten zur Verteilung der Nebenerkrankungen sind der Tabelle 3 zu entnehmen. [15]

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Inci et al. [15]

Tabelle 3 Komorbiditäten (modifiziert nach Inci MG et al., 2021 [15])

	n (%)
Charlson Komorbiditätsindex	
Chronische Lungenerkrankung	10 (9.4)
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	9 (8.5)
Systolische Herzinsuffizienz	5 (4.7)
Myokardinfarkt	4 (3.8)
Kollagenosen	4 (3.8)
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	3 (2.8)
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2 (1.9)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2 (1.9)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	2 (1.9)
Leichte Lebererkrankung	1 (0.9)
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	1 (0.9)
AIDS (Akquiriertes Immundefizienz Syndrom)	0
Demenz	0
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	0
Hemiplegie	0
Leukämie	0
Lymphom	0
Metastasierter solider Tumor	0
Tumor	0
Weitere Komorbiditäten	
Arterieller Hypertonus	34 (32.1)
Polyneuropathie	23 (14.8)
Herzrhythmusstörungen	14 (13.2)
Vorhofflimmern	8 (7.5)
Lymphödeme	3 (2.8)

Verglichen mit Patientinnen ohne oder mit weniger schweren Komplikationen hatten Patientinnen mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen signifikant mehr Komorbiditäten (Charlson-Komorbiditätsindex ≥ 1 ; 63% vs. 23%; $p = 0,001$), nahmen mehr Medikamente ein (Polypharmazie > 5 Medikamente; 42% vs. 15%; $p = 0,007$) und hatten häufiger einen Diabetes mellitus Typ I oder Typ II (21% vs. 6%; $p = 0,03$). Sie wiesen signifikant häufiger eine Hypokaliämie (26% vs. 8%; $p = 0,02$) und eine Hypoalbuminämie (33% vs. 12%; $p = 0,02$) auf. [15]

Des Weiteren zeigte ihr ECOG PS häufiger eine Beeinträchtigung in der Alltagsfunktion (26% vs. 3%; $p = 0,001$). [15]

3.1 Zusammenhang zwischen präoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb)

Eine ASA Klasse > 2 (OR 2,51; 95% CI 0,88-7,20; $p < 0,09$) und ein ECOG PS > 1 (OR 10,0; 95% CI 2,15-46,61; $p = 0,003$) waren mit schweren Komplikationen verbunden. [15]

Des Weiteren zeigte die univariate logistische Regression, dass eine erhöhte Anzahl von Nebenerkrankungen (Charlson-Komorbiditätsindex ≥ 1) signifikant mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen verbunden war (OR 5,74; 95% CI 2,00-16,54; $p = 0,001$). Der alteradjustierte Charlson-Komorbiditätsindex war bei einem Cut-off-Wert von > 2 signifikant (OR 5,08; 95% CI 1,74-14,83; $p = 0,003$). [15]

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (OR 3,79; 95% CI 1,29-11,12; $p = 0,02$) und Diabetes mellitus Typ I und Typ II (OR 4,37; 95% CI 1,05-18,19; $p = 0,04$), Ileus- und Subileussyptomatik (OR 8,00; 95% CI 1,23-51,56; $p = 0,03$) und die gleichzeitige Einnahme von mehr als fünf Medikamenten (OR 4,14; 95% CI 1,40-12,25; $p = 0,01$) zeigten eine signifikante Korrelation mit postoperativen Komplikationen in der univariaten logistischen Regression, Bluthochdruck hingegen nicht. Lebererkrankungen, chronische Lungenerkrankungen und Nierenerkrankungen zeigten keine Korrelation mit schweren postoperativen Komplikationen. Hypokaliämie ($< 3,7$ mmol/l) (OR 4,03; 95% CI 1,12-14,50; $p = 0,03$), ein erniedrigter INR ($\leq 0,9$) (OR 9,84; 95% CI 1,71-56,68; $p = 0,01$) und Hyperbilirubinämie ($> 0,46$ mg/dl) (OR 3,62; 95% CI 0,98-13,42; $p = 0,05$) waren mit schweren postoperativen Komplikationen assoziiert. [15]

Für übergewichtige Patientinnen mit einem BMI > 25 -30 kg/m² war das Risiko, schwerwiegende Komplikationen zu entwickeln, 8-mal höher (OR 8,68; 95% CI 2,13-35,46; $p = 0,003$) als bei normalgewichtigen Patientinnen. Für adipöse Patientinnen mit

einem BMI über 30 kg/m² war das Risiko sogar 9-mal höher (OR 9,87; 95% CI 2,24-43,43; p = 0,002). [15]

Weder das Alter als kontinuierliche Variable (OR 1,91; 95% CI 0,70-5,19; p = 0,2), noch das Alter ≥ 70 Jahre (OR 1,83; 95% CI 0,64-5,26; p = 0,3) zeigten einen Zusammenhang mit schweren postoperativen Komplikationen. [15]

Alle präoperativen Parameter wurden in die schrittweise logistische Regression einbezogen. Hier zeigte eine eingeschränkte Alltagsfunktion, also der ECOG PS > 1 (OR 8,87; 95% CI 1,34-58,75; p = 0,02), die größte Korrelation mit schweren postoperativen Komplikationen. Übergewicht und Adipositas (BMI > 25 kg/m²; OR 8,54; 95% CI 1,82-31,37; p < 0,005) waren ebenfalls hoch signifikant mit Komplikationen assoziiert. Darüber hinaus war der Charlson-Komorbiditätsindex (OR 3,33; 95% CI 1,03-10,81; p = 0,05) ein unabhängiger prädiktiver Parameter für postoperative Komplikationen. Der altersadjustierte Charlson-Komorbiditätsindex und alle bewerteten Komorbiditäten verloren in der multivariaten Analyse an Bedeutung. Ausführliche Informationen zur univariaten und multivariaten Analyse der präoperativen Variablen finden Sie in Tabelle 4.[15]

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Inci et al. [15]

Tabelle 4 Zusammenhang zwischen präoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (modifiziert nach Inci MG et al., 2021 [15])

	Univariate Analyse	p-Wert	Multivariate Analyse	p-Wert
Präoperative Parameter	Unadjusted OR (95% CI)		Adjusted OR (95% CI)	
Alter (kontinuierliche Variable)	1.91 (0.70-5.19)	0.2		
Alter ≥ 70 Jahre	1.83 (0.64-5.26)	0.3		
Performance Status				
ASA Klasse > 2	2.51 (0.88 – 7.20)	0.09		
ECOG PS > 1	10.0 (2.15-46.61)	0.003	8.87 (1.34 – 58.75)	0.02
Komorbiditäten				
Charlson Komorbiditätsindex ≥ 1	5.74 (2.00-16.54)	0.001	3.33 (1.03 – 10.81)	0.05
Altersadjustierter Charlson Komorbiditätsindex > 2	5.08 (1.74-14.83)	0.003		

Polypharmazie (> 5 Medikamente)	4.14 (1.40-12.25)	0.01		
Obstipationssymptomatik	8.00 (1.23-51.56)	0.03		
Täglicher Alkoholkonsum	0.81 (0.17-4.01)	0.8		
Täglicher Nikotinkonsum	0.59 (0.16-2.22)	0.4		
Diabetes mellitus Typ I und Typ II	4.37 (1.05-18.19)	0.04		
Kardiovaskuläre Erkrankung	3.79 (1.29-11.12)	0.02		
Nierenerkrankung	1.09 (0.12-10.13)	1.0		
Chronische Lungenerkrankung	2.14 (0.50-9.18)	0.3		
Lebererkrankung	4.78 (0.29-80.0)	0.3		
Arterieller Hypertonus	1.30 (0.46-3.66)	0.6		
Thromboembolisches Ereignis	0.86 (0.18-4.15)	1.0		
Polyneuropathie	0.75 (0.90-6.62)	0.8		
BMI (kg/m²) kategorisch				
< 20 (Untergewicht)	0.00 (0.00-0.00)	1.00		
26 – 30 (Übergewicht)	8.68 (2.13-35.46)	0.003	8.54 (1.82 - 31.37)	0.005
> 30 (Adipositas)	9.87 (2.24-43.43)	0.002		
Laborwerte				
Kalium < 3.7 mmol/L	4.03 (1.12-14.50)	0.03		
INR ≤ 0.9	9.84 (1.71-56.68)	0.01		
Kreatinin > 0.75 mg/dL	2.01 (0.74-5.47)	0.17		
Albumin < 35.6 g/L	3.83 (1.15-12.74)	0.03		
GFR < 81,5 ml/min	0.43 (0.16-1.17)	0.1		
Hämoglobin < 12.25 g/dL	0.37 (0.99-1.37)	0.1		
Natrium < 137 mmol/L	1.43 (0.35-5.77)	0.6		
ALT > 35 U/l	1.65 (0.39-6.97)	0.5		
AST > 35 U/l	1.34 (0.38-4.74)	0.7		
Bilirubin > 0,46 mg/dl	3.62 (0.98-13.42)	0.05		

ASA, American Society of Anesthesiologists; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BMI, Body Mass Index; INR, International Normalized Ratio; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; ALT, Alanin- Aminotransferase; AST, Aspartat- Aminotransferase

3.2 Zusammenhang von intraoperativen Daten und tumorbezogenen Daten und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb)

Die chirurgischen Maßnahmen, die in der Publikation besonders betrachtet wurden, waren die Darmresektion mit Resektion des Dickdarms (n = 56; 53%) und des Dünndarms (n = 17; 16%) sowie operative Maßnahmen im Oberbauch (n = 36; 34%), wie beispielsweise Zwerchfellteilresektion, Leberteilresektion oder Metastasenresektion im Oberbauch und die pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie (n = 77; 72%). [15]

In der univariaten Analyse zeigten die einzelnen chirurgischen Verfahren, eine lange Operationsdauer, eine intraoperative Hypothermie (< 36 °C) und die meisten anderen tumorbezogenen Merkmale keine signifikante Korrelation mit Komplikationen. [15] Nur die Verwendung von mehr als $0,11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Noradrenalin (OR 3,00; 95% CI 0,99-9,05; $p = 0,05$) und größere Mengen von transfundiertem gefrorenem Frischplasma (OR 4,26; 95% CI 1,51-12,04; $p = 0,006$) zeigten einen signifikanten Zusammenhang. [15]

In der multivariaten Analyse wurden nun die intraoperativen und tumorbezogenen Parameter ebenfalls in einer schrittweisen logistischen Regression analysiert. Nur die intraoperative Verwendung von mehr als 17 Transfusionseinheiten (TE) gefrorenen Frischplasmas (OR 5,93; 95% CI 1,70-20,61; $p = 0,005$) und die pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie (OR 3,43; 95% CI 1,04-11,30; $p = 0,04$) blieben signifikant mit schweren postoperativen Komplikationen assoziiert. [15]

Zu weiteren Einzelheiten der intraoperativen, anästhesiologischen und chirurgischen Parameter, sowie der Tumormerkmale, siehe Tabelle 5. [15]

Die folgende Tabelle wurden in englischer Sprache vorab veröffentlicht in Inci et al. [15]

Tabelle 5 Zusammenhang von intraoperativen Daten und tumorbezogenen Daten und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (modifiziert nach Inci MG et al., 2021 [15])

	n (%)	Univariate Analyse	p-Wert	Multivariate Analyse	p-Wert
		Unadjusted OR (95% CI)		Adjusted OR (95% CI)	
Anästhesiologische Parameter					
Operationsdauer >255 Minuten	76 (71.7)	1.60 (0.48–5.28)	0.4		
Noradrenalin >0.11µg/kg/min	56 (52.8)	3.00 (0.99–9.05)	0.05		
Intraoperative Gabe von FFP >17 TE	23 (21.7)	4.26 (1.51-12.04)	0.006	5.93 (1.70-20.61)	0.005
Bluttransfusion >1 TE	48 (45.3)	2.43 (0.87-6.77)	0.09		
Hypothermie (Intraoperative Körpertemperatur < 36°C)	32 (30.2)	0.31 (0.06-1.73)	0.2		
Operationsparameter					
Pelvine und/oder paraaortale Lymphadenektomie	77 (72.6)	2.29 (0.81–6.43)	0.1	3.43 (1.04-11.30)	0.04
Operationen im Oberbauch	36 (34)	1.53 (0.56-4.32)	0.4		
Kolonresektion	56 (52.8)	1.83 (0.60-5.55)	0.3		
Dünndarmresektion	17 (16)	0.98 (0.25–3.81)	1.0		
Peritonealkarzinose	83 (78.3)	2.71 (0.58–12.68)	0.2		
Tumorbezogene Parameter					
Makroskopisch tumorfrei	67 (63.2)				
Tumorrest vorhanden	37 (34.9)	1.40 (0.51-3.88)	0.5		
Neoadjuvante Chemotherapie	11 (10.4)	1.02 (0.20-5.15)	1.0		
Aszites	70 (66)	3.15 (0.96-10.33)	0.06		
FIGO Stadium					
FIGO Stadium I	11 (10.4)				
FIGO Stadium II	6 (5.6)	2.00 (1.00-39.08)	0.7		
FIGO Stadium III	65 (61.3)	2.26 (0.26-19.42)	0.5		
FIGO Stadium IV	23 (21.7)	2.78 (0.28-27.21)	0.4		
Tumorgrading					
Low-Grade	7 (6.6)				
High-Grade	91 (85.8)	1.35 (0.28-6.47)	0.7		

FFP, fresh frozen plasma; TE, Transfusionseinheit; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;

3.3 Multivariate Analyse der präoperativen, intraoperativen und tumorbezogenen Parameter und der schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (\geq Grad IIIb)

Zu allen signifikanten Merkmalen aus der präoperativen Analyse wurden nun die intraoperativen und tumorbezogenen Parameter in die schrittweise logistische Regression hinzugefügt. [15]

Tabelle 6 zeigt Übergewicht und Adipositas mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (OR 10.48; 95% CI 2.38-46.02; $p = 0.002$), die Beeinträchtigung der Alltagsfunktion mit einem ECOG PS > 1 (OR 13.34; 95% CI 1.74-102.30; $p = 0.01$), die intraoperative Verwendung von mehr als $> 0.11 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenalin (OR 4.69; 95% CI 1.13-19.46; $p = 0.03$) und die intraoperative Verwendung von mehr als 17 TE gefrorenem Frischplasma (OR 4.11; 95% CI 1.12-15.14; $p = 0.03$) als prädiktiv für schwere postoperative Komplikationen. [15]

Tabelle 6 Multivariate Analyse von präoperativen, tumorbezogenen und intraoperativen Parametern und schweren postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation [15]

	Adjusted OR (95% CI)	p-Wert
Übergewicht und Adipositas (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$)	10.48 (2.38 - 46.02)	0.002
ECOG PS > 1	13.34 (1.74 - 102.30)	0.01
Intraoperative Gabe von FFP >17 TE	4.11 (1.12 - 15.14)	0.03
Noradrenalin $>0.11\mu\text{g/kg/min}$	4.69 (1.13 - 19.46)	0.03

BMI, Body Mass Index; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FFP, fresh frozen plasma; TE, Transfusionseinheit;

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Erreichen von makroskopischer Tumorfreiheit ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren für Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Hierfür sind häufig ausgedehnte Operationen notwendig, welche wiederum zu schweren postoperativen Komplikationen führen können. [2,7]

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie sollte näher beleuchtet werden, welche Faktoren prädiktiv für schwere postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind. [15] Verschiedene frühere Untersuchungen haben bereits den Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Faktoren und postoperativen Ergebnissen betrachtet, die meisten wurden jedoch retrospektiv durchgeführt. [10–12,14,15,29]

In der vorliegenden Untersuchung wurden systematisch präoperativ ermittelte Patientencharakteristika, sowie intraoperative anästhesiologische, chirurgische und tumorbezogene Parameter erfasst, um ihren jeweiligen Einfluss auf schwere postoperative Komplikationen, sowie ihr prädiktives Potential hinsichtlich dieser, bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu bewerten. [15]

Von den präoperativen Parametern, die im ersten Teil der Analyse untersucht wurden, korrelierten insbesondere eine eingeschränkte Alltagsfunktion, gemessen am ECOG PS, Übergewicht und Adipositas sowie Begleiterkrankungen gemessen am Charlson Komorbiditätsindex mit postoperativen Komplikationen. [15]

Im zweiten Teil der Analyse, in der die intraoperativen Faktoren genauer betrachtet wurden, zeigten zunächst nur die Lymphadenektomie und der hohe Bedarf an FFPs eine Assoziation mit schweren postoperativen Komplikationen. [15]

In der kombinierten Analyse von präoperativen und intraoperativen, sowie tumorbezogenen Parametern erwiesen sich die eingeschränkte Alltagsfunktion, Übergewicht und Adipositas ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), sowie ein hoher Bedarf an intraoperativen FFP Transfusionen und ein hoher Bedarf an Noradrenalin als verbleibende signifikante Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen.[15]

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand

Wie in der vorliegenden Untersuchung eingangs hypothetisiert, konnten postoperative Komplikationen allein mithilfe des Alters der Patientinnen nicht zuverlässig vorhergesagt werden. [41] Selbst bei Patientinnen über 70 Jahren ließ sich in diesem Zusammenhang keine signifikante Korrelation nachweisen. Vorherige Studien konnten bereits zeigen, dass ältere Patientinnen, die in ausreichend guter gesundheitlicher Verfassung sind, eine aggressive chirurgische Behandlung zu verkraften, in gleichem Maße von der Operation profitieren wie jüngere Frauen.[41] Dies steht im Kontrast zu anderen Studien, in denen sich das Alter der Patientinnen mit Ovarialkarzinom als unabhängiger Risikofaktor für die 30-Tage-Morbidität und -Mortalität nach maximal zytoreduktiver Therapie zeigte. [42,43] Insbesondere Patientinnen mit einem Alter über 75 oder 80 Lebensjahren zeigten in vorherigen Analysen vermehrte postoperative Komplikationen. [42] Die meisten dieser Forschungsarbeiten wurden jedoch retrospektiv durchgeführt und konzentrierten sich insbesondere auf Patientinnen mit Ovarialkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium sowie auf ältere Frauen. Die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrunde liegenden Publikation verdeutlichen, dass zur angemessenen Beurteilung der Vulnerabilität von Patientinnen weitere Faktoren neben dem Alter berücksichtigt werden müssen. Um eine präzise Risikobewertung durchführen zu können, müssen unter anderem Faktoren wie die körperliche Leistungsfähigkeit und der Ernährungszustand betrachtet werden. [15]

Die ASA Klasse und der ECOG PS wurden bereits als prädiktive Faktoren für das operative Outcome nach Tumoroperationen identifiziert. [10,16,41,44] In chirurgischen Abteilungen ist die Verwendung der ASA Klassifikation bei der präoperativen Beurteilung durch die Anästhesie üblich.[45] Der ECOG PS wird in der Onkologie zur Einschätzung der Alltagsfunktion, der Lebensqualität und der täglichen körperlichen Leistungsfähigkeit von Patientinnen und Patienten verwendet.[46,47] Es gibt mehr Studien, die sich mit der ASA Klasse und dem Zusammenhang zwischen der ASA Klasse und postoperativen Komplikationen bei gynäkologischen Tumoroperationen befassen, als Studien, die den ECOG PS einbeziehen. [10,42,44] Insbesondere dadurch, dass die ASA Klassifizierung routinemäßig präoperativ erfolgt, ist sie gut in

den klinischen Alltag als Parameter für die Risikostratifizierung von Patientinnen integrierbar.

Die Ergebnisse der hier diskutierten Studie deuten darauf hin, dass der ECOG PS in der onkologischen Chirurgie relevanter ist als die ASA Klassifikation, da er eher die Unabhängigkeit beziehungsweise den Funktionsstatus der Patientinnen bewertet und somit besser die gesundheitliche Verfassung abbildet als die ASA Klassifikation, die nur die Vorerkrankungen beachtet, ohne dabei die körperliche Funktion einzubeziehen.[15] Andere Forschungsarbeiten, die sich mit dem ECOG PS und seiner Vorhersagekraft für das allgemeine Überleben und für das progressionsfreie Überleben bei Ovarialkarzinompatientinnen beschäftigen, konnten den ECOG PS bereits als nützliches Werkzeug für die Prognose für Patientinnen identifizieren. [48]

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation wurden die verschiedenen Nebenerkrankungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom systematisch analysiert. Weder die Summe der Nebenerkrankungen, wie sie sich im Charlson-Komorbiditätsindex darstellt, noch die einzelnen Begleiterkrankungen erwiesen sich in der multivariaten Analyse der prä- und intraoperativen Parameter als signifikanter Risikofaktor für postoperative Komplikationen. [15]

Der CCI ist sowie der ACCI ein etablierter Index für die Erfassung von Begleiterkrankungen und für die Berechnung von 10-Jahres-Überlebensraten. [27,28] In vorausgehenden Publikationen zeigte sich ein höherer ACCI mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen und einem schlechteren Überleben verknüpft. Die Autoren schlugen vor, den ACCI als Teil der präoperativen Risikostratifizierung zu verwenden, um Patientinnen mit einem höheren Risiko für Komplikationen zu identifizieren. [14,27,28] Weitere Untersuchungen ergaben ähnliche Ergebnisse wie die dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation, dass der ACCI zwar das Gesamtüberleben vorhersagen konnte, jedoch keine perioperativen Komplikationen. [15,29]

In einer Studie von 2021 wurde beobachtet, dass insbesondere Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben. [49]

Auch in der hier diskutierten Veröffentlichung zeigten sich Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen in der univariaten Analyse mit postoperativen Komplikationen assoziiert. In der multivariaten Analyse verloren diese Parameter jedoch

ihre Signifikanz. [15]

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Risikobewertung nicht aufgrund von einzelnen Nebenerkrankungen erfolgen sollte, sondern eher anhand funktioneller Einschränkungen, die die Patientin gegebenenfalls durch ihre Nebenerkrankungen im Alltag erfährt. [15]

In vorausgehenden Arbeiten wurden sowohl starkes Übergewicht als auch starkes Untergewicht als prädiktive Faktoren für postoperative Komplikationen beschrieben. [10] Häufig werden Untergewicht oder ein niedriger BMI als gängige Indikatoren zur Erkennung von Mangelernährung genutzt. [50] Die American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) definiert Mangelernährung als einen Zustand, bei dem eine Kombination von Über- oder Unterernährung zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung und einer Abnahme der körperlichen Funktionen führt. Dieser Zustand kann akut, subakut oder chronisch sein. [51]

Insgesamt ist Mangelernährung bei Ovarialkarzinompatientinnen häufig, die verschiedenen negativen Auswirkungen von Mangelernährung, wie die verstärkte Toxizität von Chemotherapien oder ein geringeres Gesamtüberleben, wurden bereits beschrieben. [52–55] Möglicherweise können herkömmliche Methoden zur Erfassung des Ernährungszustands wie die Berechnung des BMI oder die Frage nach Gewichtsverlust bei Ovarialkarzinompatientinnen nicht ausreichend sein, um Mangelernährung bei diesen Patientinnen zu erkennen. Insbesondere im fortgeschrittenen Stadium von Ovarialkrebs kann es aufgrund von Aszites zu einer Zunahme des Bauchumfangs und des Körpergewichts kommen, obwohl die Patientinnen tatsächlich an Mangelernährung leiden und ihre Körperzellmasse abnimmt. [56] Dies könnte erklären, warum in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$) und postoperativen Komplikationen festgestellt wurde. [15]

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Analyse zeigte sich der BMI als wichtiger Bestandteil der präoperativen Risikostratifizierung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Insbesondere postoperative Wundheilungsstörungen sind ein charakteristisches Problem übergewichtiger Frauen in der Chirurgie.[57] Es wird angenommen, dass die verminderte lokale Durchblutung und die daraus resultierende verringerte Sauerstoffkonzentration in übermäßigem Fettgewebe zu einer beeinträchtigten Wundheilung führen kann. [58,59]

Auch eine verlängerte Operationsdauer wurde bereits als eigenständiger Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen beschrieben.[60] Nach vorausgehenden Studien lässt sich bei übergewichtigen Patientinnen wie bei normalgewichtigen Patientinnen gleichermaßen eine komplette makroskopische Tumorfreiheit erreichen. Die intraoperativen technischen Herausforderungen beeinflussen die operativen Resultate nicht, führen allerdings zu einer verlängerten Operationsdauer. [61]

Kumar et al. konnten in ihrer Studie mit über 600 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zeigen, dass Patientinnen mit einem sehr hohen BMI häufiger postoperative Komplikationen erlitten, außerdem wiesen übergewichtige Patientinnen häufiger einen erhöhten ASA Score auf.[11] Im Rahmen des metabolischen Syndroms erhöht Übergewicht zudem stark das Risiko für weitere Komorbiditäten, wie Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, wie Diabetes, oder kardiovaskuläre Erkrankungen. [62] Die Daten der hier untersuchten Studie stützen bisherige Forschungsergebnisse insofern, dass der BMI ein entscheidender Parameter für die Prädiktion von Komplikationen ist. [15] Insbesondere durch die steigende Prävalenz von Übergewicht in der Gesellschaft gewinnt dies zunehmend an Wichtigkeit.[63]

In anderen Studien wurden die operativen Schritte nach Komplexität gruppiert und daraufhin deren Auswirkung auf das postoperative Outcome analysiert. [12] Für die Analyse der intraoperativen Daten sollten in der hier diskutierten Studie die einzelnen Maßnahmen unabhängig voneinander beurteilt werden. Daher wurde die schrittweise logistische Regressionsanalyse mit den einzelnen chirurgischen Maßnahmen durchgeführt. [15] Von diesen einzeln betrachteten Operationsschritten zeigte sich nur die Lymphadenektomie signifikant mit postoperativen Komplikationen assoziiert. Dies steht in Einklang mit den 2019 veröffentlichten Ergebnissen der LION-Studie. [64] Diese Studie konnte zeigen, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die klinisch unauffällige Lymphknoten zeigten und bei denen intraoperativ eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte, nicht von der Lymphadenektomie profitieren. Diese Patientinnen zeigten nach der Lymphadenektomie ein kürzeres medianes Überleben, mehr schwere postoperative Komplikationen und eine erhöhte 60-Tage-Mortalität. [64]

Weitere intraoperative Faktoren, die eine Assoziation mit postoperativen Komplikationen zeigten, waren der Gebrauch von hohen Dosen Noradrenalin und

Transfusionen von FFPs. [15] Die Wirkung von vasoaktiven Medikamenten auf den mikrozirkulatorischen Blutfluss und die gastrointestinale Sauerstoffversorgung wird in unterschiedlichen Studien kontrovers diskutiert. [65–68] Auch die genaue Wechselwirkung zwischen Katecholaminen und simultan verabreichten Anästhetika ist nicht genau geklärt. Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass die reduzierte Mikrozirkulation im Magen-Darm-Trakt die Wundheilung beeinträchtigt. Insbesondere im Bereich von Anastomosen kann die verminderte Darmperfusion zu Anastomoseninsuffizienzen führen. [15,69,70]

Auch die Wirksamkeit von FFPs und deren mögliche Auswirkungen in der onkologischen Chirurgie sind nicht abschließend geklärt. [15,71–73]

Insgesamt weisen die Ergebnisse der hier besprochenen Studie daraufhin, dass es bei den zeitaufwändigen Debulking-Operationen einen Zusammenhang zwischen einem hohen Katecholaminspiegel, einer hohen Transfusionsmenge von FFPs und dem Risiko für postoperative Komplikationen gibt.[15]

Mit diesen Ergebnissen allein kann jedoch nicht eindeutig beurteilt werden, inwiefern die beschriebenen Faktoren Ursache oder Folge sind. Der hohe Bedarf an Noradrenalin und FFPs kann die Folge einer ohnehin hämodynamisch instabilen Situation sein, sodass die postoperativen Komplikationen eher im schlechten Allgemeinzustand der Patientin begründet sein könnten, umgekehrt könnte ein vermehrter Einsatz von Noradrenalin und FFPs auch zu postoperativen Komplikationen führen. [15]

Möglicherweise beeinflussen sich die beiden Faktoren jedoch auch gegenseitig.

Intraoperativ ist eine gute interdisziplinäre Kommunikation zwischen Anästhesie und Chirurgie in jedem Fall notwendig, um die Situation korrekt einzuschätzen und Noradrenalin und FFPs möglichst sparsam einzusetzen, um so das Risiko für postoperative Komplikationen zu minimieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass der Einfluss von Patientencharakteristika wie dem ECOG PS und dem BMI auf postoperative Komplikationen größer ist als Nebenerkrankungen, Alter oder die einzelnen chirurgischen Eingriffe selbst. [15]

Hinsichtlich der Optimierung der zukünftigen Patientenversorgung bietet dies einen vielversprechenden Ansatz, da insbesondere der Funktionsstatus und der BMI

präoperativ in gewissem Maß mit Prähabilitationsmaßnahmen beeinflusst werden können.[22]

Das Konzept der Prähabilitation gewinnt in der chirurgischen Onkologie zunehmend an Bedeutung. [74] Prähabilitationsstrategien haben das Ziel, die körperliche Verfassung von Patientinnen und Patienten präoperativ zu verbessern, um die Widerstandsfähigkeit zu steigern und die perioperativen Komplikationen zu reduzieren. Die meisten Studien und Empfehlungen beinhalten Bewegungs- und Sportprogramme, die die allgemeine körperliche Fitness stärken sollen. [74,75] Darüber hinaus soll eine ausgewogene Ernährung und ausreichende Nährstoffzufuhr dazu beitragen, den Körper zu stärken und das Immunsystem zu unterstützen. [76] Psychologische Unterstützung und Interventionen zum Stressmanagement bilden eine weitere wichtige Komponente der Prähabilitation. Dabei werden beispielsweise Psychotherapie sowie Techniken wie Entspannungsübungen, Meditation oder Yoga eingesetzt, um Stress abzubauen und die mentale Gesundheit zu fördern. [74,77] Auf die Patientinnen eigens angepasste Sport- und Bewegungstherapien könnten so zukünftig dazu beitragen, die postoperative Komplikationsrate insgesamt zu senken und die Lebensqualität der einzelnen Patientinnen zu erhalten.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Einschränkung der Studie ist, dass Patientinnen in unterschiedlichen Tumorstadien eingeschlossen wurden. Entsprechend waren, um eine makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, unterschiedlich ausgedehnte Operationen nötig. [15] Mit einer minimalen Operationsdauer von 60 Minuten als Einschlusskriterium und der Beschränkung auf Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurde die Heterogenität der Studienkohorte jedoch so weit eingegrenzt, dass dennoch eine in sich vergleichbare Kohorte entstand. [15]

Zukünftige Studien mit größeren Studienkohorten und Analysen der einzelnen Tumorstadien in Untergruppen wären notwendig, um die hier dargestellten Ergebnisse auf die jeweiligen Tumorstadien übertragen zu können. [15]

Insbesondere die prospektive Erhebung der möglichen Risikofaktoren für postoperative Komplikationen ist eine Stärke der Studie. [15]

Um einer Untererfassung der Komplikationen entgegenzuwirken, wurden in dieser Studie die Komplikationen während täglicher Visiten von speziell geschultem Personal erfasst. Die Einteilung der Komplikationen erfolgte mittels der Clavien-Dindo Klassifikation in ein standardisiertes Format. So wurden die Ergebnisse objektiviert und vergleichbar, sowie besser reproduzierbar für zukünftige Forschung. [15]

Die Durchführung der Studie an einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum und das damit verbundene einheitliche und sehr hohe Niveau der chirurgischen Behandlung führt zu einer weiteren Verbesserung der Qualität und Verlässlichkeit der gewonnenen Daten. [15]

Die Ergebnisse der Studie wurden mittels logistischer Regressionsanalyse aus einem sehr vielseitigen Datensatz ermittelt. Mit dieser Methode lässt sich ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen den Faktoren nicht beweisen, zumal sich die einzelnen Variablen gegenseitig beeinflussen. [15]

Dennoch tragen die Ergebnisse dieser Studie zur Schaffung eines klareren Bildes jener Risikofaktoren bei, die für postoperative Komplikationen besonders relevant sind. Zudem erleichtern sie einzuschätzen, inwiefern bestimmte Patientinnen gegebenenfalls nur eingeschränkt von ausgedehnten Operationen profitieren und welche präoperativen Parameter in diesem Zusammenhang genauer evaluiert werden sollten. [15]

5. Fazit

Die enge Verknüpfung von Adipositas, anderen Komorbiditäten sowie dem körperlichen Funktionsstatus und deren gegenseitige Beeinflussung machen die Ermittlung von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen zu einer Herausforderung. [15]

In der hier diskutierten Studie konnten vielversprechende Parameter identifiziert werden, welche die Identifikation von Hochrisikopatientinnen erleichtern und somit die Grundlage zur Entwicklung klinischer Risikostratifizierungsinstrumente darstellen können, um künftig die postoperative Morbidität und Mortalität weiter zu senken und das Gesamt-Outcome von Patientinnen mit Ovarialkarzinom zu verbessern. [15]

Die präoperative Einschätzung der Alltagsfunktion und des Ernährungszustands einer Patientin, sowie die kritische intraoperative Überwachung des Volumenmanagements können helfen, postoperative Komplikationen zu vermeiden. Im klinischen Alltag sind der ECOG PS und der BMI präoperativ einfach zu erhebende Parameter, die deutlich dazu beitragen können, die klinische Entscheidungsfindung, die Behandlungsplanung und die Patientenberatung zu optimieren. [15]

In der Zusammenschau verdeutlichen die gewonnenen Erkenntnisse, dass neben einer hohen chirurgischen Kompetenz und einem guten intraoperativen anästhesiologischen Management, insbesondere die funktionellen Ressourcen der Patientinnen, und nicht das Alter oder Komorbiditäten allein, eine wichtige Rolle für das postoperative Outcome spielen. [15]

Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018. :172.
2. Wagner U, Reuß A. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“: Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Forum. 2019 Oct;34(5):413–5.
3. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):493–8.
4. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1234–44.
5. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, Díaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology.* 2006 Dec 1;103(3):1048–53.
6. du Bois A, Neijt JP, Thigpen JT. First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in advanced ovarian cancer--a new standard of care? *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 1:35–41.
7. 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 Mar;42(2):121–5.
8. Joseph N, Clark RM, Dizon DS, Lee MS, Goodman A, Boruta D, Schorge JO, Carmen MG del, Growdon WB. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2015 Jun 1;137(3):401–5.
9. Zambouri A. Preoperative evaluation and preparation for anesthesia and surgery. *Hippokratia.* 2007;11(1):13–21.
10. Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016

Jan;140(1):15–21.

11. 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 Oct;135(1):19–24.
12. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Dec;197(6):676.e1-7.
13. Courtney-Brooks M, Tellawi AR, Scalici J, Duska LR, Jazaeri AA, Modesitt SC, Cantrell LA. Frailty: An outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecologic Oncology*. 2012 Jul 1;126(1):20–4.
14. Kahl A, Bois A du, Harter P, Prader S, Schneider S, Heitz F, Traut A, Alesina PF, Meier B, Walz M, Brueckner A, Groeben HT, Brunkhorst V, Heikaus S, Ataseven B. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov 1;24(12):3692–9.
15. Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. 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):1323–33.
16. 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 Oct 5;
17. Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, Cliby WA. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):590–6.
18. Surgical Outcomes for Patients Aged 80 and Older: Morbidity and Mortality from Major Noncardiac Surgery - Hamel - 2005 - Journal of the American Geriatrics Society - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2005.53159.x>
19. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecologic Oncology*. 2012 Jan 1;124(1):10–4.

20. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener HC, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage WG, Parmar M, Swart AM. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *JCO*. 2013 May 20;31(15_suppl):5500–5500.
21. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, van der Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, Reed NS, European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 2;363(10):943–53.
22. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review - Karin Valkenet, Ingrid GL van de Port, Jaap J Dronkers, Wouter R de Vries, Eline Lindeman, Frank JG Backx, 2011 [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from:
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215510380830?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
23. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634–56.
24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
25. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
26. Böhmer A. Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation. Böhmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwißler B, et al: Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation. 2021 May 10;(5–2021):223–8.
27. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245–51.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987 Jan 1;40(5):373–83.
29. Suidan RS, Leitao MM, Zivanovic O, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y,

- Levine DA, Jewell EL, Brown CL, Abu-Rustum NR, Charlson ME, Chi DS. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015 Aug 1;138(2):246–51.
30. 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). *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 12];30(12). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/30/12/1975>
31. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142–8.
32. Quality of Life of Cancer Patients [Internet]. EORTC – Quality of Life. [cited 2020 Aug 24]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>
33. Cutillo A, O’Hea E, Person S, Lessard D, Harralson T, Boudreaux E. NCCN Distress Thermometer: Cut off Points and Clinical Utility. *Oncol Nurs Forum*. 2017 May 1;44(3):329–36.
34. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61–5.
35. Koster N, Knol DL, Uitdehaag BMJ, Scheltens P, Sikkes SAM. The sensitivity to change over time of the Amsterdam IADL Questionnaire(©). *Alzheimers Dement*. 2015 Oct;11(10):1231–40.
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
37. 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*. 2003 Jun;22(3):321–36.
38. Saklad M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthes*. 1941 May 1;2(3):281–4.
39. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
40. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.

41. Janda M, Youlden DR, Baade PD, Jackson D, Obermair A. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Oct;18(5):896–907.
42. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, Chi DS, Bristow RE, Cliby WA. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecologic Oncology*. 2011 Jan 1;120(1):23–8.
43. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-Day Mortality After Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer in the Elderly. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):537–47.
44. Hall M, Savvatis K, Nixon K, Kyrgiou M, Hariharan K, Padwick M, Owens O, Cunnea P, Campbell J, Farthing A, Stumpf R, Vazquez I, Watson N, Krell J, Gabra H, Rustin G, Fotopoulou C. Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2943–51.
45. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
46. ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. [cited 2022 Jan 23]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
47. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 Apr;67(4):773–5.
48. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2008 Jan 1;108(1):100–5.
49. Slavchev S, Kornovski Y, Yordanov A, Ivanova Y, Kostov S, Slavcheva S. Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Associated with Cardiovascular Comorbidities and Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Oncol*. 2021 Sep 21;28(5):3668–82.
50. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren M a. E, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015 Jun;34(3):335–40.
51. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force, A.S.P.E.N. Board of Directors.

- Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):275–83.
52. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, Lesourd B, Jeandel C, Ferry M, Rolland Y, Paillaud E. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017 Dec;36(6):1473–82.
53. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, Chelle F, Maget B, Antoun S, Bachmann P. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer.* 2010 Mar 16;102(6):966–71.
54. Andreyev HJ, 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 Mar;34(4):503–9.
55. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007 May;61(5):642–6.
56. 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 Apr;12(2):393–402.
57. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, Payne WG. Obesity and Surgical Wound Healing: A Current Review. *ISRN Obes.* 2014 Feb 20;2014:638936.
58. Tjeertes EKM, Tjeertes EEKM, Hoeks SE, Hoeks SSE, Beks SBJ, Beks SBJC, Valentijn TM, Valentijn TTM, Hoofwijk AGM, Hoofwijk AAGM, Stolker RJ, Stolker RJRJ. Obesity--a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC Anesthesiol.* 2015 Jul 31;15:112.
59. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, von Smitten K, Whitney JD. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997 Sep;132(9):997–1004; discussion 1005.
60. 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 Nov;25(11):3531–4.

61. 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.* 2016 Jan;123(2):300–8.
62. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459/>
63. OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention [Internet]. OECD; 2019 [cited 2022 Apr 25]. (OECD Health Policy Studies). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-heavy-burden-of-obesity_67450d67-en
64. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *New England Journal of Medicine.* 2019 Feb 28;380(9):822–32.
65. Bossy M, Nyman M, Madhuri TK, Taylor A, Chatterjee J, Butler-Manuel S, Ellis P, Feldheiser A, Creagh-Brown B. The need for post-operative vasopressor infusions after major gynaecologic surgery within an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pathway. *Perioper Med.* 2020 Sep 7;9(1):26.
66. Hasibeder W. Gastrointestinal microcirculation: still a mystery? *BJA: British Journal of Anaesthesia.* 2010 Oct 1;105(4):393–6.
67. Schwarte LA, Schwartges I, Schober P, Scheeren TWL, Fournell A, Picker O. Sevoflurane and propofol anaesthesia differentially modulate the effects of epinephrine and norepinephrine on microcirculatory gastric mucosal oxygenation. *Br J Anaesth.* 2010 Oct;105(4):421–8.
68. Gelman S, Mushlin PS, Weiskopf RB. Catecholamine-induced Changes in the Splanchnic Circulation Affecting Systemic Hemodynamics. *Anesthesiology.* 2004 Feb 1;100(2):434–9.
69. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):76–82.

70. Tavy ALM, de Bruin AFJ, Smits AB, Boerma EC, Ince C, Noordzij PG, Boerma D, van Iterson M. Intestinal Mucosal and Serosal Microcirculation at the Planned Anastomosis during Abdominal Surgery. *ESR*. 2019;60(5–6):248–56.
71. Shiba H, Ishida Y, Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Iwase R, Ohkuma M, Ogawa M, Misawa T, Yanaga K. Negative Impact of Fresh-frozen Plasma Transfusion on Prognosis after Hepatic Resection for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Research*. 2013 Jun 1;33(6):2723–8.
72. Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2012 Aug;52(8):1673–86; quiz 1673.
73. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):690–701.
74. Schneider S, Armbrust R, Spies C, du Bois A, Sehouli J. Prehabilitation programs and ERAS protocols in gynecological oncology: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Feb;301(2):315–26.
75. Valkenet K, van de Port IGL, Dronkers JJ, de Vries WR, Lindeman E, Backx FJG. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2011 Feb;25(2):99–111.
76. Bekos C, Grimm C, Gensthaler L, Bartl T, Reinthaller A, Schwameis R, Polterauer S. The Pretreatment Controlling Nutritional Status Score in Ovarian Cancer: Influence on Prognosis, Surgical Outcome, and Postoperative Complication Rate. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022 Jan;82(1):59–67.
77. Dhanis J, Keidan N, Blake D, Rundle S, Strijker D, van Ham M, Pijnenborg JMA, Smits A. Prehabilitation to Improve Outcomes of Patients with Gynaecological Cancer: A New Window of Opportunity? *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 15;14(14):3448.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Rasch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Risk factors for severe postoperative complications in ovarian cancer patients 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Julia Rasch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: 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

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung an der Erarbeitung der Idee und Konzeption der Studie, gemeinsam mit Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli und PD Dr. med. Melisa Guelhan Inci
- Umfassende Literaturrecherche
- Wesentlicher Anteil an der Datenerhebung und der telefonischen Nacherhebung
- Wesentlicher Anteil an der Datenauswertung und Datenpflege. Zur Auswahl der statistischen Verfahren und Durchführung wurde statistische Beratung von Dr. rer. Medic. Rolf Richter in Anspruch genommen.
- Interpretation der Daten, gemeinsam mit PD Dr. med. Gülhan Inci
- Erstellen sämtlicher in der Publikation aufgeführten Tabellen, Erstellen von Abbildung 1 (Fig.1) in der Publikation
- Selbstständige Formulierung des Manuskriptes der Publikation mit Korrektur durch Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli und Dr. med. Gülhan Inci
- Selbstständige Bearbeitung der Revision der Publikation unter Umsetzung der Reviewerkommentare unter Korrektur von PD Dr. med. Gülhan Inci

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"OBSTETRICS and GYNECOLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 85 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	13,382	17.179	0.01012
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	54,703	10.693	0.05204
3	American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM	1,530	8.679	0.00445
4	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	19,564	8.678	0.01922
5	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	42,351	7.623	0.04661
6	FERTILITY AND STERILITY	48,454	7.490	0.03026
7	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	22,107	7.331	0.02382
8	Human Reproduction Open	1,037	7.130	0.00320
9	HUMAN REPRODUCTION	40,879	6.353	0.02673
10	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	31,104	5.304	0.02524
11	MATURITAS	10,776	5.110	0.00967
12	Journal of Gynecologic Oncology	2,658	4.756	0.00364
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	10,569	4.661	0.01049
14	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	10,553	4.567	0.00919
15	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	11,253	4.544	0.01140
16	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	6,617	4.518	0.00340
17	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	13,114	4.447	0.01451

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
56	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	1,053	2.522	0.00091
57	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	2,227	2.494	0.00420
58	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	10,358	2.493	0.01061
59	Twin Research and Human Genetics	2,320	2.470	0.00231
60	Breastfeeding Medicine	2,906	2.335	0.00336
61	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	14,564	2.323	0.01867
62	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	6,017	2.277	0.00530
63	Breast Journal	3,894	2.269	0.00389
64	Breast Care	1,465	2.268	0.00179
65	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,883	2.211	0.00226
66	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	3,095	2.208	0.00298
67	Human Fertility	1,112	2.186	0.00100
68	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	1,271	2.156	0.00244
69	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,970	2.046	0.00323
70	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	3,598	2.042	0.00238
71	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	3,506	1.966	0.00353
72	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	2,892	1.944	0.00297
73	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	8,757	1.932	0.00846

Druckexemplar der Publikation

Inci MG, Rasch J, Woopen H, Mueller K, Richter R, Sehouli J. 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):1323–33.

<https://doi.org/10.1007/s00404-021-06116-5>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Melisa Guelhan Inci*, Julia Rasch*, Hannah Wopen, 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
*geteilte Erstautorenschaft

Jalid Sehouli, Kristina Mueller, Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Wopen, 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

Melisa Guelhan Inci, Rolf Richter, Hannah Wopen, 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

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Schouli für seine Unterstützung und dafür, dass er mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit an seiner Klinik zu verfassen. Ich danke für die konstruktive Kritik, die vielseitigen Anregungen und die professionelle Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Gülhan Inci. Sie gewährte mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit jederzeit auf fachlicher und persönlicher Ebene wertvolle Unterstützung. Ich danke für den konstruktiven Austausch, die umfangreiche Betreuung und für ihre beständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Außerdem danke ich Dr. rer. medic. Rolf Richter für die wertvolle Hilfestellung bei statistischen Fragen und für seine geduldigen Antworten.

Darüber hinaus danke ich dem Doktorandinnen-Team für die gute Zusammenarbeit und die aufmunternden Worte in schwierigen Zeiten.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen engsten Freundinnen und Freunden, die meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt haben. Ein besonderer Dank gebührt Dr. Ingeborg Rasch und meinem Partner, ohne deren Ausdauer und unermüdliche Motivation diese Doktorarbeit nicht zustande gekommen wäre.