

Aus dem
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalmedizin und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli

Habilitationsschrift
**Bedeutung der Lebensqualität und der Fragilität in der operativen
Behandlung gynäkologischer Malignome**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das
Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Melisa Gülhan Inci
geboren in Bielefeld

Eingereicht: August 2021

Dekan: Prof. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Mustea
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. P. Wimberger

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Gebrechlichkeit.....	7
1.1.1	Phänotyp Model nach Fried.....	7
1.1.2	Kumulatives Defizitmodell (Frailty Index).....	8
1.1.3	Assessment von Gebrechlichkeit in der gynäkologischen Onkologie.....	8
1.1.4	Geriatrisches Assessment.....	9
1.2	Mangelernährung und Sarkopenie	10
1.3	Lebensqualität.....	10
1.4	Zielsetzungen.....	13
2	Eigene Arbeiten	14
2.1	Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie	14
2.2	Präoperative Lebensqualität als Vorhersage für schwere postoperative Komplikationen in der gynäkologischen Krebschirurgie	24
2.3	Evaluation von krankheitsbedingter Lebensqualität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Vergleich mit gesunden Frauen in Deutschland; Analyse der Unterschiede unter den Altersgruppen >65 Jahre und <65 Jahre.....	33
2.4	Auswirkungen von Mangelernährung und Sarkopenie auf Morbidität und Mortalität in der gynäkologischen Krebschirurgie	46
2.5	Evaluation des Fried Frailty Scores in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie	58

2.6	Evaluation des Frailty Index in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie	66
3	Diskussion	74
3.1	Übergewicht	75
3.2	Bioelektrische Impedanzanalyse	76
3.3	Hypoalbuminämie	78
3.4	Lebensqualität.....	79
3.5	Komorbiditäten und ECOG Performance Status.....	83
3.6	Gebrechlichkeit	86
4	Limitationen und Stärken	96
5	Schlussfolgerung	97
6	Zukunftsstrategien wie Prähabilitation, Enhanced Recovery after Surgery, Patientenempowerment	99
6.1	Prähabilitation.....	99
6.2	Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)	100
6.3	Bedeutung des Patienten-Empowerments.....	101
6.4	KORE – INNOVATION-Studie	102
7	Liste der in der Schrift zusammengefassten Publikationen	104
8	Literaturangaben	106
9	Danksagung	122
10	Erklärung	123

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Frailty Modell nach Fried et al ¹⁶	8
Abbildung 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ¹⁷	84
Abbildung 3 Charlson Komorbiditäts-Index ¹¹⁶	85
Abbildung 4 modifizierter Frailty Index nach Inci et al. ⁶⁹	89
Abbildung 5 Surgical Complexity Score nach Aletti et al. ²⁴	92
Abbildung 6 Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach to Clavien- Dindo ¹²⁷	94
Abbildung 7 Ziel der Prähabilitation in Anlehnung an Carli et al.	100

Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CDC	Clavien-Dindo Classification
COX	Coxsches Regressionsmodell
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FM	Fettmasse
HGT	Hand Griph Test
HR	Hazard Ratio
MMSE	Mini Mental Test
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfrei Überleben
QLQ	Quality of Life questionnaire
ROC	Receiver Operator Characteristic
SSM	Skeletal Muskelmasse
TUG	Timed "Up to Go"

1 Einleitung

Chirurgie ist die wichtigste Säule in der Therapie für gynäkologische Krebserkrankungen. Insbesondere für die Behandlung von Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs sind multiviszeral-chirurgische Eingriffe notwendig, die sehr ausgedehnt und komplex sein können. Die Erkrankung wird in 72% der Fälle bereits im fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium III /IV) diagnostiziert. Die makroskopische Komplettresektion ist der wichtigste beeinflussbare Prognosefaktor.^{1,2} Makroskopische Tumorfreiheit zeigt im Vergleich zur Tumorest <1cm oder 1cm> mehrjährigen Überlebensvorteil.^{2,3,4,5} Das mediane Progressionsfrei Überleben (PFS) lag bei Komplettresektion bei 26,4 Monaten, bei einem Tumorest von 1–10 mm bei 15,6 Monaten und bei Tumorest >1 cm bei 10, 8 Monaten ($p < 0.001$).⁴ Um die Tumorfreiheit erzielen zu können, müssen ausgedehnte operative Schritte wie komplette Deperitonealisierungen (80%) und Darmchirurgie (60%) ggf. bei Darmverschluss totale Kolektomien durchgeführt werden. Zur kompletten Tumorentfernung werden auch falls notwendig die Splenektomie, Zwerchfell-, Leberteil- und Magenteilresektion durchgeführt. Die paraaortale Lymphonodektomie bis zum Nierenstiel bzw. bis zum Ursprung der Ovarialgefäße und die pelvine Lymphonodektomie war bis zu den Erkenntnissen aus zur LION Studie der Standard.⁶ Nun wird bei Vorliegen eines frühen FIGO Stadiums (IA- IIA) die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen. Ab FIGO Stadium IIB zeigt die Lymphonodektomie (65,5 Monate versus 69,2 Monate, $p = 0.65$) kein Überlebensvorteil, so dass in den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) nach Evaluation der Lymphknoten lediglich die suspekten und Bulky Lymphknoten entfernt werden.^{1, 6}

Beginnend mit einer Längsschnittoperation von der Symphyse bis zum Xyphoid reichend beginnt eine en-bloc Resektion der inneren Genitalien und des Tumors. Das leitliniengerechte Staging umfasst nach Evaluation und Palpation die Entnahme einer Spülzytologie, die Durchführung eines peritonealen Stagings, die infragastrale Omentektomie und die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie im frühen Stadium. Auch in der Rezidiv-Situation konnte eine prospektiv randomisierte Studie (AGO Desktop) Patientinnen mit positivem AGO Score, also Patientinnen mit einem ECOG von 0, Aszites unter 500 ml und Tumorfreiheit bei der Primäroperation, einen Vorteil für das progressionsfreie- und Gesamtüberleben zeigen, wenn erneute makroskopische Komplettresektion in der Rezidivoperation möglich war.⁷

Die Ergebnisse deuten auf die große Bedeutung der Chirurgie hin die Tumorfreiheit und damit den optimalen Überlebensvorteil zu erzielen.⁵ Dies kann jedoch zu erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität führen.

Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen wird in der Literatur mit bis zu 40% beschrieben.⁸ Für ältere Patientinnen wird die perioperative Mortalität, von 7% bis 15% aufgeführt.^{9,10}

Diese Komplikationen können zu längeren Krankenhausaufenthalten und Verzögerungen der anschließenden Therapie führen, was mit einer nachteiligen Wirkung auf Prognose und Lebensqualität einhergeht.¹¹

Die Identifizierung der Patientinnen mit erhöhtem Risiko für perioperative Morbidität und Mortalität bietet den Ärzten die Möglichkeit gezielte Therapieschritte und Interventionen anzubieten, die das Ausmaß der Verwundbarkeit vor der Operation verringern ohne die Prognose zu beeinträchtigen. Versorgungsformen zur Optimierung der Fitness der Patientinnen zu initiieren, wie z.B. die Durchführung eines präoperativen

Prähabilitationsprogramms, kann für fragile Patientinnen von großer Bedeutung sein. Die Herausforderung besteht darin, ein zuverlässiges und praktisches Modell für die Vorhersage schwerer postoperativer Komplikationen zu entwickeln.

1.1 Gebrechlichkeit

Längere postoperative Genesung brauchen insbesondere Patientinnen die fragil bzw. gebrechlich sind. Gebrechlichkeit ist definiert als eine Abnahme der physiologischen Reserven, begleitet von multiplen Beeinträchtigungen, die vom normalen Alterungsprozess abweichen.¹² Gebrechlichkeit gewinnt derzeit immer mehr an Interesse und es gibt verschiedene Versuche, sie zu definieren und zu messen. Gebrechlichkeit könnte eine konzeptionelle Methode zur Quantifizierung der Eignung einer Patientin für eine Operation sein.^{12,13} Die klinische Anwendung wird durch das Fehlen evidenzbasierter Messinstrumente begrenzt. Zur Quantifizierung der Gebrechlichkeit gibt es zwei neue Modelle, das physikalische phänotypische Modell und das kumulative Defizitmodell.

1.1.1 Phänotyp Model nach Fried

Der physikalische Phänotyp wurde von Fried et al. zum ersten Mal definiert und beinhaltet fünf Faktoren wie unbeabsichtigtes Abnehmen, Erschöpfung, Muskelschwäche (geringe Griffstärke), langsame Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität.^{14,15}

Abbildung 1 Frailty Modell nach Fried et al¹⁶

Kriterien	Beurteilung
unbeabsichtigtes Abnehmen	0 Punkte = robust 1-2 Punkte = pre-frail 3≥ frail
Erschöpfung	
Muskelschwäche (geringe Griffstärke)	
langsame Gehgeschwindigkeit	
geringe körperliche Aktivität	

1.1.2 Kumulatives Defizitmodell (Frailty Index)

Das kumulative Defizitmodell (Frailty Index) hingegen basiert auf einer umfassenden geriatrischen Beurteilung mit der Annahme, dass der allgemeine Funktionsabfall durch den additiven Effekt von Komorbiditäten, Symptomen, Laborwerten und Behinderungen in den Aktivitäten im täglichen Leben verschlechtert wird.^{17,18}

1.1.3 Assessment von Gebrechlichkeit in der gynäkologischen Onkologie

Es ist jedoch eine Herausforderung, das beste Instrument zur Beurteilung der Eignung einer Patientin für eine Operation zu finden. Dies ist auf die vielen heterogenen Definitionen von Gebrechlichkeit, den 70 Instrumenten zur Messung von Gebrechlichkeit, sowie auf den mangelnden Konsens in der vorhandenen Literatur hinsichtlich der am besten geeigneten und durchführbaren Messungen zurückzuführen. Die Messinstrumente, mit denen eine gebrechliche Patientin sicher beurteilt werden kann, sollten auch während der geschäftigen klinischen Routine durchführbar sein.

Es gibt wenige Studien, die sich mit Gebrechlichkeit bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen befasst haben.^{19,20,21,22}

Doch sie konnten zeigen, dass Alter, präoperatives Albumin, ASA-Klassifikation, chirurgische Komplexität und BMI unabhängige Prädiktoren für die kurzfristige Morbidität nach Operationen bei Eierstockkrebs sind.^{12,23,24} Auch der Fried Frailty Score hat seine Anwendung hier gefunden und zeigt eine mögliche Prädiktion für postoperative Komplikationen.^{12,13} Außerdem werden Zusammenhänge zwischen gebrechlichen Frauen und einem hohen BMI festgestellt.¹³ Zusatzfaktoren ASA-Score und den Hämoglobin addiert zum Fried Frailty Score (Schrumpfen und Griffstärke) können robuste Prädiktoren für unerwünschte Ergebnisse nach gynäkologischen Krebsoperationen sein.²⁵

1.1.4 Geriatrisches Assessment

Ältere Patientinnen erhalten häufig eine suboptimale Behandlung, werden weniger radikal operiert und weniger systemisch behandelt.²⁶ Nur 37,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom ≥ 75 Jahre erhalten eine geeignete Operation.²⁷ Wenn ältere Patientinnen jedoch eine standardisierte Krebsbehandlung tolerieren können, sind die Überlebensraten mit denen der jüngeren Altersgruppe vergleichbar.^{28,29,30} Ältere Menschen sollten nur aufgrund ihres Alters, nicht nachteilig behandelt werden. Darüber hinaus ist das Alter allein kein guter Marker für Gebrechlichkeit. Daher ist es wichtig, Instrumente zu finden, mit denen Chirurgen und Onkologen die Komplikations- und Morbiditätsraten vorhersagen können, um die Behandlungsstrategien für die ältere Altersgruppe anzupassen und zu optimieren. Die Gesellschaft für geriatrische Onkologie empfiehlt die Durchführung eines geriatrischen Assessments.^{31,32} Validierte Screening-Tools wie der Barthel's Index³³, die Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale³⁴,

das Ernährungsrisikoscreening³⁵, die Mini Mental State Examination³⁶, Timed “up to go“³⁷ und Handkraftmessung³⁸ werden als geriatrisches Assessment durchgeführt.

1.2 Mangelernährung und Sarkopenie

Einige Studien deuten auf das häufige Auftreten von Mangelernährung und Sarkopenie bei Krebspatientinnen und die Assoziation mit höherer Infektionsraten, längerer Krankenhausaufenthalte und niedrigerer Raten bei progressionsfreiem und Gesamtüberleben.^{39,40,41}

Bei der Mangelernährung kommt es zu ungewolltem Gewichtsverlust sowie einem Proteinmangel. Die Ursachen gelten als komplex und liegen sowohl in der körpereigenen Abwehr, tumorvermittelter Stoffwechselprozesse als auch in der verminderten Kalorienaufnahme. Bei mangelernährten Patientinnen treten signifikant vermehrt Nebenwirkungen unter Chemotherapie sowie Komplikationen nach Operationen auf.^{41,42} Auch für Patientinnen mit gynäkologischer Krebserkrankung, zeigen einige Studien, Assoziation mit Sarkopenie, Hypoalbuminämie, schlechten postoperativen Outcome und kürzerem Überleben.^{43,44,45,46} Unterernährte Patientinnen sind gebrechlich und in ihrer Lebensqualität deutlich benachteiligt.⁴⁰

1.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität der Krebspatientinnen wird einerseits durch die Symptome der Krebserkrankung und andererseits von den Nebenwirkungen der Krebstherapie beeinträchtigt. Die Lebensqualität der Patientinnen hängt von zahlreichen Aspekten ab, wie z. B. der körperlichen Funktionsfähigkeit, der sozialen und emotionalen Funktion sowie der Schwere der Symptome (insbesondere Schmerzen, Müdigkeit und

Appetitlosigkeit).⁴⁷ Insbesondere funktionierende Bereiche und spezifische Symptome wie Schmerzen und Müdigkeit wurden mit einem schlechteren Überleben bei Krebspatientinnen in Verbindung gebracht und als unabhängiger Prädiktor für das Überleben anerkannt.^{48,49,50}

Die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten ist in der klinischen Onkologie gut etabliert und wird als Messverfahren für die Nebenwirkungen der systemischen Therapien eingesetzt.⁴⁷

Nur wenige Arbeiten haben den Einfluss der Lebensqualität auf das chirurgische Ergebnis bei gynäkologischen Krebspatientinnen untersucht und konnten zeigen, dass die präoperative schlechte Lebensqualität, insbesondere mit niedrigen physischen und funktionellen Werten, mit erhöhter Morbidität verbunden ist.^{51,52}

Das Ovarialkarzinom beeinflusst viele Lebensbereiche der Patientin. Neben den körperlichen Veränderungen wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL) auch in psychischen und sozialen Aspekten beeinträchtigt.^{53,54,55,56} Um eine patientenorientierte Medizin garantieren zu können, müssen wir objektiv wissen, welche Einschränkungen die Patientinnen mit Ovarialkarzinom in ihrem täglichen Leben haben. Die Herausforderung besteht hier darin, ein subjektives Urteil auf objektive Weise zu quantifizieren, das sowohl nachvollziehbar als auch vergleichbar ist. Daher sind Bewertungen verschiedener Aspekte der Lebensqualität der Patientinnen und der von der Patientin berichteten Ergebnisse von besonderer Relevanz.⁵⁷

Ein etabliertes Instrument zur Messung der Lebensqualität von Krebspatientinnen ist der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30).^{47,58} Dieser Fragebogen dient zur Messung der körperlichen, rollenbezogenen, kognitiven, emotionalen und sozialen Funktionen sowie bestimmter Symptome wie

Müdigkeit, Schmerzen und Übelkeit / Erbrechen. Es ist in mehr als 100 Sprachen verfügbar, wird weltweit verwendet, wurde in mehreren Studien validiert und spiegelt die Wahrnehmung der Patientinnen wieder.^{47,59} Unsere Arbeiten zeigen einen starken Zusammenhang zwischen dem physischen Teil des EORTC QLQ-C30 und schweren postoperativen Komplikationen.^{8,60,20} Insbesondere Funktionsbereiche wie geringe körperliche Leistungsfähigkeit und einige spezifische Symptome, insbesondere Schmerzen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit, waren bei Krebspatientinnen mit einem schlechteren Überleben verbunden.^{48,49}

Besondere Aufmerksamkeit braucht die zunehmende Gruppe der älteren Patientinnen, die in einigen Fällen bereits eine eingeschränkte Lebensqualität (QoL) haben. Die ältere Patientin hat meistens mehr Komorbiditäten und nimmt mehrere Medikamente ein. Die Bedürfnisse dieser vulnerablen Gruppe sollten vor der Behandlung berücksichtigt werden. Die Frauenklinik der Charité ist eine der größten Kliniken in Europa, die sich auf fortgeschrittene gynäkologische Krebserkrankungen spezialisiert hat. Mit multiprofessionellen und multidisziplinären Teams werden die Patientinnen in dieser Klinik ganzheitlich betreut. In diesem Rahmen wurde in dieser Klinik eine prospektive Studie initiiert und im Zeitraum von Oktober 2015 bis Januar 2017 wurden 226 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen rekrutiert. Das Ziel dieser prospektiven Studie war die Evaluation von Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen bei Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Krebsoperation unterziehen. (Ethikvotum EA2 / 122/15)

1.4 Zielsetzungen

Hinsichtlich der oben beschriebenen Zusammenhänge ergaben sich die folgenden Fragestellungen, die wir im Rahmen dieser Studie ausgearbeitet haben.

1. Evaluation der Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie
2. Evaluation der Lebensqualität und in Bezug auf chirurgisches Outcome in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie
3. Evaluation von krankheitsbedingter Lebensqualität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Vergleich mit gesunden Frauen in Deutschland; Analyse der Unterschiede unter den Altersgruppen >65 Jahre und <65 Jahre
4. Evaluation der Malnutrition und Sarkopenie in Bezug auf chirurgisches Outcome in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie
5. Evaluation des Fried Frailty Scores in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie
6. Evaluation des Frailty Index in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie

2 Eigene Arbeiten

2.1 Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie

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) <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001879>

Für die Behandlung der gynäkologischen Krebserkrankungen sind ausgedehnte chirurgische Eingriffe notwendig, die mit potenziellen Komplikationen verbunden sein können. Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation von Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen. Im Rahmen des RISC-Gyn Trials wurden vom Oktober 2015 bis Januar 2017 Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Krebsoperation unterzogen haben, prospektiv analysiert. Multidimensionale Aspekte wie Komorbiditäten, Lebensqualität, Ernährungszustand sowie anästhesiologische, perioperative und chirurgische Daten wurden in die Analyse involviert. Postoperativ wurden die Komplikationen 30 Tage dokumentiert und nach Clavien-Dindo Kriterien eingestuft. Berücksichtigt wurden die schweren postoperativen Komplikationen, die als IIIB bis V nach Clavien-Dindo eingestuft wurden. Statistisch wurde ein Model mit schrittweiser logistischer Regression verwendet um prädiktive Marker für schwere postoperative Komplikationen zu untersuchen.

Ergebnisse der 226 eingeschlossenen Patientinnen zeigten, dass 40 (18%) Komplikation Grad \geq IIIb nach Clavien-Dindo entwickelten. Die Regressionsanalyse zeigte, dass BMI > 25 und schlechte funktionelle Lebensqualität und Phasenwinkel der bioelektrischen Impedanzanalyse $<4,75^\circ$ signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen waren.

Darüber hinaus intraoperative Faktoren, wie Noradrenalinbedarf (>0.11 mg / kg / min) und Durchführung der Dickdarmresektion zeigten sich prädiktiv für postoperative Komplikationen.

Die funktionelle Lebensqualität und der Ernährungszustand sowie die intraoperative Überwachung können uns helfen Risikofaktoren zu erkennen und Komplikationen und damit die chirurgische Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

2.2 Präoperative Lebensqualität als Vorhersage für schwere postoperative Komplikationen in der gynäkologischen Krebschirurgie

Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study.

Jalid Sehouli, Kathrin Heise, Rolf Richter, Hannah Woopen, Louise Anders, **Melisa Guelhan Inci** <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05847-1>

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die präoperativ erfasste Lebensqualität als prädiktives Instrument für schwere postoperative Komplikationen in der gynäkologischen Krebschirurgie zu untersuchen. Im Rahmen des RISC-Gyn Trials wurden vom Oktober 2015 bis Januar 2017 Patientinnen, die wegen einer gynäkologischen Krebserkrankung operiert wurden, prospektiv analysiert. Postoperativ 30 Tage wurden die Komplikationen dokumentiert und wurden nach Clavien-Dindo Kriterien eingestuft. Statistisch wurde ein Model mit schrittweiser logistischen Regression verwendet um prädiktive Marker für schwere postoperative Komplikationen zu definieren.

Die Ergebnisse zeigten, dass innerhalb von 30 Tagen nach der Operation bei 40 Patientinnen (18%) Komplikationen vom Grad $\geq 3b$ auftraten, darunter sind 9 Patientinnen (4%) verstorben. Die dominierende Komplikation war eine Anastomose-Insuffizienz bei 13 Patientinnen (6%). Eingeschränkte körperliche Funktion definiert durch einen EORTC-Score <70 , Symptome wie Übelkeit und Erbrechen bewertet als EORTC-Score > 20 zeigten sich als signifikante Prädiktoren. Übergewicht und Fettleibigkeit

(BMI > 25) und reduzierter Mini Mental State Examination (MMSE) <27 sind weitere bedeutsame Marker für postoperative Komplikationen.

Aus diesen Ergebnissen können wir schlussfolgern, dass die präoperativ erfasste Lebensqualität uns helfen könnte postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen vorherzusagen.

2.3 Evaluation von krankheitsbedingter Lebensqualität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Vergleich mit gesunden Frauen in Deutschland; Analyse der Unterschiede unter den Altersgruppen >65 Jahre und <65 Jahre

Patient-reported outcomes (PROs) and Health-related Quality of Life (HR-QoL) in Patients with Ovarian Cancer: What is different to healthy women?

Melisa Guelhan Inci, Rolf Richter, Kathrin Heise, Ricarda Dukatz, Hannah Woopen, Jalid Sehouli <https://doi.org/10.3390/cancers13040631>

In dieser Arbeit war das Ziel die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR-QoL) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom anhand des EORTC QLQ 30 Fragebogens zu evaluieren und die Unterschiede gegenüber der gesunden Frau in Deutschland und anderen Eierstockkrebspatientinnen weltweit, zu vergleichen. Zusätzlich suchten wir nach Unterschieden in der HR-QoL in Bezug auf das Alter der Patientinnen in unserer Kohorte. Insgesamt wurden 155 Patientinnen eingeschlossen, und 126 Patientinnen hatten Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium (FIGO III - IV) (82,4%). Fünfundfünfzig (36%) Patientinnen waren > 65 Jahre alt. Mit Ausnahme der Skala für die körperliche Funktionsfähigkeit waren alle anderen Bereiche der Funktionskala bei unseren Patientinnen mit Eierstockkrebs signifikant niedriger als bei der gesunden weiblichen Bevölkerung. Die emotionalen (50 Punkte gegenüber 60 Punkten, $p = 0,02$), kognitiven (76 Punkte gegenüber 88 Punkte, $p = 0,005$) und sozialen Funktionskalen (68 Punkte gegenüber 81 Punkten, $p = 0,006$) waren in der jüngeren Untergruppe niedriger. Ferner zeigte die jüngere Untergruppe signifikant mehr Müdigkeit (40 Punkte gegenüber 29 Punkten, $p = 0,03$) und finanzielle Schwierigkeiten (20 Punkte gegenüber 2 Punkten, $p < 0,001$) als die ältere Untergruppe. Interessanterweise zeigten die Patientinnen mit Eierstockkrebs im Vergleich zu den gesunden Frauen keine

signifikanten Unterschiede in der Skala der körperlichen Funktionsfähigkeit. Im Gegensatz dazu brauchten die Patientinnen, insbesondere in der jüngeren Gruppe, besondere Unterstützung für die emotionalen und sozialen Bereiche ihres täglichen Lebens.

2.4 Auswirkungen von Mangelernährung und Sarkopenie auf Morbidität und Mortalität in der gynäkologischen Krebschirurgie

Effects of Sarcopenia and Malnutrition on Morbidity and Mortality in Gynecologic Cancer Surgery: Results of a Prospective Study Jalid Sehoul^{*}, Kristina Mueller^{*}, Rolf Richter, Markus Anker, Hannah Woopen, Julia Rasch, Jacek P. Grabowski, Eva Prinz-Theissing, **Melisa Guelhan Inci** <https://doi.org/10.1002/jcsm.12676>

Mangelernährung und Sarkopenie treten bei Krebspatientinnen häufig auf und sind mit höheren Infektionsraten, längeren Krankenhausaufenthalten und niedrigeren Raten bei progressionsfreiem und Gesamtüberleben assoziiert.

Ziel dieser Arbeit war den Effekt von Mangelernährung und Sarkopenie auf schwere postoperative Komplikationen und das Gesamtüberleben bei gynäkologischen Krebspatientinnen zu untersuchen.

Wir haben bei 226 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen Ernährungsparameter erfasst und bioelektrische Impedanzanalysen durchgeführt. Der Index der extrazellulären Masse zur Körperzellmasse, der Phasenwinkel Alpha, die Muskelmasse und die Fettmasse wurden bewertet. Zur Erfassung von Sarkopenie wurde der Skelettmuskelindex berechnet, der Timed „up and go“ -Test durchgeführt und die Handgriffstärke gemessen. Mithilfe der ROC-Analyse und der logistischen Regression haben wir prädiktive klinische Faktoren für schwere postoperative Komplikationen ermittelt. Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test wurden für die Gesamtüberlebensanalyse verwendet.

Von 226 Patientinnen hatten 120 (53%) einen BMI ≥ 25 kg / m², 56 (26%) hatten einen Phasenwinkel $<4,75$ ° und 68 (32%) waren sarkopenisch gemäß Skelettmuskelindex

<27%. Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation entwickelten 40 (18%) Patientinnen schwere postoperative Komplikationen und 4% sind verstorben. ECOG-Status > 1, BMI \geq 25 kg / m², Phasenwinkel <4,75 ° und Tumorstadium \geq III A waren Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen. Während der 59-monatigen Nachbeobachtungszeit waren 108 (48%) Patientinnen verstorben. Gemäß multivariablen Cox-Regressionen ECOG-Status > 1, Hypoalbuminämie, Phasenwinkel <4,5 °, Tumorstadium \geq III A und schwere postoperative Komplikationen waren Prädiktoren für das Gesamtüberleben.

Neben dem FIGO-Stadium und dem ECOG-Status ist der präoperative Ernährungsstatus, einschließlich BMI und Phasenwinkel, ein wichtiger Indikator für schwere postoperative Komplikationen bei komplexen gynäkologischen Krebsoperationen. Hypoalbuminämie und ein niedriger Phasenwinkel sind wesentliche Prädiktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben.

2.5 Evaluation des Fried Frailty Scores in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie

Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study, Journal of Geriatric Oncology, 2020,

Melisa Guelhan Inci, Louise Anders, Kathrin Heise, Rolf Richter, Hannah Woopen, Jalid Sehoul <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.029>.

Die Messung der Gebrechlichkeit gewinnt auch in den chirurgischen Fächern an mehr Bedeutung. Die Gesellschaft für geriatrische Onkologie empfiehlt die Durchführung eines geriatrischen Assessments um Gebrechlichkeit zu diagnostizieren. Ziel dieser Studie war es die Evaluation des Gebrechlichkeits-Scores von Fried (Fried Frailty Scores) in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie.

Wir haben systematisch zahlreiche Screening-Tools und geriatrische Assessments angewendet. Wir klassifizierten Gebrechlichkeit gemäß der Fried-Definition und chirurgische Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo klassifiziert.

Insgesamt von den 226 Patientinnen eingeschlossenen Patientinnen war das Durchschnittsalter 59 Jahre (Bereich 18-87 Jahre). Die Prävalenz von Gebrechlichkeit basierend auf dem Vorhandensein von drei oder mehr Gebrechlichkeitskriterien betrug 14,2%, das Vorhandensein von einem oder zwei Gebrechlichkeitskriterien wurde mit 59,4% als Pre-frail und ohne Vorhandensein mit 26,5% als robust eingestuft. Innerhalb von 30 Tagen nach der Operation sind neun (4%) Patientinnen verstorben und 40 (18%)

hatten Komplikationen vom Grad \geq IIIb. In der Regressionsanalyse wurden Adipositas sowie ECOG > 1 und Albumin $< 3,6$ g / dl sich als signifikante Prädiktoren für postoperative Komplikationen erwiesen. Der Fried Frailty Score zeigte in der multivariaten Analyse keine Signifikanz. Der Fried Frailty Score könnte dem Chirurgen helfen, das Risiko für postoperative Komplikationen einzuschätzen. Allerdings ECOG, BMI und Albumin können die Komplikationen nach einer gynäkologischen Krebsoperationen genauer vorhersagen und sollten routinemäßig beurteilt werden.

2.6 Evaluation des Frailty Index in Bezug der Prädiktion für schwere postoperative Komplikationen in der Gynäkologischen Onkologischen Chirurgie

Frailty Index for Prediction of Surgical Outcome in Ovarian Cancer: Results of a Prospective Study Melisa Guelhan Inci, Louise Anders, Hannah Woopen, Rolf Richter, Duygu Guzel, Robert Armbrust, Jalid Sehouli

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.012>

Aufgrund des Alters und meist fortgeschrittenen Tumorstadiums und der hohen Symptombelastung werden viele Patientinnen mit Eierstockkrebs als gebrechlich eingestuft. Mitnitski et al. hat versucht die Gebrechlichkeit mit dem kumulativen Defizitmodell zu quantifizieren. Ziel dieser Studie ist es, das kumulative Defizitmodell der Gebrechlichkeit, auch als Frailty Index definiert, bei Patientinnen mit Eierstockkrebs zu untersuchen und eine mögliche Prädiktion für Kurz- und Langzeit-Outcome zu finden.

In dieser Studie wurden Patientinnen mit Eierstockkrebs eingeschlossen, die eine zytoreduktiven Operation bekommen haben. Unter Verwendung der ROC-Analyse und der logistischen Regression ermittelten wir prädiktive klinische Cut-offs für schwere postoperative Komplikationen. Die Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test wurden für die Gesamtüberlebensanalyse verwendet. Von 144 eingeschlossenen Patientinnen betrug die Gesamtprävalenz von Gebrechlichkeit basierend auf einem Frailty Index $> 0,26$ 33% und einem Frailty Index $> 0,15$ 74%. Die logistische Regression zeigt, dass gebrechliche Patientinnen mit einem Frailty Index $> 0,26$ ein 5-fach höheres Risiko für schwere postoperative Komplikationen haben. Der Frailty Index kann Chirurgen dabei

helfen, das Risiko postoperativer Komplikationen bei der Operation von Eierstockkrebs einzuschätzen. Neben Tumorresten und niedrigen Albuminspiegeln sagt ein Frailty Index $> 0,15$ ein schlechtes Überleben voraus.

3 Diskussion

Chirurgie ist die wichtigste Säule in der Therapie für gynäkologische Krebserkrankungen. Um Komplettresektionen und somit die Tumorfreiheit zu erreichen sind ausgedehnte operative Schritte notwendig. Diese können mit Komplikationen einhergehen welche wiederum zu längeren Krankenhausaufenthalten und Verzögerungen der anschließenden Therapie mit nachteiliger Wirkung auf Prognose und Lebensqualität der Patientinnen führen. Die individuelle Beurteilung der Patientinnen ist von entscheidender Bedeutung, insbesondere, wenn derzeit alternative Strategien wie die neoadjuvante Chemotherapie diskutiert werden.^{61,62,63} Zusätzlich zu der großen Tumorlast und dem Tumorverbreitungsmuster könnte die Identifizierung der gebrechlichen Patientinnen den Chirurgen helfen, eine Risikostratifizierung ihrer Patientinnen vorzunehmen, um die geeignete Behandlung anzuwenden. Diese Patientinnen haben bereits mit physiologischem Stress aufgrund klassischer Symptome wie Aszites, Hypoalbuminämie, Peritonealkarzinose und sogar Darmverschluss zu kämpfen und benötigen eine detaillierte präoperative Beurteilung.^{64,65,66} Bei einer weiteren Einschränkung der Funktionalität ist die Patientinnensituation noch komplizierter. Die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie empfiehlt die Verwendung von Screening-Tools für mehrdimensionale Gesundheitsprobleme, insbesondere bei älteren Krebspatientinnen.^{32,31} Die umfassende geriatrische Beurteilung (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) kann aufgrund ihres mehrdimensionalen Charakters ein nützliches Instrument sein um die Gebrechlichkeit eines Patientinnen zu messen, die nicht allein mit dem Alter verbunden ist.¹⁶

In der prospektiven RISC-Gyn Studie untersuchten wir klinische Variablen wie Patientinneneigenschaften, den Ernährungszustand sowie Bereiche der Lebensqualität bei Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Krebsoperation unterzogen haben und wandten die beiden vorbeschriebenen Frailty-Modelle, die auf Fried und dem Defizitkumulationsmodell beruhen, an.

Unser primäres Ziel war es prädiktive Faktoren für schwere postoperative Komplikationen zu definieren. Es stellte sich heraus das Übergewicht und Adipositas (Body Mass Index > 25) und beeinträchtigter Ernährungszustand wie Mangelernährung, hoch prädiktive Faktoren für postoperative Komplikationen sind.^{8,67}

Die physikalische Lebensqualität sowie krankheitsbedingte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und kognitive Einschränkungen hatten einen signifikanten Effekt auf den postoperativen Outcome.^{60,68} Von den Frailty Modellen konnten wir zeigen, dass das kumulative Modell „Frailty Index“ eher geeignet für die Prädiktion von postoperativen Komplikationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom scheint als das „Phänotyp Modell Fried Frailty Score“. ^{20,69}

3.1 Übergewicht

Das Körpergewicht sowie der durchschnittliche BMI von unseren Patientinnen in der Studie, die schwerwiegenden Komplikationen entwickelten war bemerkenswert hoch (80,5 kg, 29,1 kg / m²). Wir wissen aus der Literatur, dass übergewichtige Patientinnen mit Ovarialkarzinom 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 / m² eine erhöhte Rate postoperativer Komplikationen

auf, entwickeln eine höhere postoperative Mortalität nach 90 Tagen und weisen häufiger einen ASA-Score ≥ 3 auf.^{71,72} Bei Gebärmutterkrebs korreliert Fettleibigkeit mit höheren Raten chirurgischer Komplikationen wie Thrombophlebitis, Infektionen, Wundkomplikationen und längerem Klinikaufenthalt.^{73,74} Nichtsdestotrotz kann die Patientin neben dem Übergewicht unzureichend ernährt sein. In unserer Studie zeigte Untergewicht keine Vorhersage für postoperative Komplikationen, während Fettleibigkeit ein unabhängiger Prädiktor blieb.^{67,8,60} Dies ergänzt eine frühere prospektive Veröffentlichung, in der gebrechliche Patientinnen eher fettleibig als untergewichtig waren und die besagte, dass das Gewicht selbst möglicherweise kein Marker für die physiologische Reserve sei.⁷⁵ Diese Patientinnen leiden häufig unter einer beeinträchtigten Wundheilung, und Chirurgen sind bei adipösen Patientinnen mit komplexeren Zuständen konfrontiert, da eine längere Operationsdauer erforderlich ist, um gleichwertige chirurgische Ergebnisse zu erzielen.⁷⁶ Diese Erkenntnisse sind besonders wichtig, da Fettleibigkeit in unserer Gesellschaft immer häufiger auftritt.

3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Der BMI kann die Körperzusammensetzung und somit das Verhältnis differenzieren, jedoch nicht die Fettmasse und die fettfreie Masse. Deswegen haben wir den Ernährungszustand unserer Patientinnen im Sinne einer Mangelernährung und Sarkopenie in Kontext zur Morbidität und Mortalität differenzierter untersucht. Wir führten bei allen unseren 226 Patientinnen Bioelektrische Impedanzanalysen durch und untersuchten die Körperzusammensetzung im Sinne der extrazellulären Masse zur Körperzellmasse, den Alpha Phasenwinkel, die Muskelmasse und die Fettmasse.^{77,78,79,80} Hierbei wird mittels Wechselstrom der Widerstand des verschiedenen Gewebes

gemessen und eine Einteilung der Körperzusammensetzungen geschätzt. Um festzustellen, ob die Patientinnen an Sarkopenie leiden, haben wir für die Messung der Funktionalität der Muskulatur den Timed „Up and Go“ -Test durchgeführt und für die Kraft der Muskulatur die Handkraftmessung durchgeführt. Außerdem haben wir einen Skelettalmuskel Index nach Jansen et al. berechnet.

Skelettale Muskelmasse (SMM) (kg)= ([Größe 2/BIA Resistanz x 0.401] + [Geschlecht x3.825] + [Alter x (-0.071)]) + 5.102

(Größe in cm; Resistenz in Ohms; Geschlecht: Frauen=0; Alter in Jahren)

Skelettaler Muskelindex (%)= SMM (%) / Gewicht x 100

Der Phasenwinkel Alpha zeigt die Stoffwechselaktivität des untersuchten Körpers an, die mit dem Trainings- und Ernährungszustand korreliert.^{80,77} Die Forschung zur Prognosefähigkeit des Phasenwinkels für onkologische Ergebnisse hat in letzter Zeit zugenommen. Eine umfassende Übersicht, die 27 Forschungsartikel über den Wert der bioelektrischen Impedanzanalyse bei Krebspatientinnen umfasst, zeigt, dass die Verwendung von BIA und Alpha Phasenwinkel für Tumorpatientinnen in Bezug auf Prävention, Prognose und Ergebnisse von Vorteil sein kann.⁸¹ Die erste prospektive Untersuchung, an der Patientinnen mit Ovarialkarzinom teilnahmen, wurde 2016 von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Hier war ein Winkel von weniger als 4,5 ° auch mit einem geringeren Gesamtüberleben verbunden.⁸² Weitere Studien stimmen mit unseren Ergebnissen überein und führen den Alpha Phasenwinkel als Prädiktor für unerwünschte Ergebnisse in verschiedenen Patientinnenkohorten ein.^{83,42,79,78}

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass neben BMI > 25 kg und des fortgeschrittenen Stadiums FIGO-Stadium \geq III A der Phasenwinkel Alpha $< 4,75^\circ$ mit schweren postoperativen Komplikationen assoziiert waren.⁶⁷

Zusätzlich war der Phasenwinkel $< 4,5^\circ$ mit dem fortgeschrittenem FIGO-Stadium \geq III A und der Hypoalbuminämie, signifikant verbunden mit kürzerem Gesamtüberleben.

3.3 Hypoalbuminämie

Unter Bezugnahme auf eine Studie an 154 Frauen mit gynäkologischen Tumoren ist die Wahrscheinlichkeit einer Unterernährung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom 19-mal höher als bei Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Tumoren.⁸⁴ In unserer Studie hatten 42,9% unserer Patientinnen ein erhebliches Risiko für Unterernährung.⁶⁷ Diese Patientinnen hatten in einem Nutritional Risk Screening 2002 drei und mehr Punkte. Die Diagnose von Unterernährung mit herkömmlichen Kriterien wie einem niedrigen BMI oder Gewichtsverlust ist unzureichend und kann trügerisch sein, da eine Ansammlung von Aszites das Körpergewicht erhöht, während die Körperzellmasse tatsächlich abnimmt.^{85,77} Eine vernünftige Erklärung dafür, warum Maßnahmen wie Gewichtsverlust > 10%, Ernährungsrisikoscreening 2002 \geq 3 und BMI $< 20 \text{ kg / m}^2$ in unserer Studie nicht mit schweren postoperativen Komplikationen oder dem Gesamtüberleben korrelierten, ist, dass kachektische Patientinnen nur teilweise erkannt wurden. Unterernährung ist ein komplexes und multifaktorielles Syndrom, das mithilfe verschiedener anthropometrischer Maßnahmen und Serumproteinmarker, einschließlich Albumin, beurteilt werden kann.^{86,75,84} Viele veröffentlichte Studien belegen den prädiktiven Wert einer Hypoalbuminämie für die chirurgischen Ergebnisse.^{87,88,89,66,90} Darüber hinaus sind chirurgische Komplikationen wie Sepsis und gestörte Wundheilung bei Patientinnen mit

Ovarialkarzinom mit einer präoperativen Serumalbumin-Konzentration ≤ 30 g/l verbunden.⁸⁹ Nach unseren Ergebnissen war eine Hypoalbuminämie keine Vorhersage für schwere postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen, sondern erwies sich als signifikanter Faktor für ein geringeres Gesamtüberleben. Dies wurde auch in einer Metaanalyse an 3884 Patientinnen mit Ovarialkarzinom gezeigt, bei der die Autoren die Hypoalbuminämie als wichtigen Prädiktor für ein reduziertes Gesamtüberleben bestimmten.⁶⁶

3.4 Lebensqualität

Parameter der Lebensqualität werden häufig in Studien verwendet, um die Nebenwirkungen einer Systemtherapie zu beschreiben.⁹¹ Nur wenige Studien untersuchten die Lebensqualität im Rahmen einer präoperativen Beurteilung. Unsere Daten zeigen, dass Bereiche der Lebensqualität, insbesondere der Teil der körperlichen Funktionsfähigkeit, uns helfen könnte, schwere postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit gynäkologischem Krebs vorherzusagen.⁶⁰

Insbesondere bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus verschiedenen Aspekten betroffen sein. Nicht nur die körperlichen Veränderungen, sondern auch die psychischen und sozialen Aspekte wirken sich auf die Lebensqualität dieser Frauen aus.^{53,54,55,56} Die erforderliche komplexe Operation und systemische Therapie sowie die Symptome eines fortgeschrittenen Tumorstadiums oder einer chronischen Erkrankung können die Lebensqualität verschlechtern.⁹² Ein etabliertes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Krebspatientinnen ist der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30).^{58,57} Dieser Fragebogen dient zur Messung der körperlichen, rollenbezogenen, kognitiven,

emotionalen und sozialen Funktionen sowie bestimmter Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen und Übelkeit / Erbrechen.^{47,57,93} In unseren hier zusammengefassten Arbeiten konnten wir einen starken Zusammenhang zwischen dem physischen Teil des EORTC QLQ-C30 und schweren postoperativen Komplikationen nachweisen.^{8,60}

Während der Untersuchung der verschiedenen Domänen der Lebensqualität konnten wir außerdem auch demonstrieren, dass die kognitiven Einschränkungen gemessen mittels der Mini-Mental-Test (MMSE) <27 einen möglichen acht fachen Risikoanstieg für schwere postoperative Komplikationen aufwies.⁶⁰ Eine vorherige Studie aus unserer anästhesiologischen Abteilung zeigte außerdem, dass eine beeinträchtigte kognitive Funktion im EORTC sowie niedrige MMSE-Ergebnisse, das Überleben der KrebsPatientinnen präoperativ vorhersagen konnten.⁵⁰

In Bezug auf die Symptome fanden wir insbesondere Zusammenhänge zwischen postoperativen Komplikationen und Übelkeit / Erbrechen.⁶⁰ Dies könnte auf unsere Studienpopulation zurückzuführen sein, die hauptsächlich aus Frauen mit Eierstockkrebs bestand, was häufig zu Aszites und / oder akuter / subakuter Darmobstruktion führt und daher zu einer Zunahme dieser Symptome führen könnte.^{49,94} Quinten et al. fanden auch heraus, dass die Aspekte der Lebensqualität, einen prognostischen Wert haben und das Übelkeit / Erbrechen ein prognostischer Überlebensfaktor beim Ovarialkarzinom sei.^{49,95}

Wir analysierten die Gruppe mit unseren Patientinnen mit Ovarialkarzinom differenzierter. Zunächst verglichen wir die Kohorte von 155 Patientinnen in unserer RISC-Gyn-Studie mit Ovarialkarzinom mit den Basisdaten einer gesunden Gruppe von 501 Frauen.^{93,96} Anschließend suchten wir nach Unterschieden zwischen unserer Kohorte und den Referenzdaten der Mitglieder der EORTC Quality of Life Group, basierend auf 917 Patientinnen mit Ovarialkarzinom weltweit.⁹⁷ Schließlich analysierten wir spezifische

Bereiche der Lebensqualität in der Kohorte älterer Patientinnen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität für funktionierende Skalen unterschied sich von der normalen weiblichen Bevölkerung bei Patientinnen mit Eierstockkrebs mit Ausnahme der Skala für die physische Funktion. Es gab einen signifikanten Nachteil in der emotionalen, rollenbezogenen, sozialen und kognitiven Funktion und der globalen Lebensqualität von Krebspatientinnen. In beiden Gruppen wurde über Schlaflosigkeit berichtet, die jedoch bei Krebspatientinnen immer noch signifikant höher war.⁶⁸ Unsere Patientinnen in der RISC-Gyn-Studie erzielten auf der Skala der körperlichen Funktionen eine höhere Punktzahl, auf der Skala der emotionalen Funktionen jedoch eine niedrigere Punktzahl als die Referenzdaten der EORTC-Gruppe von Patientinnen mit Eierstockkrebs. Die Werte für Schlaflosigkeit und Schmerzen waren in unserer Kohorte ebenfalls höher. Interessanterweise hatten die jüngeren Patientinnen mit Eierstockkrebs <65 Jahre eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität für die emotionalen, rollenbezogenen, sozialen und kognitiven Funktionsskalen als die älteren RISC-Gyn-Patientinnen. Die jüngeren Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten auch höhere Werte für Müdigkeit und finanzielle Schwierigkeiten.

Es gibt nur wenige Studien über ältere Patientinnen mit Ovarialkarzinom.⁵⁰

Ein spezieller Fragebogen mit dem Namen EORTC QLQ-ELD15 wurde für ältere Krebspatientinnen (> 70 Jahre) validiert.⁹⁸ Leider wird es kaum in der klinischen Routine oder sogar in Studien eingesetzt, in denen ältere Menschen bereits unterrepräsentiert sind.⁹⁹ Ältere Patientinnen haben mehr Komorbiditäten und nehmen mehr Medikamente ein.¹⁰⁰ Trotzdem zeigten wir bei älteren Patientinnen eine bessere selbstberichtete Lebensqualität als bei der Untergruppe der jüngeren Patientinnen. Wir haben auch gezeigt, dass sie ähnliche Compliance-Raten wie die jüngeren Patientinnen unter

Chemotherapie hatten und kein höheres Risiko für postoperative Komplikationen hatten.¹⁰¹ Eine internationale Umfrage von Webber et al. zu Symptomen bei Überlebenden von Ovarialkarzinom und analysierten 1360 Patientinnen und stellte fest, dass 60% von ihnen Müdigkeit, 48% Stimmungsstörungen hatten und 59% an Schlaflosigkeit litten.⁹² Müdigkeit scheint ein wichtiges Thema zu sein, das Kliniker nicht objektiv einschätzen können und das sich von den vom Patientinnen berichteten Ergebnissen unterscheidet.^{102,103} In unserer vorliegenden Analyse waren die jüngeren Patientinnen mit Ovarialkarzinom stärker von Müdigkeit und Schlafstörungen betroffen.⁶⁸ Die globale Lebensqualität von Frauen mit Eierstockkrebs neutralisiert sich nach der Behandlung auf ein Niveau wie in der Normalbevölkerung, aber chronische Müdigkeit, Symptome im Zusammenhang mit Eierstockkrebs, Neurotoxizität, Depression und Schlafstörungen bleiben als langfristige Nebenwirkungen bei Krebsüberlebenden bestehen.^{92,104}

Die Messung und Kenntnis von HR-QoL-Daten scheint ein entscheidender Bestandteil der ganzheitlichen Sichtweise in der Medizin zu sein. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation wird Lebensqualität als ein mehrdimensionales Konstrukt verstanden und in mehreren Dimensionen beeinflusst, wie z. B. körperliche Gesundheit, geistiges Wohlbefinden, Unabhängigkeit im täglichen Leben, soziale Netzwerke und eine gesunde Beziehung zwischen dem Einzelnen und der Umwelt.

Daher muss die vom Patientinnen gemeldete Lebensqualität im Kontext der Kultur und des Wertesystems des Patientinnen verstanden werden.⁹⁶

Die Einbeziehung von QoL-Fragebögen in die Risikobewertung könnte uns somit die Möglichkeit geben, die Einschränkungen zu erkennen und rechtzeitig einzugreifen, um die Patientinnenergebnisse möglicherweise zu verbessern.

Die Bewertung der Lebensqualität mithilfe eines digitalen QLQ-C30CAT-Fragebogenformulars kann dazu beitragen, dass die Erfassung deutlich praktischer im Klinikalltag integriert werden kann.¹⁰⁵

3.5 Komorbiditäten und ECOG Performance Status

Mehrere Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und des postoperativen Outcomes.^{106,19,107,108,100} In unserer ROC Analyse zeigte sich für den Charlson Komorbiditäts-Index der cut-off bei >2 Punkten. Patientinnen mit diesem Index zeigten in der univariaten Analyse eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen. Dieser Effekt verlöschte in der multivariaten Analyse neben den signifikanten Faktoren wie dem BMI, funktionelle Anteile der Lebensqualität und des Phasenwinkel<4,75. Das Alter der Patientinnen zeigte auch keinen Zusammenhang mit Komplikationen, auch nicht bei Patientinnen über 70 Jahren.⁸ Andere Studien zeigten, dass ältere Patientinnen ein erhöhtes Risiko für chirurgische Morbidität haben, aber wenn sie in der Lage sind, ein aggressives chirurgisches Management zu tolerieren, ist der Vorteil entsprechend der jüngeren Frauen.^{30,26,29} Frühere Studien identifizierten das ASA PS und das ECOG PS als gutes Instrument zur Vorhersage des postoperativen Outcomes bei Krebspatientinnen.^{109,110,20} Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das ECOG PS in der onkologischen Chirurgie relevanter ist als das ASA PS. Beim ECOG PS steht die Selbstständigkeit einer Patientin im Vordergrund.^{111,112} Der ASA konzentriert sich eher auf die Komorbiditäten, die die Patientin mitbringt.^{113,114,115} Wir konnten zeigen, dass den Patientinnen unabhängig vom Alter und der Anzahl der Komorbiditäten eine entsprechend notwendige radikale Operation nicht vorenthalten werden sollte.

Abbildung 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status¹⁷

Entspricht	Beschreibung
ECOG 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit; Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
ECOG 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome; Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
ECOG 2	Einige Hilfestellungen nötig, in den meisten Bereichen selbständig; Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
ECOG 3	Mit Behinderung, qualifizierte Hilfe benötigt; Schwerbehindert, Hospitalization erforderlich
ECOG 4	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich; Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
ECOG 5	Tod

Abbildung 3 Charlson Komorbiditäts-Index¹¹⁶

Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
cerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
Summe	

3.6 Gebrechlichkeit

Zur Bewertung der Gebrechlichkeit wurde eine Vielzahl von Instrumenten zur Messung von Gebrechlichkeit beschrieben.^{14,32,112,37} Die beiden Hauptansätze zur Definition von Gebrechlichkeit sind das physikalische phänotypische Modell nach Fried^{16,15} und das Defizitakkumulationsmodell Frailty Index (FI).^{17,18} In unserer RISC-Gyn Kohorte haben wir beide Hauptansätze untersucht.^{20,69} Das Auftreten von Gebrechlichkeit gemäß dem durch den Phänotypmodell nach Fried Frailty lag bei 14% in unserer Kohorte.²⁰ In der multivariaten Analyse konnten wir keine Assoziation mit postoperativen Komplikationen zeigen. Der ECOG, die Hypoalbuminämie sowie Übergewicht waren gewichtiger und korrelierten signifikant mit dem chirurgischen Outcome. Weiterhin untersuchten wir das Defizitakkumulationsmodells für Gebrechlichkeit anhand einer umfassenden geriatrischen Bewertung der postoperativen Komplikationen und des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.⁶⁹

Der Frailty Index misst die Anhäufung von Defiziten wie Komorbiditäten, Symptome, Lebensqualität und Behinderungen bei ihren Aktivitäten im täglichen Leben.^{116,17} In Bezug auf den Frailty Index gibt es jedoch nur wenige Studien bei Patientinnen mit Eierstockkrebs, die häufiger retrospektiv analysiert werden.^{22,21,117,13} Die präoperative Bewertung der Gebrechlichkeit unserer Patientinnen mit Ovarialkarzinom anhand des Frailty Index zeigte eine Korrelation mit postoperativen Komplikationen. Neben dem Tumorrest und der Hypoalbuminämie ist der modifizierte Frailty Index, den wir angewandt haben auch ein Prädiktor für das Gesamtüberleben gewesen.⁶⁹

Die Zahl der Veröffentlichungen zu Gebrechlichkeit hat in den letzten Jahren bei Krebspatientinnen zugenommen.^{118,18,119} Auf dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie wurde eine der ersten Studien über Gebrechlichkeit von Uppal et al. durchgeführt, die

auch mit einem modifizierten Gebrechlichkeitsindex, präoperativem Albumin und Komorbiditäten, arbeiteten und signifikante Assoziationen mit gesundheitsschädlichen Ergebnissen fanden; Ihre Kohorte wurde jedoch retrospektiv analysiert.¹¹⁷ Eine weitere retrospektive Studie einer großen Kohorte mit Patientinnen mit Ovarialkarzinom von Kumar et al. passte den Frailty Index für ASA, Albumin, BMI, FIGO-Stadium an und zeigte eine signifikante Korrelation mit postoperativen Komplikationen und dem Gesamtüberleben.²¹

In unserer Studie lag die Stärke, dass wir alle bekannten geriatrischen Bewertungsinstrumente prospektive untersucht haben, um die Instrumente zu identifizieren, die uns bei unserer klinischen Arbeit insbesondere bei Patientinnen mit Eierstockkrebs helfen könnten. In unserer RISC-Gyn-Studie haben wir mögliche prä- und intraoperative prädiktive Risikofaktoren für schwere postoperative Komplikationen bei gynäkologischen Krebsoperationen definiert. Da wir festgestellt haben, dass multifaktorielle Parameter wie Bereiche der Lebensqualität^{60,68} und des Ernährungsstatus⁶⁷ signifikant mit postoperativen Komplikationen verbunden sind, haben wir den Frailty Index entwickelt, der diese Bereiche der Lebensqualität, des Ernährungsstatus umfasst.⁶⁹ Unser Index-Modell ist ein kumulatives Defizitmodell, die eine Variation der geriatrischen Assessments wie z. B. Timed “up to go”³⁷, Handkraftmessung³⁸, Mini-Mental Test³⁶, Bartel Index³³, Instruments activity of daily life (IADL)¹²⁰ umfasst. Wir haben die Komorbiditäten im Rahmen des Charlson Komorbiditäts-Indexes¹²¹ in unsere Auswertungen hinzugefügt, um eine ausreichende Risikobewertung erstellen zu können. Der Frailty Index wurde berechnet, indem der Gesamtscore, den eine Patientin erreichte, summiert und durch die Gesamtzahl der angewandten 30 Items geteilt wurde. Liegen beispielsweise bei einer Patientin fünf

Defizite vor, wurde der Frailty-Index mit 5/30 (0,17) berechnet. Die Cut-offs für den Frailty-Index in unserer Studie wurden durch die Durchführung von ROC-Kurvenanalysen berechnet. Der Cut-off für schwere postoperative Komplikationen > IIIb nach Clavien Dindo lag bei 0,26 bei einer Sensitivität von 65,5% und einer Spezifität von 74,8%. Für das Gesamtüberleben zeigte der Log-Rank-Test den besten Cut-off mit 0,15 ähnlich der Literatur.

Chirurgische Interventionen, Intraoperative Faktoren und Postoperative Komplikationen
Informationen über die durchgeführten operativen Interventionsschritte wie z. B. Darmresektionen, Zwerchfellresektionen oder Lymphonodektomien, perioperativen anästhesiologischen Parametern, wie Katecholaminspiegel, Gabe von Blutprodukten und Operationszeit wurden intraoperativ vor Ort per Interview dokumentiert. Das Tumorverbreitungsmuster des Eierstockkrebs, wurde nach dem Protokoll des intraoperativen Mapping Ovarialkarzinom (IMO) dokumentiert.¹²²

Um die Auswirkung jeder Intervention auf postoperative Komplikationen zu untersuchen, führten wir die schrittweise logistische Regressionsanalyse durch. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Interventionen und der schweren postoperativen Komplikationen bis auf die Dickdarmresektion gezeigt werden. In der Arbeit über das Frailty Index haben wir für die chirurgischen Eingriffe ein „Surgical Complexity Score“ angewandt und die operative Komplexität in 3 Stufen aufgeteilt.²⁴ (Details siehe Abbildung 5) Neben dem Frailty Index > 0.26 korrelierten die schweren postoperativen Komplikationen auch mit dem hohen Surgical Complexity Score.⁶⁹

Abbildung 4 modifizierter Frailty Index nach Inci et al.⁶⁹

	Defizite	Cut-off Punkte	
1.	Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens (Essen, Anziehen, Baden, Toilettengang etc.)	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
2.	Treppensteigen	Ja, ohne Probleme = 0 Ja, aber erschwert = 0,5 Nein, keine Probleme = 1	Anamnese
3.	Probleme beim Heben schwerer Gegenstände (Einkaufstasche, Koffer...)	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
4.	Probleme beim Laufen kurzer Strecken	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
5.	Müssen Sie sich tagsüber wegen Erschöpfungszuständen ausruhen?	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
6.	Ernährungsscreening	Nutritional Risk Score > 2=1; <2=0	Nutritional Risk Score
7.	Gewichtsabnahme in den letzten drei Monaten	Ja = 1, Nein = 0	Anamnese
8.	Beurteilung des eigenen Gesundheitszustands	Schlecht = 1, Mittelmäßig = 0,75, Gut = 0,5, sehr gut = 0,25, Exzellente = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
9.	Fühlen Sie sich niedergeschlagen oder deprimiert	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
10.	Haben Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren (Lesen, Fernsehen...)	Ja = 1, Manchmal = 0,5, Nein = 0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)
11.	Schmerzen	Schmerzen > 20=1; <20=0	Lebensqualität (EORTC QLQ-30)

12.	Muskelkraft nach Handkraftmessung	Summe beider Hände >44kg=0; <44kg=1	Geriatrisches Assessment
13.	Mobilität nach Timed "Up & Go" Test	<9,5 s=0; >9,5s =1	Geriatrisches Assessment
14.	Kognition nach Mini Mental State	<27=1; >27=0	Geriatrisches Assessment
15.	Hemiplegie	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
16.	Krebsdiagnose	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
17.	Thrombose, Embolie	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
18.	Diabetes Mellitus	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
19.	Arterielle Hypertonie	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
20.	Zerebrovaskuläre Erkrankung	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
21.	Rheumatologische Erkrankung	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
22.	Herzinfarkt	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
23.	Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts-Index
24.	Mäßig schwere und schwere	Ja= 1, Nein = 0	Charlson

	Nierenerkrankung		Komorbiditäts- Index
25.	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts- Index
26.	Chronische Lungenerkrankung	Ja= 1, Nein = 0	Charlson Komorbiditäts- Index
27.	Anämie	Hämoglobin < 12g/dL= 1; >12g/dL=0	Anamnese
28.	BMI	Untergewicht (<20)/Adipös (>30) = 1 Übergewicht (25-30) = 0.5 Normal = 0	Anamnese
29.	Eingeschränkte Darmfunktion	>1=1; <1=0	Deutscher Beckenboden Fragebogen
30.	Beeinträchtigte Blasenfunktion	>3.5 = 1 ; <3.5 = 0	Deutscher Beckenboden Fragebogen

Abbildung 5 Surgical Complexity Score nach Aletti et al. ²⁴

Prozeduren	Punkte
Totale Hysterektomie und bilaterale Adnektomie	1
Omentektomie	1
Pelvine Lymphonodektomie	1
Paraaortale Lymphonodektomie	1
Pelvine Peritonektomie	1
Abdominale Peritonektomie	1
Rekto-sigmoidektomie mit Anastomose	3
Dickdarmresektion	2
Zwerchfellresektion	2
Splenektomie	2
Leberteileresektion	2
Dünndarmresektion	1

Complexity Score nach Aletti et al.	Punkte
1 (niedrig)	3 und weniger
2 (intermediär)	4-7
3 (hoch)	8 und mehr

Der Bedarf hoher Noradrenalin-Spiegel korrelierte signifikant mit postoperativen Komplikationen. Die Wirkung vasoaktiver Medikamente auf die Sauerstoffversorgung des Magen-Darm-Trakts und den Mikrozirkulationsblutfluss wird in mehreren Studien kontrovers diskutiert.^{123,124,125} Die genaue Wechselwirkung zwischen Katecholaminen und gleichzeitig verabreichten Anästhetika bleibt ungewiss, da es Unterschiede in der Arzneimittelwirkung bei verschiedenen Arten und an verschiedenen Magen-Darm-Segmenten gibt und die experimentellen Ergebnisse noch nicht auf das klinische Umfeld ausgedehnt werden können. Wenn jedoch die Mikrozirkulation im Magen-Darm-Trakt verringert ist, kann dies zu einer Beeinträchtigung der Wunde und der Heilung, insbesondere in der Anastomosenregion führen. Ähnlich wie in anderen Studien lag die Rate der Anastomoseninsuffizienz in unserer Kohorte bei 7,1%.^{126,125,69}

Die postoperativen Komplikationen haben wir in unseren Studien nach Clavien- Dindo klassifiziert.¹²⁷ In statistischen Analysen wurden nur schwerwiegende Komplikationen mit Grad III b oder höher berücksichtigt. (Details siehe Abbildung 6)

Abbildung 6 Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach to Clavien- Dindo¹²⁷

Grad	Klassifikation der postoperativen Komplikationen
I	Abweichung von normalem postoperativen Verlauf ohne ein Bedarf einer medikamentösen, operativen oder interventionellen Maßnahme Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika und Elektrolyte sind erlaubt.
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf
IIIa	Ohne Vollnarkose
IIIb	Mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
IVb	Dysfunktion multipler Organe
V	Tod des Patientinnen

19% unserer Patientinnen entwickelten schwerwiegende postoperative Komplikationen. Diese Komplikationen können mit längeren Krankenhausaufenthalten und einer Verspätung der adjuvanten systemischen Therapie verbunden sein.^{128,11}

In der Chirurgie gibt es verschiedene Versuche die postoperative Morbidität und Mortalität vorherzusagen.^{129,130} Auch in der Gynäkologie wurde versucht Modelle zu entwickeln, die insbesondere bei älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Vorhersage des operativen Outcomes zu bestimmen.^{90,109, 114,115,131}

Nach der Validierung unserer Ergebnisse aus unserem RISC-Gyn Trial wäre der nächste Schritt einen eigenen Risiko-Score zu entwickeln.

4 Limitationen und Stärken

Unsere RISC-Gyn Studie weist einige Einschränkungen auf. Die eingeschlossenen Patientinnen zeigten verschiedene gynäkologische Krebserkrankungen.

Die meisten von ihnen hatten Eierstockkrebs; die zweithäufigste Krebsart war das Endometriumkarzinom, gefolgt von Vulva- und Gebärmutterhalskrebs. Die Patientinnen befanden sich in verschiedenen Stadien der Krankheiten, von FIGO I bis FIGO IVb, was zu unterschiedlichen chirurgischen Ansätzen führte. Neben den Primärerkrankungen wurden auch Rezidiv-Operationen miteingeschlossen.

In der Tat ist die Hauptstärke unserer Studie das prospektive Design, bei dem prädiktive Faktoren für postoperative Komplikationen als primäres Ziel untersucht wurden. Nach unserem Kenntnisstand wurden in einer chirurgischen Abteilung nur wenige Studien durchgeführt, in denen diese Vielzahl geriatrischer Untersuchungen angewendet wurde. Außerdem sind die Daten aufgrund der täglichen postoperativen Visiten sehr zuverlässig.

5 Schlussfolgerung

Multidimensionale Aspekte wie Komorbiditäten, Lebensqualität, Ernährungszustand sowie anästhesiologische, perioperative und chirurgische Daten waren Bestandteil unserer bisherigen Forschungsarbeit. Der Ernährungszustand und die funktionelle Lebensqualität stellten sich als die wichtigsten Risikofaktoren für die erhöhte Morbidität und Mortalität heraus. In unseren Arbeiten konnten wir zeigen, dass neben dem FIGO-Stadium und dem ECOG-Status der präoperative Ernährungsstatus, einschließlich BMI und Phasenwinkel in der Bioimpedanzmessung, wichtige Indikatoren für schwere postoperative Komplikationen sind.

Lebensqualität mit eingeschränkter körperlichen Funktion, Symptome wie Übelkeit und Erbrechen und reduzierte kognitive Funktion zeigten sich ebenfalls als signifikante Prädiktoren für schwere postoperative Komplikationen.

Außerdem haben wir versucht die Gebrechlichkeit der Patientinnen evident zu quantifizieren und mögliche verbundene Risiken zu erkennen.

Zur Quantifizierung der Gebrechlichkeit haben wir zwei neue Modelle, das physikalische phänotypische Modell und das kumulative Defizitmodell bei unseren Patientinnen untersucht.

Den Frailty Index haben wir modifiziert für unsere gynäkologischen Patientinnen und konnten zeigen, dass gebrechliche Patientinnen mit einem Frailty Index $> 0,26$ 5-fach höheres Risiko für schwere postoperative Komplikationen hatten. Das physikalische Phänotyp Modell nach Fried zeigte hingegen keine signifikante Korrelation mit den schweren postoperativen Komplikationen in unserer Kohorte.

Die Herausforderung besteht darin, ein zuverlässiges und praktisches Vorhersagemodell für schwere postoperative Komplikationen zu entwickeln, das eine umfassende präoperative Beurteilung mit einem mehrdimensionalen Ansatz für die Patientin umfasst.

6 Zukunftsstrategien wie Prähabilitation, Enhanced Recovery after Surgery, Patienten-empowerment

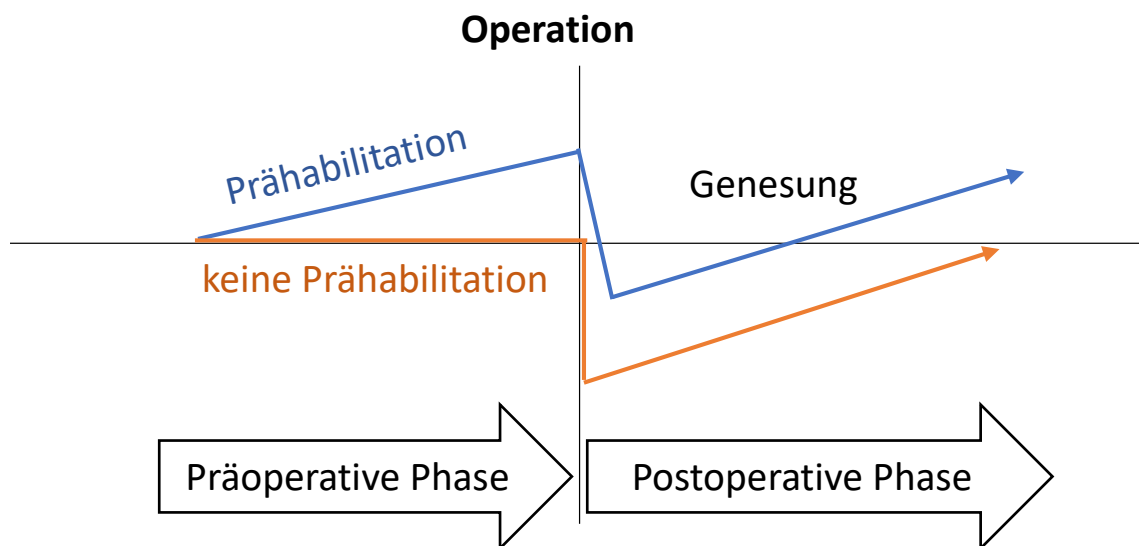
Identifizierung von Hochrisikopatientinnen ist wichtig, um spezifische präoperative, chirurgische und postoperative Versorgungsalgorithmen zu entwickeln, mit denen die Morbidität der Patientinnen verringert werden kann, ohne ihre Prognose zu beeinträchtigen.

6.1 Prähabilitation

Mit einem individuellen fragilitätsadaptierten Prähabilitationsprogramm könnte die Patientin vor der bevorstehenden Operation ihren physikalischen Zustand im Sinne der Funktionalität und Ernährung verbessern und optimieren.¹³²

Untersuchungen der letzten Jahre konnten belegen, dass die sogenannte Prähabilitation, also die umfassende Betreuung von Patientinnen vor einer ausgedehnten Operation die Häufigkeit der Komplikationen maßgeblich beeinflusst und zu einer Senkung der 30-Tage Morbidität beiträgt.^{132,133,134,135,136} Für die onkologische Gynäkologie wurden diese Konzepte außerhalb einzelner Studienprotokolle bisher nicht angewandt. Die Prähabilitation ist somit nicht Teil einer evidenz-basierten Regelversorgung.

Abbildung 7 Ziel der Prähabilitation in Anlehnung an Carli et al.



6.2 Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)

In den letzten Jahren wurden auch zur perioperativen Versorgung verschiedene Protokolle und Maßnahmenpakete entwickelt und evaluiert. Diese werden unter dem Akronym ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) zusammengefasst. Die Maßnahmen führen bei Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen zu einer schnelleren Re-Konvaleszenz, zur Reduktion postoperativer Komplikationen und einer verkürzten Krankenhausverweildauer.¹³⁷ Essentieller Bestandteil dieser Protokolle ist ein effektives digitales und interaktives Audit System zur Sicherstellung der Protokolladhärenz.¹³⁸ Unterschiedliche Meta- Analysen konnten hierbei eine Risikoreduktion schwerer postoperativer Komplikationen von bis zu 50% nachweisen sowie sekundär bedingt auch eine Verkürzung des Klinikaufenthaltes um 2,5 Tage.¹³⁹ Für gynäkologische Operationen

gibt es aus Deutschland bisher lediglich monozentrische Daten. Die publizierten Guidelines für gynäko-onkologische Eingriffe basieren auf sehr heterogenen Daten und Analogieschlüssen aus anderen chirurgischen Disziplinen.¹³⁹ Es existieren bisher keine ERAS-Daten aus Europa für Debulkingoperationen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Die aus den USA vorliegenden Ergebnisse erscheinen aufgrund der fundamentalen Unterschiede im Hinblick auf Strukturen und Prozesse der Gesundheitssysteme und der Patientenversorgung nicht übertragbar auf das Deutsche Gesundheitssystem.

6.3 Bedeutung des Patienten-Empowerments

Empowerment bezeichnet die Befähigung der Patientin eigenverantwortlich bei der fachlich fundierten Entscheidungsfindung und dem Heilungsprozess mitzuwirken. Voraussetzungen für das Empowerment sind die Vermittlung von Wissen über die Erkrankung und der bestehenden Risiken, um das Verständnis der Erkrankung zu verbessern und eine Einflussnahme auf den Erkrankungsverlauf zu ermöglichen. Entscheidend für die Wissensvermittlung ist hierbei die Qualität der Information. Die Informationen über die Erkrankung müssen für die Patientin verständlich, transparent, zum richtigen Zeitpunkt vermittelt werden. Hierfür sind die Kommunikation und die Beziehung zwischen der Patientin und dem behandelnden medizinischen Personal maßgeblich.

Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen dem Empowerment und der perioperativen Komplikationsreduktion gezeigt werden. Eine multizentrische Studie der Charité hat aber gezeigt, dass sich Patienten-Empowerment durch gezielte patientengerechte

Informationsvermittlung auf die Therapiequalität auswirkt und bei älteren Patienten nach onkologischen Operationen zur postoperativen Schmerzreduktion führt.¹⁴⁰

Daher sollte das Empowerment ein weiterer Baustein in die multimodale perioperative Versorgung der Patientinnen einbezogen werden. Gerade für die Umsetzung des ERAS-Konzeptes aber auch für die Durchführung der präoperativen Prähabilitation sehen wir die Motivation der Patientin und die Eigenverantwortlichkeit der Patientin als wichtig für die Protokolladhärenz. Durch die zusätzliche Vermittlung von verständlichen Informationen durch entsprechende Materialien in Patientinnen-Sprache, sowie die Anbindung an Selbsthilfegruppen und Patientenvertreter sollen den Studienpatientinnen bei der Stressbewältigung, Verbesserung der Coping Mechanismen mit der Erkrankungssituation und dem Umgang mit Nebenwirkungen unterstützen.

6.4. KORE – INNOVATION-Studie

Anlehnend an unsere bisherigen Forschungsarbeiten konnten wir im Juli 2020 eine prospektive, multizentrische, offene Interventionsstudie zur Implementierung und Analyse der Effekte eines innovativen perioperativen Behandlungsablaufs zur Komplikationsreduktion bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom initiieren. Diese Studie wird vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) mit dem Förderkennzeichen 01NVF18021 gefördert.

Die Studie enthält ein multimodales Konzept, bestehend aus fragilitätsadaptiertem Prähabilitationsprogramm in Kombination mit der perioperativen Behandlung mit dem ERAS-Konzept (entsprechend den internationalen Empfehlungen zur Implementierung und Protokolladhärenz) und zusätzlich Patientinnenedukation zum Empowerment einem Konzept der postoperativen Re-Konditionierung. Im Mittelpunkt dieser Konzepte stehen

die Kernthemen körperliches Training, Ernährung und mentale Gesundheit, welche durch die einzelnen Module gezielt verbessert werden sollen.

Das primäre Ziel des vorliegenden Projektes ist die Bestimmung der Wirkung der oben genannten multimodalen Intervention hinsichtlich der postoperativen Komplikationsrate innerhalb von 30 und 60 Tagen nach der Operation im Vergleich zur Routinebehandlung bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom oder 1. platin-sensitivem Rezidiv und geplanter operativer Therapie.

Die Erkenntnisse aus dieser Studie können deutschlandweit neue Standards für die Behandlungsabläufe für die Patientinnen mit Ovarialkarzinom setzen und die postoperativen Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und der damit verbundenen Lebensqualität nachhaltig verbessern.

7 Liste der in der Schrift zusammengefassten Publikationen

1. **Inci MG**, Richter R, Woopen H, et al. Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial). International Journal of Gynecologic Cancer 2020;30:1975-1982. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001879>
2. 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. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12676>
3. Sehouli J, Heise K, Richter R, Woopen H, Anders L, **Inci MG**. Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study. Arch Gynecol Obstet. 2020 Oct 29. doi: 10.1007/s00404-020-05847-1. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05847-1>
4. **Melisa Guelhan Inci**, Rolf Richter, Kathrin Heise, Ricarda Dukatz, Hannah Woopen, Jalid Sehouli Patient-reported outcomes (PROs) and Health-related Quality of Life (HR-QoL) in Patients with Ovarian Cancer: What is different to healthy women? <https://doi.org/10.3390/cancers13040631>

5. **Melisa Guelhan Inci**, Louise Anders, Kathrin Heise, Rolf Richter, Hannah Woopen, Jalid Sehouli, Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.029>

6. **Melisa Guelhan Inci¹**, Louise Anders, Hannah Woopen¹, Rolf Richter, Duygu Guzel, Robert Armbrust, Jalid Sehouli Frailty Index for Prediction of Surgical Outcome in Ovarian Cancer: Results of a prospective study.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.02.012>

8 Literaturangaben

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2020. in.
2. du Bois, A. *et al.* 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* **115**, 1234–1244 (2009).
3. Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L. & Montz, F. J. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.* **20**, 1248–1259 (2002).
4. Harter, P. *et al.* EP869 Treatment of ovarian cancer in Germany from 2004–2016: results of a nationwide quality assurance program (QS Ovar). in *ePoster A471.2-A471* (BMJ Publishing Group Ltd, 2019). doi:10.1136/ijgc-2019-ESGO.917.
5. Wimberger, P. *et al.* Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* **106**, 69–74 (2007).
6. Harter, P. *et al.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **380**, 822–832 (2019).
7. Du Bois, A. *et al.* Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J. Clin. Oncol.* **38**, 6000–6000 (2020).

8. Inci, M. G. *et al.* Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial). *Int. J. Gynecol. Cancer* ijgc-2020-001879 (2020) doi:10.1136/ijgc-2020-001879.
9. Forasassi, C. *et al.* Inflammation and disability as risk factors for mortality in elderly acute care patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **48**, 406–410 (2009).
10. Ponzetto, M. *et al.* Risk Factors for Early and Late Mortality in Hospitalized Older Patients: The Continuing Importance of Functional Status. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **58**, M1049–M1054 (2003).
11. Joseph, N. *et al.* Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **137**, 401–405 (2015).
12. Revenig, L. M. *et al.* Too Frail for Surgery? Initial Results of a Large Multidisciplinary Prospective Study Examining Preoperative Variables Predictive of Poor Surgical Outcomes. *J. Am. Coll. Surg.* **217**, 665-670.e1 (2013).
13. Courtney-Brooks, M. *et al.* Frailty: An outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecol. Oncol.* **126**, 20–24 (2012).
14. Newman, A. B. *et al.* Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J. Gerontol. Ser. A* **56**, M146–M157 (2001).
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular health study collaborative research G. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
16. Fried, L. P. *et al.* Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J. Gerontol. Ser. A* **56**, M146–M157 (2001).
17. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J. & Rockwood, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* **1**, 323–336 (2001).

18. Jones, D., Song, X., Mitnitski, A. & Rockwood, K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin. Exp. Res.* **17**, 465–471 (2005).
19. Kumar, A. *et al.* Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **140**, 15–21 (2016).
20. Inci, M. G. *et al.* Can Fried Frailty Score predict postoperative morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery? Results of a prospective study. *J. Geriatr. Oncol.* (2020) doi:<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.09.029>.
21. Kumar, A. *et al.* Functional not chronologic age: Frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **147**, 104–109 (2017).
22. Yao, T. *et al.* Frailty in ovarian cancer identified the need for increased postoperative care requirements following cytoreductive surgery. *Gynecol. Oncol.* (2019) doi:[10.1016/j.ygyno.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.025).
23. Kumar, A., Bakkum-Gamez, J. N., Weaver, A. L., McGree, M. E. & Cliby, W. A. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **135**, 19–24 (2014).
24. Aletti, G. D., Dowdy, S. C., Podratz, K. C. & Cliby, W. A. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **197**, 676.e1-676.e7 (2007).
25. Revenig LM, Canter DJ, Kim S, Liu Y, Sweeney JF, Sarmiento JM, et al. Report of a Simplified Frailty Score Predictive of Short-Term Postoperative Morbidity and Mortality. *J Am Coll Surg.* 2015 May;220(5):904–11.e1.
26. Joueidi, Y. *et al.* Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Ovarian Cancer: An Age-Stratified Study of 1123 Women from the FRANCOGYN Group. *J. Clin.*

Med. **9**, 1451 (2020).

27. Warren, J. L. *et al.* Trends in the receipt of guideline care and survival for women with ovarian cancer: A population-based study. *Gynecol. Oncol.* **145**, 486–492 (2017).

28. Ahmed, A. *et al.* Pre-operative assessment and post-operative outcomes of elderly women with gynecologic cancers, primary analysis of NRG CC-002: An NRG oncology group/gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* **150**, 300–305 (2018).

29. Fotopoulou, C. *et al.* Primary Radical Surgery in Elderly Patients With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of Surgical Outcome and Long-Term Survival. *Int. J. Gynecol. Cancer* **20**, 34–40 (2010).

30. Wimberger, P. *et al.* Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* **100**, 300–307 (2006).

31. Wildiers, H. *et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 2595–2603 (2014).

32. Decoster, L. *et al.* Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann. Oncol.* **26**, 288–300 (2015).

33. F I Mahoney & D W Barthel. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX.

34. M P Lawton & E M Brody. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living.

35. KONDRUP, J., RASMUSSEN, H. H., HAMBERG, O. & STANGA, Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin. Nutr.*

22, 321–336 (2003).

36. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **12**, 189–198 (1975).

37. Podsiadlo, D. & Richardson, S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **39**, 142–148 (1991).

38. Massy-Westropp, N. M., Gill, T. K., Taylor, A. W., Bohannon, R. W. & Hill, C. L. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res. Notes* **4**, 127–127 (2011).

39. Otten, L. *et al.* Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer. *Age Ageing* **48**, 413–418 (2019).

40. Reisinger, K. W. *et al.* Functional Compromise Reflected by Sarcopenia, Frailty, and Nutritional Depletion Predicts Adverse Postoperative Outcome After Colorectal Cancer Surgery: *Ann. Surg.* **261**, 345–352 (2015).

41. 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* **19**, 82 (2019).

42. Hui, D. *et al.* Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer* **120**, 2207–2214 (2014).

43. Ataseven, B. *et al.* Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **25**, 3372–3379 (2018).

44. Uppal, S. *et al.* Preoperative hypoalbuminemia is an independent predictor of poor perioperative outcomes in women undergoing open surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* **131**, 416–422 (2013).

45. Kumar, A. *et al.* Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **142**, 311–316 (2016).
46. Rutten, I. J. G. *et al.* The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO* **43**, 717–724 (2017).
47. Aaronson, N. K. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 365–376 (1993).
48. Quinten, C. *et al.* Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* **10**, 865–871 (2009).
49. Quinten, C. *et al.* Patient Self-Reports of Symptoms and Clinician Ratings as Predictors of Overall Cancer Survival. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1851–1858 (2011).
50. Schmidt, M. *et al.* Prediction of Long-Term Mortality by Preoperative Health-Related Quality-of-Life in Elderly Onco-Surgical Patients. *PLOS ONE* **9**, e85456 (2014).
51. Doll, K. M. *et al.* Preoperative quality of life and surgical outcomes in gynecologic oncology patients: a new predictor of operative risk? *Gynecol. Oncol.* **133**, 546–551 (2014).
52. Baker, J. *et al.* Lower preoperative quality of life increases postoperative risk of adverse events in women with endometrial cancer: Results from the LACE trial. *Gynecol. Oncol.* **137**, 102–105 (2015).
53. Arden-Close E, Gidron Y, Moss-Morris R. Psychological distress and its correlates in ovarian cancer: a systematic review. *Psychooncology*. 2008 Nov;17(11):1061-72. doi: 10.1002/pon.1363. PMID: 18561287.
54. Norton, T. R. *et al.* Prevalence and Predictors of Psychological Distress Among Women With Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* **22**, 919–926 (2004).

55. Cassedy, H. F. *et al.* Frequency of psychological distress in gynecologic cancer patients seen in a large urban medical center. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* **31**, 161–164 (2018).
56. Johnson RL, Gold MA, Wyche KF. Distress in women with gynecologic cancer. *Psychooncology*. 2010 Jun;19(6):665-8. doi: 10.1002/pon.1589. PMID: 19504538.
57. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. G. & Aaronson, N. K. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J. Clin. Epidemiol.* **50**, 441–450 (1997).
58. Kaasa, S. *et al.* The EORTC Core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *Eur. J. Cancer* **31**, 2260–2263 (1995).
59. McLachlan, S.-A., Devins, G. M. & Goodwin, P. J. Validation of the european organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* **34**, 510–517 (1998).
60. Sehouli, J. *et al.* Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study. *Arch. Gynecol. Obstet.* (2020) doi:10.1007/s00404-020-05847-1.
61. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 943–953 (2010).
62. Fagotti, A. *et al.* Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur. J. Cancer* **59**, 22–33 (2016).
63. Fotopoulou, C. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the tail of the scorpion for radical debulking surgery? *Int. J. Gynecol. Cancer* ijgc-2020-002081 (2020) doi:10.1136/ijgc-2020-002081.

64. Cohen, M. & Petignat, P. The bright side of ascites in ovarian cancer. *Cell Cycle Georget. Tex* **13**, 2319–2319 (2014).
65. Feldheiser, A. *et al.* Impact of Ascites on the Perioperative Course of Patients With Advanced Ovarian Cancer Undergoing Extensive Cytoreduction: Results of a Study on 119 Patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* **24**, 478–487 (2014).
66. 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.* **10**, 815–825 (2018).
67. Sehouli, J. *et al.* Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* jcs.12676 (2021) doi:10.1002/jcs.12676.
68. Inci, M. G. *et al.* Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HR-QoL) in Patients with Ovarian Cancer: What Is Different Compared to Healthy Women? *Cancers* **13**, 631 (2021).
69. Inci, M. G. *et al.* Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study. *Gynecol. Oncol.* (2021) doi:10.1016/j.ygyno.2021.02.012.
70. 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. *BJOG* 2016;123:300–308.
71. Bouwman, F. *et al.* The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery--an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol. Oncol.* **139**, 369–376 (2015).
72. Kumar, A., Bakkum-Gamez, J. N., Weaver, A. L., McGree, M. E. & Cliby, W. A. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **135**, 19–24 (2014).

73. Gunderson, C. C., Java, J., Moore, K. N. & Walker, J. L. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: A Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol. Oncol.* **133**, 23–27 (2014).
74. Mahdi, H., Jernigan, A. M., 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.* **22**, 94–102 (2015).
75. von Meyenfeldt, M. Cancer-associated malnutrition: An introduction. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **9**, S35–S38 (2005).
76. Fotopoulou, C. *et al.* Impact of Obesity on Operative Morbidity and Clinical Outcome in Primary Epithelial Ovarian Cancer after Optimal Primary Tumor Debulking. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 2629–2637 (2011).
77. Norman, K., Stobäus, N., Pirlich, M. & Bosy-Westphal, A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin. Nutr.* **31**, 854–861 (2012).
78. Lammersfeld, C. A. *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 1634–1638 (2004).
79. Toso, S. *et al.* Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* **16**, 120–124 (2000).
80. Stobäus, N., Norman, K. & Pirlich, M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin* **35**, 124–130 (2010).
81. Grundmann, O., Yoon, S. L. & Williams, J. J. 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.* **69**, 1290–1297 (2015).

82. Sehouli, J., Ali, P., Braicu, E. I., Chekerov, R. & Grabowski, J. P. The impact of preoperative malnutrition on surgery outcome and overall survival in ovarian or peritoneal cancer patients: A prospective study. *J. Clin. Oncol.* **34**, 5574–5574 (2016).
83. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2005;8(3):311–317. doi: 10.1097/01.mco.0000165011.69943.39.
84. Laky, B. *et al.* Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* **61**, 642–646 (2007).
85. Skowronek, P. *et al.* Preoperative malnutrition as criteria for tumor resection completeness and overall survival in patients with ovarian cancer: Results of a prospective study. *J. Clin. Oncol.* **32**, e16532–e16532 (2014).
86. Bharadwaj, S. *et al.* Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol. Rep.* gow013 (2016) doi:10.1093/gastro/gow013.
87. Kim, J. *et al.* Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstet. Gynecol. Sci.* **58**, 359 (2015).
88. Ataseven, B. *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.* **138**, 560–565 (2015).
89. Obermair, A., Simunovic, M., Isenring, L. & Janda, M. Nutrition interventions in patients with gynecological cancers requiring surgery. *Gynecol. Oncol.* **145**, 192–199 (2017).
90. Aletti, G. D. *et al.* Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol. Oncol.* **120**, 23–28 (2011).
91. Roncolato, F. T. *et al.* Reducing Uncertainty: Predictors of Stopping Chemotherapy Early and Shortened Survival Time in Platinum Resistant/Refractory Ovarian Cancer-The GCIG

Symptom Benefit Study. *The oncologist* **22**, 1117–1124 (2017).

92. Webber, K. *et al.* OVQUEST – Life after the diagnosis and treatment of ovarian cancer - An international survey of symptoms and concerns in ovarian cancer survivors. *Gynecol. Oncol.* **155**, 126–134 (2019).

93. Nolte, S. *et al.* Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur. J. Cancer* **137**, 161–170 (2020).

94. Suidan, R. S. *et al.* Treatment Patterns, Outcomes, and Costs for Bowel Obstruction in Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* **27**, 1350–1359 (2017).

95. Woopen, H. *et al.* Prognostic role of chemotherapy-induced nausea and vomiting in recurrent ovarian cancer patients: results of an individual participant data meta-analysis in 1213. *Support. Care Cancer* **28**, 73–78 (2020).

96. Nolte, S. *et al.* General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur. J. Cancer* **107**, 153–163 (2019).

97. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. / Fayers, Peter; Aaronson, Neil K; Bjordal, Kristin; Sullivan, M. Brussels : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 1995.

98. Johnson, C. *et al.* Development of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire module for older people with cancer: The EORTC QLQ-ELD15. *Eur. J. Cancer* **46**, 2242–2252 (2010).

99. Harter, P. *et al.* AGO-OVAR 14: A retrospective study evaluating the reasons for non-participating in trials in patients with ovarian cancer (OC) treated in coordinating centers of the AGO Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* **22**, 5081–5081 (2004).

100. Woopen, H. *et al.* The influence of comorbidity and comedication on grade III/IV toxicity and prior discontinuation of chemotherapy in recurrent ovarian cancer patients: An individual

participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *Gynecol. Oncol.* **138**, 735–740 (2015).

101. Woopen, H. *et al.* Elderly ovarian cancer patients: An individual participant data meta-analysis of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **60**, 101–106 (2016).

102. Lundt, A. & Jentschke, E. Long-Term Changes of Symptoms of Anxiety, Depression, and Fatigue in Cancer Patients 6 Months After the End of Yoga Therapy. *Integr. Cancer Ther.* **18**, 153473541882209 (2019).

103. Joly, F. *et al.* Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. *Eur. Cancer Mortal. Predict.* **2019** **30**, 845–852 (2019).

104. Woopen, H. *et al.* Fatigue in long-term survivors with ovarian cancer: Results of Expression VI – Carolin meets HANNA – Holistic analysis of Long-term survival with ovarian cancer—The international NOGGO, ENGOT and GCIG survey. *J. Clin. Oncol.* **38**, 12065–12065 (2020).

105. Petersen, M. Aa. *et al.* The EORTC CAT Core—The computer adaptive version of the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *Eur. J. Cancer* **100**, 8–16 (2018).

106. Kahl, A. *et al.* 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.* **24**, 3692–3699 (2017).

107. Suidan, R. S. *et al.* 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. *Gynecol. Oncol.* **138**, 246–251 (2015).

108. Mayr, R. *et al.* Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int.* **110**, E222–

E227 (2012).

109. Kondalsamy-Chennakesavan, S. *et al.* Clinical audit in gynecological cancer surgery: Development of a risk scoring system to predict adverse events. *Gynecol. Oncol.* **115**, 329–333 (2009).

110. Hall, M. *et al.* Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. *Ann. Surg. Oncol.* **26**, 2943–2951 (2019).

111. Lingappanoor, S. *et al.* Assessment of Quality of Life of Cervical Cancer Patients Using ECOG-Performance Status Scale. *J. Cancer Tumor Int.* 1–8 (2019)
doi:10.9734/jcti/2019/v9i330108.

112. Repetto, L. *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* **20**, 494–502 (2002).

113. ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Accessed November 17, 2019.

114. Aletti, G. D. *et al.* A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol. Oncol.* **107**, 99–106 (2007).

115. Cham, S. *et al.* Development and Validation of a Risk-Calculator for Adverse Perioperative Outcomes for Women with Ovarian Cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2019)
doi:10.1016/j.ajog.2019.02.019.

116. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).

117. Rockwood, K. Frailty and Its Definition: A Worthy Challenge. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 1069–1070 (2005).
118. Uppal, S., Igwe, E., Rice, L. W., Spencer, R. J. & Rose, S. L. Frailty index predicts severe complications in gynecologic oncology patients. *Gynecol. Oncol.* **137**, 98–101 (2015).
119. Kenig, J., Olszewska, U., Zychiewicz, B., Barczynski, M. & Mitus-Kenig, M. Cumulative deficit model of geriatric assessment to predict the postoperative outcomes of older patients with solid abdominal cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **6**, 370–379 (2015).
120. Lascano, D. *et al.* Validation of a frailty index in patients undergoing curative surgery for urologic malignancy and comparison with other risk stratification tools. *Urothelial Carcinoma Squamous Differ.* **33**, 426.e1-426.e12 (2015).
121. Luck, T. *et al.* Prediction of Incident Dementia: Impact of Impairment in Instrumental Activities of Daily Living and Mild Cognitive Impairment—Results From the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **20**, 943–954 (2012).
122. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, et al. „IMO” - Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms. *Zentralbl Gynakol.* 2003;125(3/4):129-135. doi:10.1055/s-2003-41864.
123. Bossy, M. *et al.* The need for post-operative vasopressor infusions after major gynaecologic surgery within an ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) pathway. *Perioper. Med. Lond. Engl.* **9**, 26–26 (2020).
124. Hasibeder, W. Gastrointestinal microcirculation: still a mystery? *BJA Br. J. Anaesth.* **105**, 393–396 (2010).
125. Rahbari, N. N. *et al.* Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *BJS* **96**, 331–341 (2009).
126. Grimm, C. *et al.* The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage

risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol. Oncol.* **146**, 498–503 (2017).

127. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).

128. Romeo, A. *et al.* Exenteración pélvica para neoplasias ginecológicas: Complicaciones postoperatorias y resultados oncológicos. *Actas Urol. Esp.* **42**, 121–125 (2018).

129. Copeland, G. P., Jones, D. & Walters, M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br. J. Surg.* **78**, 355–360 (1991).

130. Prytherch, D. R. *et al.* POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. *Br. J. Surg.* **85**, 1217–1220 (1998).

131. Barber, E. L., Rutstein, S., Miller, W. C. & Gehrig, P. A. A preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery. *Gynecol. Oncol.* **139**, 401–406 (2015).

132. 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.* **301**, 315–326 (2020).

133. Bousquet-Dion, G. *et al.* Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. *Acta Oncol.* **57**, 849–859 (2018).

134. Minnella, E. M., Bousquet-Dion, G., Awasthi, R., Scheede-Bergdahl, C. & Carli, F. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol.* **56**, 295–300 (2017).

135. Barberan-Garcia, A. *et al.* Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann. Surg.* **267**, 50–

56 (2018).

136. Carli, F., Gillis, C. & Scheede-Bergdahl, C. Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. *Acta Oncol.* **56**, 128–133 (2017).

137. Nelson, G. *et al.* Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations—2019 update. *Int. J. Gynecol. Cancer* **29**, 651 (2019).

138. Wijk, L. *et al.* International validation of Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **221**, 237.e1-237.e11 (2019).

139. Lindemann, K., Kok, P.-S., Stockler, M., Jaaback, K. & Brand, A. Enhanced Recovery After Surgery for Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of Interventions Trialed. *Int. J. Gynecol. Cancer* **27**, 1274–1282 (2017).

140. Schmidt, M. *et al.* Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years – A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE* **10**, e0137824 (2015).

9 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jalid Sehouli, Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für seine uneingeschränkte und unermüdliche Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten insbesondere der Fertigstellung dieser Arbeit. Professor Jalid Sehouli ist mir in meiner akademischen Laufbahn sowohl menschlich als auch wissenschaftlich stets eine Inspiration.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Kollegen*innen und Co-Autoren für ihre Mithilfe und konstruktive Kritik beim Verfassen und der Revision der in dieser Arbeit zitierten Publikationen.

Besonders aber möchte ich mich bei meinen Patientinnen bedanken, die mir die Ausübung meiner Leidenschaft zum Beruf ermöglichen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Mutter Mahizer Inci bedanken, die mich Zielstrebigkeit und Beharrlichkeit lehrte, und meinem Vater Hüseyin Inci, der stets an mich glaubte und mir Vertrauen gepaart mit Mut und Sicherheit mit auf den Lebensweg gab.

Auch möchte ich meinen Schwestern und meinem Bruder danken, die mir bei den Korrekturlesungen dieser Habilitationsschrift jegliche Unterstützung gewährt haben.

10 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum Unterschrift