

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

G8 geriatrischer Screening Fragebogen als unabhängiger Prognosefaktor für das  
postoperative progressionsfreie Überleben älterer Patientinnen mit  
Ovarialkarzinomen – Ergebnisse einer retrospektiven, unizentrischen Kohortenstudie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Sophie Birkert  
aus Usingen

Mainz, 2025

Namensnennung, keine Bearbeitungen (CC-BY-ND-4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 04.November.2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	I-II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Publikationsverzeichnis	V
1 Einleitung/Ziel der Dissertation	1
1.1 Das Ovarialkarzinom	1-11
• 1.1.1 Epidemiologie	1-2
• 1.1.2 Ätiologie	2
• 1.1.3 Histologie	3
• 1.1.4 Symptome und Klinik	3-4
• 1.1.5 Diagnostik	4
• 1.1.6 Präventionsoptionen	4-5
• 1.1.7 Prognosefaktoren	5-6
• 1.1.8 Stadieneinteilung	6-7
• 1.1.9 Therapie	8-11
▪ 1.1.9.1 operative Therapie im Frühstadium	8-9
▪ 1.1.9.2 operative Therapie im fortgeschrittenem Stadium	9
▪ 1.1.9.3 systemische Primärtherapie im Frühstadium	9-10
▪ 1.1.9.4 systemische Therapie im fortgeschrittenem Stadium	10
▪ 1.1.9.5 neoadjuvante Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation	10
▪ 1.1.9.6 Erhaltungstherapie	10-11
1.2 Kalendarisches Alter und Krebsdiagnose	12-13
1.3 Fragilität	13-16
• 1.3.1 Fragilitätsscreenings	14
• 1.3.2 Geriatrisches Assessment	14-15
• 1.3.1 Übersicht über die aktuelle Literatur	15-16
1.4 Fragestellung	16
2 Material und Methoden	17-28
2.1 Patientinnenkollektiv	17
2.2 Surgical Complexity Score	17-19
2.3 Globaler Gesundheitszustand	20-28
• 2.3.1 G8-Score	20-21
• 2.3.2 Charlson Comorbidity Index	22-23

• 2.3.3 Lee Schonberg prognostic index	24-26
• 2.3.4 American Society of Anaesthesiologists	26
• 2.3.5 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Satus	27
2.4 Statistische Analyse	28
3 Ergebnisse	29-49
4 Diskussion	50-58
4.1 Blick in die Zukunft	58
5 Zusammenfassung	59-60
6 Literaturverzeichnis	61-68

## Abkürzungsverzeichnis

1JMR	Ein-Jahresmortalitäts Rate
4JMR	Vier-Jahresmortalitäts Rate
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
a.e.	am ehesten
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area under the curve
bds.	beidseits
BMI	Body-Mass-Index
BSO	bilaterale Salpingoovarektomie
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCI	Charlson Comorbidity Index
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DSS	disease specific survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique
fTRST	Flemish Version of the Triage Risk Screening Tool
G8-Score	G8-Screening Fragebogen
ggf	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HR	Hazard Ratio
HRD	homologe Rekombinationsdefizienz
HRT	Hormonerstaztherapie
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall

KOF	Körperoberfläche
LEE	Lee Schonberg prognostic index
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
OC	Ovariakarzinom
OR	Odds Ratio
OS	overall survival = Gesamtüberleben
PARP	Poly(ADP-ribose-) Polymerase
PET-CT	Positronenemissionstomographie
PFS	progression free survival = progressionsfreies Überleben
SCS	Surgical Complexity Score
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
SO	unilaterale Salpingoovarektomie
STIC	seröses tubares intraepitheliales Karzinom
TH	Totale Hysterektomie
TNM	tumor, node, metasis
TVS	Transvaginalsonographie
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
u.v.m.	und vieles mehr
v.a.	vor allem
vs.	versus

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Consort-Diagramm
Abbildung 2	Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens des G8-Score-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 3	Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des G8-Score-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 4	Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des ECOG-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 5	Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des ECOG-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 6	Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des LEE-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 7	Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des LEE-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 8	Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des CCI-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 9	Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des CCI-Gebrechlichkeitsstatus
Abbildung 10	Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des präoperativen Gebrechlichkeitsstatus sowie des postoperativen Tumorrests
Abbildung 11	Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des präoperativen Gebrechlichkeitsstatus sowie des postoperativen Tumorrests

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Stadieneinteilung nach TNM und FIGO
Tabelle 2	Surgical Complexity Score
Tabelle 3	G8-Screening Fragebogen
Tabelle 4	Charlson Comorbidity Score
Tabelle 5	Lee Schonberg prognostic Index
Tabelle 6	American Society of Anesthesiologists
Tabelle 7	ECOG Performance Status
Tabelle 8	Patientinnencharakteristika
Tabelle 9	Postoperative Komplikationen
Tabelle 10	Klinisch-histologische und geriatrische Risikofaktoren im Vergleich beider Gruppen bezogen auf den Frailty-G8-Status
Tabelle 11	Univariate Coxregressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben
Tabelle 12	Multivariate Coxregressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben
Tabelle 13	Geschätzte 5-Jahres Überlebensrate nach Kaplan- Meier in Relation zu Global Health Status Assessment Tools bezogen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

## **Publikationsverzeichnis**

Teile dieser Dissertationsschrift wurden als Manuskript in der Zeitschrift Gerontology veröffentlicht (1).

## **1 Einleitung / Ziel der Dissertation**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und da es sich bei der Studienpopulation unter den Patient:innen mit Ovarialkarzinom (OC) ausschließlich um genetisch weibliche Personen handelt, wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Femininum verwendet, wobei alle Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

### **1.1 Das Ovarialkarzinom**

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Ovarialkarzinom ist die zweithäufigste genitale Krebserkrankung der Frau nach dem Endometriumkarzinom (2). An einem Ovarialkarzinom erkrankten im Jahr 2019 in Deutschland 7490 Frauen (3). Das Lebenszeitrisiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken beträgt 1,4 % (3). Mit 3,1 % aller bösartigen Neoplasien und 5,2 % aller krebs-assoziierten Sterbefälle der Frau, ist das Ovarialkarzinom nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste tödlich verlaufende gynäkologische Tumorentität (4). Das mediane Erkrankungsalter für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms beträgt 68 Jahre (3). Die Erkrankungsraten steigen bis zum 85. Lebensjahr stetig an, sodass Ovarialkarzinome, Krebserkrankungen der älteren Frau darstellen. Laut Daten des Robert-Koch-Instituts und des Zentrums für Krebsregisterdaten treten 5-10 % aller bösartigen Erkrankungen der Ovarien hingegen bereits vor dem 45. Lebensjahr auf (3, 4). Hier handelt es sich meist um Keimzelltumore (5). Tritt ein Ovarialkarzinom im reproduktiven Alter auf, sind diese gehäuft mit einer genetischen Prädisposition wie z.B. einer BRCA1/2-Mutation oder einer Mutation des Tumorsuppressorgen p53 vergesellschaftet. Mit 72-78 % werden Ovarialkarzinome zumeist erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erstdiagnostiziert (FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique) -Stadium >IIB-IV (3). Der Hauptgrund hierfür ist das Fehlen typischer und eindeutiger Prodromalsymptome (6), da sich die Ovarien frei in der Bauchhöhle befinden und lokale Beeinträchtigungen oder Verdrängungsphänomene erst spät im Krankheitsverlauf manifestieren. Zudem existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine flächendeckend etablierte und in klinischen Studien validierte Screeningmethode, wie beispielsweise (bspw.) die transvaginale Sonographie (TVS) oder die serologische Bestimmung des Tumormarkers CA-125,

zur früheren Detektion ovarieller Malignome. Dies impliziert unter anderem das relative 5-Jahres-Überleben von nur 42 % über alle Stadien hinweg (5).

### 1.1.2 Ätiologie

Die Risikofaktoren, welche die Entstehung ovarieller Neoplasien begünstigen, kann man in drei Kategorien untergliedern: 1) Hormonelle Risikofaktoren, 2) Hereditäre Risikofaktoren und 3) Allgemeine Risikofaktoren.

Zu den hormonellen Risikofaktoren zählen neben einer hohen Anzahl an Ovulationen, welche sich aus einer frühen Menarche und späten Menopause, sowie der Infertilität beziehungsweise (bzw.) dem Austragen weniger Schwangerschaften über die Lebensjahre hinweg ergeben, auch das Vorliegen einer intraabdominalen Endometriose. Dieses Erkrankungsbild ist mit einer erhöhten Rate an endometroiden Ovarialkarzinomen vergesellschaftet (7). Möglicherweise spielt der Einsatz einer Hormonersatztherapie (HRT) ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der Ovarialkarzinome, weswegen hier eine dezidierte und individuelle Risikoabschätzung und individualisierte Aufklärung der Patientinnen vor der Indikationsstellung erfolgen sollte (8-10). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wird schon ab einer sehr kurzen Anwendungsdauer der HRT ab fünf Jahren diskutiert, nimmt aber nach deren Absetzen erneut ab (11).

Bezogen auf die genetisch prädisponierenden Faktoren konnten 16 verschiedene Risikogene identifiziert werden, welche die Entstehung der insgesamt 5-10% hereditär bedingten Ovarialkarzinome begünstigen (12). Die relevantesten Risikofaktoren stellen Mutationen in den Genen BRCA 1 und BRCA 2 dar. Daraus resultiert die These, dass die Anzahl der betroffenen Familienmitglieder und deren spezifischen Erkrankungen, die zu einem bestimmten hereditären Tumorsyndrom gehören, die Erkrankungswahrscheinlichkeit beeinflussen. Außerdem wurden Assoziationen zwischen dem Auftreten ovarieller Neoplasien und dem Vorhandensein des HNPCC- (Lynch-Syndrom) sowie des Peutz-Jeghers-Syndroms identifiziert (13, 14).

Zu den sonstigen Risikofaktoren gehören ein höheres biologisches Alter, Adipositas sowie die Asbestexposition (15-19). Protektiv wirken sich hingegen die Einnahme eines Ovulationshemmers, eine Sterilisation mittels Tubenligatur, die Multiparität, sowie eine lange Stillperiode aus (20-22).

### 1.1.3 Histologie

90 % aller malignen Ovarialtumoren werden den epithelialen Tumoren zugeordnet. Die häufigste Subgruppe stellen die serös bzw. serös-papillären, die endometrioiden sowie die muzinösen Ovarialkarzinome dar (13). Zudem werden noch weitere seltenere Tumorentitäten den epithelialen Ovarialkarzinomen (z.B. sero-muzinöse, klarzellige oder undifferenzierte Ovarialkarzinome) zugeordnet. Weitere jedoch seltenere histologische Subtypen bilden die Keimzelltumoren (15–25 %), die Keimstrang-Stroma-Tumoren (5-10 %) und die mesenchymalen Tumoren (4 %). Sonderformen stellen das extraovarielle Ovarialkarzinom oder das primäre Peritonealkarzinom bzw. ovarielle Metastasen anderer Primärtumoren dar.

### 1.1.4 Symptome/Klinik

Generell zeichnen sich Patientinnen mit Ovarialkarzinomen durch eine lange symptomfreie Zeit aus (23). Typische Prodrome in frühen und damit noch niedrigen bzw. lokal begrenzten Tumorstadien existieren nicht. Allerdings weist die Mehrheit der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium unspezifische Allgemeinsymptome wie bspw. eine Bauchumfangszunahme, ein Völlegefühl, Blähungen oder unspezifische Unterbauchschmerzen auf (24).

Daten aus einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie von B. A. Goff und Kollegen aus dem Jahr 2004 zeigen, dass 72 % der Ovarialkarzinom-Patientinnen mindestens einmal im Monat unspezifische Beschwerden in ihrer Anamnese hatten (24). In einem Beobachtungszeitraum zwischen den Jahren 2001 und 2002, wurden in 46 Staaten der USA und in vier Regionen Kanadas insgesamt 1709 Frauen rekrutiert und während eines Zeitraums von sechs Monaten über ihre Symptome befragt. Bei 128 dieser Frauen wurde ein Ovarialtumor festgestellt. Neben abdominaler Beschwerden und einer Bauchumfangszunahme durch massiven Aszites, gaben die Patientinnen gehäuft eine erhöhte Miktionsfrequenz vor Diagnosestellung an (24). In dieser Studie wurden am häufigsten Rückenschmerzen (45 %), Müdigkeit (34 %), Blähungen (27 %), Verstopfung (24 %), Bauchschmerzen (22 %) und Harnwegsbeschwerden (16 %) beklagt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Symptomen und dem Vorliegen eines Ovarialkarzinoms konnte bei einer vergrößerten Bauchdecke, bei Blähungen, Harndrang und für Beckenschmerzen festgestellt werden (24). Weitere eher unspezifische und deutlich seltenere Symptome stellen Zyklus- und

Blutungsstörungen, eine Tumorkachexie mit der typischen Facies ovarica oder einem Pseudo-Meigs-Syndrom dar, dieses tritt meist in Zusammenhang mit benignen Ovarialtumoren auf. Die typischen Symptome sind ein Ovarialtumor (meist benigne), Aszites und ein Pleuraerguss (25). In fernmetastasierten Stadien können Symptome wie Dyspnoe bei Pleuraergüssen aufgrund pulmonaler Metastasen bzw. einer Pleurakarzinose oder ein Ikterus bei hepatischer Filialisierung vorkommen (26).

#### 1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik beim Ovarialkarzinom setzt sich neben der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchungen aus der apparativen Diagnostik, sowie der Bestimmung von Tumormarkern aus dem Patientinnen-Serum und ggf. einer operativen Gewinnung einer repräsentativen Histologie zumeist mittels Laparoskopie zusammen. Die vorangeschaltete Laparoskopie vor der eigentlichen Operation zur Tumormassenreduktion dient in speziellen medizinischen Konstellationen auch zur Bestimmung der Resektabilität. Bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung sollte standardmäßig eine gynäkologische Spiegeleinstellung und Tastuntersuchung inklusive einer TVS durchgeführt werden (13). Als weiterführende Bildgebung kommen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), sowie in Spezialfällen die Positronenemissionstomographie (PET-CT) zur differentialdiagnostischen Abklärung bzw. der Bestimmung des lokalen Ausmaßes des Tumorwachstums und zur Festlegung des klinischen Tumorstadiums inklusive Fernmetastasierung in Frage (27). Bei unklarer Dignität bzw. sonomorphologisch suspektem Erscheinungsbild sollte jeder unklare Ovarialbefund, vornehmlich in der Menopause, mittels diagnostischer Laparoskopie, und aufgrund der potentiellen peritonealen Metastasierungsgefahr nicht mittels transdermaler Punktion, zur Diagnosesicherung abgeklärt werden (28).

#### 1.1.6 Präventionsoptionen

Es gibt keine nachgewiesenen Präventionsmaßnahmen, durch deren Umsetzung die Entstehung eines Ovarialkarzinoms gesunder Frauen effektiv vorgebeugt werden könnte. Bei Patientinnen mit einer genetischen Prädisposition für die Entstehung eines Ovarial- und/oder Mammakarzinoms, bspw. eine Mutation in den Genen BRCA 1 oder

BRCA 2 hingegen, kann durch eine prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) bei abgeschlossener Familienplanung, das Erkrankungsrisiko für ein Ovarial- oder Tubenkarzinom um 80-90 % gesenkt werden (29, 30). Es wird angenommen, dass das seröse tubare intraepitheliale Karzinom (STIC) eine Vorläuferläsion des serösen Ovarialkarzinoms ist (31, 32). Aus diesem Grund werden auch häufig sogenannte opportunistische BSO durchgeführt, das heißt (d.h.) die BSO im Rahmen anderer gynäkologischer Operationen wie bspw. im Rahmen eines Kaiserschnittes oder einer Hysterektomie (33). Wie bereits erwähnt, wird durch die Verhinderung von Ovulationen, durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva, das Ovarialkarzinomrisiko gesenkt (34, 35). Die hierfür eingesetzten Medikamente sind Kombinationspräparate aus Östrogen und Gestagen. Dieser risikoreduzierende Effekt ist ebenfalls von Gonadatropin-Releasing-Hormone (GnRH) Analoga bekannt (36). Bei Frauen, die jemals orale Kontrazeptiva angewendet haben, fand sich eine Risikoreduktion von ca. 40 % über mindestens 10 Jahre (13). Zudem sollte ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ( $>24,9 \text{ kg/m}^2$ ) vermieden werden, da eine Adipositas, am ehesten (a.e.) aufgrund des Östrogenüberschusses ebenfalls mit der Entstehung eines Ovarialkarzinoms assoziiert ist (19, 37).

#### 1.1.7 Prognosefaktoren

Als etablierte Prognosefaktoren bei einem histologisch nachgewiesenen Ovarialkarzinom gelten neben dem Tumorstadium bei Diagnosestellung nach FIGO, das Tumorgrading und der zugrundeliegende histologische Subtyp (13). Außerdem zeigte sich, dass ein höheres biologisches Alter der Patientinnen bei Erkrankungsbeginn genauso wie der präoperative Allgemeinzustand relevante Co-Risikofaktoren darstellen (38). Die beiden einzig beeinflussbaren prognostischen Faktoren stellen die Radikalität der Primäroperation und die korrekt durchgeführte Systemtherapie dar. Der postoperative Tumorrest dient dabei als der Surrogatparameter für die Radikalität der Operation. Eine makroskopische Komplettresektion, die multiviszzerale und extrapelvine operative Prozeduren wie Zwerchfellperitonektomien, Splenektomien, Darmteilresektionen, Leberteilresektionen und ähnliche nötig macht, geht mit einem signifikant verlängerten Überleben einher (39). Die Behandlung in einem dafür nach DKG (Deutschen Krebsgesellschaft)

zertifizierten Zentrums verbessert nachweislich die Prognose der Patientinnen und ist Ausdruck des Effekts dieser oben geschilderten evidenzbasierten Therapie (39).

### 1.1.8 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome erfolgt gemäß der Classification of Malignant Tumors (TNM-Klassifikation) von der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) aus dem Jahr 2017 in der 8. Auflage und gemäß der FIGO-Einteilung aus der überarbeiteten Version von 2014 (13, 40). Diese Klassifikationen gelten unabhängig vom histologischen Subtyp.

**Tabelle 1** : Stadieneinteilung nach TNM und FIGO (13)

<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Definition</b>
<b>TX</b>		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
<b>T0</b>		Kein Anhalt für einen Tumor
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
<b>T1a</b>	<b>IA</b>	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
<b>T1c</b>	<b>IC</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
<b>T1c1</b>	<b>IC1</b>	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
<b>T1c2</b>	<b>IC2</b>	Präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
<b>T1c3</b>	<b>IC3</b>	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
<b>T2</b>	<b>II</b>	Befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien

<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
<b>T3 und/oder N1</b>	<b>III</b>	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3</b>		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>N1a</b>	<b>IIIA1i</b>	Metastasen ≤ 10mm
<b>N1b</b>	<b>IIIA1ii</b>	Metastasen > 10mm
<b>T3a jedes N</b>	<b>IIIA2</b>	Mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3b jedes N</b>	<b>IIIB</b>	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
<b>T3c jedes N</b>	<b>IIIC</b>	Makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
<b>M1a</b>	<b>IVA</b>	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
<b>M1b</b>	<b>IVB</b>	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

### 1.1.9 Therapie

Die drei Therapiesäulen in der Primärbehandlung der Ovarialkarzinome basieren auf der operativen Tumorresektion, der Systemtherapie und der zielgerichteten Erhaltungstherapie. Ziel der primären Operation mittels offener Stagingoperation via medianer Längslaparotomie ist die makroskopische Komplettresektion.

#### *1.1.9.1 Operative Therapie im Frühstadium*

Die operative Therapie des frühen, d.h. auf das kleine Becken beschränkte Ovarialkarzinoms (FIGO-Stadien I bis IIA), welches lediglich bei ca. 21 – 27 % (3) der Patientinnen bei Diagnosestellung vorliegt, ist die standardisierte Stagingoperation mittels offener medianer Längslaparotomie von der Symphyse bis zum Xiphoid als Zugangsweg. Das Staging umfasst dabei die Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle (inklusive: Diaphragmakuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Magen, Pankreas, Nieren, Omentum majus und minus, Dünndarm vom Treitz'schen Band bis Ileocoecalklappe, Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen, Colon vom Coecum bis zum Rectum, pelvine und paraaortale Lymphknoten sowie Adnexen beidseits (bds.), Uterus und das gesamte Beckenperitoneum) sowie die Entnahme einer Peritonealspülzytologie. Neben Biopsien aus allen auffälligen Arealen des Peritoneums erfolgen bei makroskopisch unauffälligem Befund systematische Peritonealbiopsien aus dem Douglas'schen Raum, dem Blasenperitoneum, den Beckenwänden bds., den parakolischen Rinnen bds. und den Diaphragmakuppen bds. Standardmäßig werden eine extraperitoneale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie durchgeführt. Reseziert werden zusätzlich auch das infragastrische oder infrakolische Omentum majus, sowie bei muzinösem oder unklarem Tumortyp die Appendix veriformis. Eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie ist in frühen Tumorstadien ebenfalls indiziert, da bis zu 30 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinomen in frühem Erkrankungsstadium bereits okkulte Lymphknotenmetastasen aufweisen, die letztlich zu einer Höherklassifikation in der FIGO-Klassifikation (zum FIGO-Stadium III) und damit die Indikation zu einer postoperativen Polychemotherapie und Erhaltungstherapie stellen (13). Bei bestehendem Kinderwunsch und niedrigem Rezidivrisiko, dementsprechend bei unilateralem Tumorsitz im FIGO-Stadium IA, besteht in ausgewählten individuellen Fällen die Möglichkeit der fertilitätserhaltenden chirurgischen Therapie (41, 42).

Patientinnen im frühen Erkrankungsstadium, die hingegen mittels komplettem operativem Staging behandelt wurden, haben ein längeres progressionsfreies (progression-free survival (PFS)) und Gesamtüberleben (overall survival (OS)) im Vergleich zu Patientinnen nach nur inkomplettem operativen Staging (43, 44).

#### *1.1.9.2 Operative Therapie im fortgeschrittenen Stadium*

Das Ziel der Operation im fortgeschrittenen Stadium ( $\geq$  FIGO IIB) ist die Erzielung einer größtmöglichen chirurgischen Tumormassenreduktion, optimalerweise einer postoperativen makroskopischen Komplettresektion (13). Hierzu sind bei der sogenannten multiviszeralen und interdisziplinären Debulking-Operationen nötig, da neben einer kompletten Deperitonektomie des kleinen Beckens, oftmals die Resektion von Teilen des Dünn-/Dickdarms, Leber, Milz, Pankreas u.v.m. erforderlich sind. Bei postoperativer makroskopischer Tumorfreiheit und sich klinisch unauffällig präsentierenden abdominalen Lymphknoten, sollte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom auf die Durchführung einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie verzichtet werden (45), da diese keinen nachgewiesenen Überlebensvorteil bringt, jedoch mit einer erhöhten Morbidität einhergeht (46, 47). Ausgenommen davon sind sogenannte Bulky nodes, große, makroskopisch sichtbare Lymphknotenkonglomerate, welche zur Erlangung der makroskopischen Tumorfreiheit entfernt werden sollten. Auch in fortgeschrittenem Tumorstadium gilt, dass die Prognose im Wesentlichen vom Ausmaß der operativen Radikalität der Primäroperation abhängig ist. Somit ist die vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen, respektive mit einem minimalen postoperativen Tumorrest, mit einem längeren Überleben assoziiert (48, 49). Allgemein gilt, dass komplexe zum Teil multiviszerale Operationen zur Zytoreduktion von Ovarialkarzinomen einen Überlebensvorteil bei postoperativ makroskopischer Komplettresektion haben, aber gleichzeitig mit erhöhten Komplikationsraten einhergehen (39, 50, 51).

#### *1.1.9.3 Systemische Primärtherapie im Frühstadium*

Laut der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 5.1)“ sollen Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom (Stadium FIGO I–IIA) einer platinhaltigen Monochemotherapie, mit sechs Zyklen

Carboplatin Area under the curve (AUC) 5, q3w zur Verlängerung des PFS und des OS zugeführt werden (13). Ausgenommen hiervon sind Patientinnen mit frühen Ovarialkarzinomen im Stadium IA (unilateraler Ovarialbefall) mit einem Grading G1 und einem kompletten operativen Staging (52). Durch die adjuvante Chemotherapie kommt es zu einem verlängerten OS (5-Jahresüberlebensrate): 75 % versus (vs.) 82 %,  $p=0,008$ ) (52) als auch PFS (5-Jahresüberlebensrate: 65% vs. 76%,  $p=0,001$ ) (52).

#### *1.1.9.4 Systemische Primärtherapie in fortgeschrittenem Stadium*

Die First-line-Chemotherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ( $\geq$ FIGO II–IV) soll aus der Kombination aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenöser (i.v.) Applikation für insgesamt sechs Zyklen q3w bestehen (13).

#### *1.1.9.5 Neoadjuvante Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation*

Die Primäroperation mit anschließender Chemotherapie gefolgt von der Erhaltungstherapie wird als Standardtherapie aufgefasst (13, 53). In etwa 30% gelingt keine makroskopische Komplettresektion. In dieser Situation wird die neoadjuvante Systemtherapie mit drei Zyklen Carboplatin und Paclitaxel gefolgt von einer erneuten Operation im Sinne einer Intervalloperation (Sandwich-Therapie) mit anschließender Komplettierung der Chemotherapie mit drei weiteren Zyklen Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt (54, 55). Aufgrund der gebotenen Radikalität der Operation und der daraus folgenden Morbidität stellen ältere Patientinnen oder Patientinnen im reduzierten Allgemeinzustand eine alltägliche klinische Herausforderung dar.

#### *1.1.9.6 Erhaltungstherapie*

Als Erhaltungstherapie kann entweder die Hemmung der Angiogenese mittels dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab oder die Poly(ADP-ribose-)Polymerase (PARP) Inhibition mit Olaparib, Niraparib oder Rucaparib oder einer Kombination beider Verfahren Anwendung finden (5). Welches Präparat dabei dem Vorzug zu geben ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussion, da es keine randomisiert kontrollierten Studien gibt, die diese Fragestellung beantworten kann.

Historisch gesehen kann die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei einem Hoch-Risiko-Kollektiv moderate Überlebensvorteile hinsichtlich des medianen PFS (HR: 0,81; 95%-KI [0,70-0,94]; 21,8 Monate vs. 20,3 Monate;  $p=0,004$ ) realisieren, sofern die Kontraindikation wie ausgedehnte operative Prozeduren und vor allem multiple Anastomosen aber auch thromboembolische Ereignisse, arterielle Hypertonie und Proteinurie beachtet werden. Die Gabe von Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für 12-15 Monate kann das PFS signifikant nämlich von 20,3 Monaten auf 21,8 Monate,  $p=0,004$  verlängern (56, 57).

In der jüngsten Vergangenheit aber wird für Patientinnen ab einem Tumorstadium FIGO III nach Ansprechen auf die platinhaltige Polychemotherapie eine zielgerichtete Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor aufgrund relevanter Verbesserungen des medianen PFS der Vorzug gegeben (5). Die PRIMA-Studie zeigt eine signifikante Verlängerung des PFS bei Patientinnen mit Niraparib als Erhaltungstherapie bei neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen hatten (HR: 0,62; 95%-KI [0,31-0,59];  $p<0,001$ ); 13,8 Monate mit Niraparib vs. 8,2 Monate in der Placebogruppe (58). Die SOLO-1-Studie evaluierte Olaparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und BRCA1/2-Mutation nach Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie (59). Auch hier zeigt sich eine signifikante Verlängerung des PFS (HR: 0,30; 95%-KI [0,23-0,41];  $p<0,001$ ); 3-Jahres-PFS 60,4% mit Olaparib vs. 36,9 % (59).

Patientinnen mit einem BRCA1/2-mutierten bzw. HRD (Homologe Rekombinationsdefizienz) mutierten Ovarialkarzinom und der Indikation für Bevacizumab kann gemäß der PAOLA-1 Studie eine kombinierte Erhaltungstherapie mit Olaparib empfohlen werden, wenn der Tumor zuvor auf eine platinhaltige First-Line Chemotherapie angesprochen hat (HR: 0,59; 95%-KI [0,49–0,72];  $p < 0,001$ ); 22,1 Monate unter der Kombinationstherapie vs. 16,6 Monate unter Bevacizumab allein (13, 60, 61).

## 1.2 Kalendarisches Alter und Krebsdiagnose

Unsere Gesellschaft wird insgesamt gesehen immer älter. Zudem ist Krebs vor allem (v.a.) eine Erkrankung älterer Patientinnen. Über 50 % der Patientinnen sind bei einer malignen Diagnosestellung über 65 Jahre alt (62-64). Das Ovarialkarzinom ist weltweit betrachtet auf Platz sieben der am häufigsten vorkommenden malignen Krebserkrankungen der Frau und nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung (13, 65). Das macht deutlich, dass eine Zunahme älterer Patientinnen mit gynäko-onkologischen Erkrankungen, welche ein multimodales onkologisches Therapiekonzept inklusive operativer Versorgung benötigen, unausweichlich folgen wird. Zudem haben ältere Krebspatientinnen unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung eine schlechtere Gesamtprognose (66, 67). Dies kann zum einen an der oftmals fortgeschritteneren Erkrankungssituation bei Diagnosestellung liegen, andererseits aber auch durch ein restriktiveres Therapiemanagement älterer Tumorpatientinnen bedingt sein. Außerdem werden ältere Patientinnen insgesamt weniger häufig leitlinienkonform behandelt als jüngere Patientinnen (68). Aufgrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen zunehmenden Anzahl älterer Krebspatientinnen, ist es wichtig, neue a.e. interdisziplinäre und individualisierte Therapiekonzepte zu entwickeln, um dieser Patientinnen Gruppe gerecht zu werden und sie bestmöglich zu behandeln.

Das biologische Alter einer Patientin trägt zum weiteren Krankheitsverlauf bzw. der Prognose entscheidend bei. Jedoch scheint der unabhängige Einfluss des kalendarischen Alters als prognostischer Faktor weiterhin umstritten zu sein und wird in der Literatur kontrovers diskutiert (69, 70). Allerdings haben ältere Krebspatientinnen mit Ovarialkarzinomen eine stadienunabhängig schlechtere Überlebensprognose (71). Ein abgewandeltes Therapiemanagement dieser Patientinnen aufgrund ihres Alters beeinflusst das Outcome dabei maßgeblich (71-73). Außerdem lässt die Kognition im Alter sukzessive nach und möglicherweise liegt ein im Vergleich zu jüngeren Erkrankten schlechterer Ernährungs- und Allgemeinzustand, welcher mit einer Sarkopenie und ggf. Kachexie einhergehen kann. Zudem haben die betagteren Patientinnen zumeist einen schlechten sozialen Rückhalt. Unterschiedliche Erhebungen konnten belegen, dass das zumeist multifaktorielle Erkrankungsbild älterer Patientinnen in Kombination mit dem Durchführen der Standardtherapie das postoperative Ergebnis sowie die Prognose beeinflussen (73, 74). Das kalendarische Alter allein, wird der Komplexität des Alterns, bedingt durch multifaktorielle

physiologische Prozesse, welche hingegen stets individuell ablaufen, nicht allumfänglich gerecht. Es gilt andere Faktoren zu bestimmen.

### 1.3 Fragilität

Die beschriebene Diskrepanz zwischen alleiniger Betrachtung des kalendarischen Alters und der Einschätzung des individuellen Gesundheitsstatus erfordert eine differenzierte Betrachtungsweise (75). Entscheidend sind die Begriffe der Gebrechlichkeit (frailty) und der Verletzlichkeit (vulnerability). Gebrechlichkeit ist definiert als ein Zustand verminderter physiologischer Leistungsfähigkeit und erhöhter Anfälligkeit des Organismus gegenüber externen Stressoren wie z.B. Krankheit oder Überlastung (76). Verletzlichkeit hingegen beschreibt eine eingeschränkte Kompensationsfähigkeit bei Stresseinwirkung (77, 78).

Nur etwa 6,9 % der über 65-Jährigen gelten als fragil laut Fried und Kollegen (79). Fragile Patientinnen weisen jedoch im Allgemeinen eine höhere perioperative Komplikationsrate, sowie ein schlechteres perioperatives Gesamtoutcome auf (80).

In der Behandlung betagter Tumorpatientinnen wird empfohlen, neben einem leitlinienkonformen Tumorassessment ein möglichst standardisiertes Patientinnenassessment durchzuführen, um strukturiert die individuellen gesundheitlichen Ressourcen und Defizite zu erfassen (81). Dies wird sowohl von der European Society of Gynecological Oncology (ESGO) zur Risikostratifizierung von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen vor einer geplanten maximalen Zytoreduktion empfohlen, als auch durch die internationale Gesellschaft für onkologische Geriatrie (International Society of Geriatric Oncology (SIOG)) (82, 83). Es werden jedoch keine Screening-Tools explizit benannt.

Für die Erhebung des globalen Gesundheitszustands bietet es sich im zumeist Ressourcen-knappen Klinikalltag an, einen zweistufigen Diagnosealgorithmus zu etablieren. Hierzu dienen diverse und je nach Fachrichtung anzupassende präoperativ durchführbare Screening-Tools ggf gefolgt von einem Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) bzw. einem geriatrischen Konsil (74, 84-86).

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beeinflusst der präoperativ erhobene Gesundheitsstatus die Entscheidung für oder wider eine maximale Zytoreduktion (51).

Derzeit werden uneinheitliche Screening-Instrumente in der Op-Vorbereitung verwendet, um den präoperativen Gesundheitsstatus zu erheben. Hierbei divergieren

die Studienergebnisse hinsichtlich der Validität und Wertigkeit der einzelnen Screening-Tools, der Praktikabilität im klinischen Alltag v.a. in chirurgischen Disziplinen, sowie bezogen auf die Vergleichbarkeit (87).

### 1.3.1 Fragilitätsscreenings

In dieser Arbeit werden der G8-Screening Fragebogen (G8-Score), der Lee Schonberg prognostic index (LEE), der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) und der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) und deren Vorhersagewerte bzgl. der Prognose miteinander verglichen. Der G8-Score umfasst Ernährung, Mobilität und ausgewählte Begleiterkrankungen (Demenz und Depression) zur Identifikation fragiler Patientinnen (88). Mithilfe des LEE werden die noch zu erwarteten Lebensjahre anhand vorliegender Komorbiditäten und epidemiologischer Daten, sowie vorhandener Bewältigungsstrategien des Alltags geschätzt (89). ECOG bewertet die Alltagsbewältigung von Patientinnen mit onkologischen Grunderkrankungen. Der CCI wurde entwickelt, um den Einfluss multipler und unterschiedlich gewichteter Komorbiditäten auf das Überleben zu bestimmen (90).

Auf die im Abschnitt 1.3.1. verwiesenen Screening-Tools wird im Kapitel Material und Methoden genauer eingegangen.

### 1.3.2 Geriatrisches Assessment

Die Erhebung des CGA ermöglicht es nach vorgeschaltetem Fragilitätsscreening, differenzierter die verschiedenen Domänen der Fragilität zu untersuchen und ggf. erweiterte Pre- und Rehabilitätskonzepte zur Verbesserung des prä- und postoperativen funktionellen Status einzuleiten (91). Mögliche präoperativen Hilfen umfassen neben physiotherapeutischer Anleitung auch eine ernährungstherapeutische und psychoonkologische Anbindung und Unterstützung der Selbstwahrnehmung. Laut der SIOG kann ein geriatrisches Patientinnenassessment in der Onkologie dazu beitragen, dass (26):

1. der Gesundheitsstatus erfasst wird.
2. bis dato unbekannte gesundheitliche, d.h. „non-onkologische“ Probleme identifiziert werden.
3. die geschätzte Lebenserwartung der Patientin evaluiert wird.
4. die Toleranz gegenüber der Behandlung und deren Begleiterscheinungen vorausgesagt wird.
5. die Wahl der Behandlung beeinflusst wird und ggf. individuelle Therapiemodulationen eingeleitet werden.
6. geriatrische Interventionen ermittelt werden, die die Compliance und die Behandlungstoleranz verbessern.
7. postoperativ eine optimierte Versorgung ermöglicht wird (92, 93).

### 1.3.3. Übersicht über die aktuelle Literatur

In einer prospektiven Studie von Martin A. Makary und Kollegen aus dem Jahr 2010 zeigte sich, dass die präoperative erhobene Gebrechlichkeit signifikant mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen, der Aufenthaltsdauer und dem Zustand bei Entlassung zusammenhing (76). Die Gebrechlichkeit wurde von 594 Patienten über 65 Jahren, die elektiv im John Hopkins Hospital operiert wurden, in einem Beobachtungszeitraum zwischen Juni 2005 und Juli 2006 erhoben. Gebrechlichkeit wurde auf einer Skala von 0–5 bewertet: 4–5 Punkte = gebrechlich, 2–3 = intermediär gebrechlich, 0–1 = nicht gebrechlich. Faktoren waren Schwäche, Gewichtsverlust, Erschöpfung, geringe Aktivität und verlangsamtes Gehen. Die untersuchten Endpunkte waren neben der 30-tägigen chirurgischen Komplikationsrate, die Aufenthaltsdauer im Klinikum und der Zustand des Patienten bei Entlassung. Es zeigte sich, dass die präoperative Gebrechlichkeit mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen zusammenhing (intermediär gebrechlich: Odds Ratio (OR): 2,06; 95%-Konfidenzintervall (KI) [1,18–3,60]; gebrechlich: OR: 2,54; 95%-KI [1,12–5,77]). Die Aufenthaltsdauer intermediär gebrechlich: OR: 1,49; 95%-KI [1,24–1,80]; gebrechlich: OR: 1,69; 95%-KI [1,28–2,23]

und der Zustand bei Entlassung (intermediäre Gebrechlichkeit: OR: 3,16; 95%-KI [1,0–9,99]; gebrechlich: OR: 20,48; 95%-KI [5,54–75,68] standen ebenfalls in einem klaren Zusammenhang mit der zuvor kalkulierten präoperativen Gebrechlichkeit (94).

In einer Studie aus dem Jahr 2022 wurde der Einfluss interdisziplinärer Gebrechlichkeitsscreenings auf die perioperative Komplikationsraten bei älteren Patientinnen,  $\geq 60$  Jahre, mit Ovarialkarzinom untersucht (95). Sie wurden präoperativ mit ausgewählten Gesundheitsbewertungstools als gebrechlich oder nicht gebrechlich klassifiziert. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie konnte aufgezeigt werden, dass ein interdisziplinäres Gebrechlichkeitsscreening bei älteren Patientinnen mit Ovarialkarzinom dazu beiträgt, diejenigen mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen zu identifizieren.

Um postoperative Morbidität zu reduzieren, sind valide prädiktive Faktoren nötig (96). Eine Standardisierung präoperativer Screenings könnte eine individuell angepasste Therapie ermöglichen. Da ein komplettes CGA im Klinikalltag oft nicht umsetzbar ist, wäre ein effizientes Screening-Tool vorteilhaft. So könnte die perioperative Behandlung der Patientinnen optimiert werden.

#### 1.4. Fragestellung

Vor dem in Kapitel 1.2 bis 1.4 beschriebenen Problemhintergrund hat diese Dissertationsschrift das Ziel, die prognostische Vorhersagekraft verschiedener geriatrischer Screening-Instrumente in Bezug auf den präoperativen Gesundheitszustand älterer Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zu ermitteln.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientinnenkollektiv**

In diese retrospektive Kohortenstudie wurden konsekutiv alle Patientinnen älter 60 Jahre mit Ovarialkarzinom unabhängig des Tumorstadiums, die sich zwischen 2008 und 2019 in der operativen Behandlung an der Universitätsmedizin Mainz befanden, eingeschlossen. Als Erkrankungsalter wurde das Alter zum Zeitpunkt des Operationstages herangezogen. Der operative Eingriff, entweder die primäre Staging- oder Debulking-Operation bzw. das Intervalldebulking nach zumeist drei bis vier Zyklen neoadjuvanter platinhaltiger Chemotherapie, mussten an der Universitätsmedizin durchgeführt worden sein, um die Patientinnen in dieser Studie einzuschließen (13). Die Datenextraktion erfolgte aus dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsmedizin Mainz, SAP (Walldorf, Deutschland), und aus den Patientinnenakten. Um Schwächen des retrospektiven Designs entgegenzuwirken, wurden die klinischen Daten von ein und derselben Person erhoben. Limitiert war die Datenqualität, da die benötigten Antworten auf die von uns verwendeten Fragebögen nicht immer genau in der von uns verwendeten Form vorlagen. So wurde die Anzahl der eingenommenen Medikamente aus verschiedenen Dokumenten der Patientinnenakte zusammengetragen. Auch Fragen zur Selbsteinschätzung konnten teilweise nur durch die Fremdeinschätzungen der Angehörigen ermittelt werden. Das Langzeit-Follow-up wurde mithilfe von Telefongesprächen und Fragebögen bis einschließlich Februar 2021 durchgeführt. Die einzelnen Fragen wurden entweder an die Patientinnen selbst oder deren Angehörigen gestellt:

1. Ist die Erkrankung bei Ihnen wieder aufgetreten (Metastasen oder Rezidiv)?
2. Wenn ja, wann ist es aufgetreten?
3. Wie wurden Sie behandelt?

### **2.2 Surgical Complexity Score**

Um den chirurgischen Aufwand retrospektiv erfassen zu können und die unterschiedlichen Formen der Tumorreduktions- bzw. Staging-Operation anhand ihrer Komplexität möglichst einheitlich zu kategorisieren, verwendeten wir neben der durch den Operateur eingeschätzten makroskopischen postoperativen Tumorrest, den von Giovanni G. D. Aletti MD und Kollegen im Jahr 2007 entwickelten Surgical complexity

score (SCS) (97). Der SCS beschreibt den chirurgischen Schwierigkeitsgrad und das Ausmaß der Radikalität anhand der durchgeführten operativen Prozeduren in Bezug auf die Zytoreduktion und ist speziell bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen validiert. Dabei werden alle durchgeführten chirurgischen Teilschritte erfasst und anhand ihres Schwierigkeitsgrades nominal kategorisiert. Der zugrundeliegende chirurgische Aufwand wird in niedrige, mittlere und hohe Komplexitäts-Gruppen unterteilt (98, 99). Der SCS umfasst die in Tabelle 2 dargestellten Operationsschritte, die jeweils mit unterschiedlicher Gewichtung von einem bis drei Punkten, in das Ergebnis mit einfließen.

**Tabelle 2:** Surgical Complexity Score

Chirurgischer Aufwand/Prozedur	Punkte
Totale Hysterektomie (TH) und BSO	1
Omentektomie	
Pelvine Lymphadenektomie	
Paraaortale Lymphadenektomie	
Stripping des pelvinen Peritoneums	
Stripping des abdominalen Peritoneums	
Rektosigmoidektomie T-T Anastomose	3
Große Darmresektion	2
Zwerchfell Stripping/Resektion	
Splenektomie	
Leberresektion	
Kleine Darmresektion(en)	1

Bei einer Summe von  $\leq$  drei Punkten spricht man von einem niedrigen SCS-Score. Vier bis sieben Punkte ergeben einen intermediären SCS-Score und  $\geq 8$  Punkte definieren einen hohen SCS-Score. Wir ergänzten die oben genannte Punktevergabe (siehe Tabelle 2) wie folgt: Falls nur eine alleinige TH ohne BSO

durchgeführt wurde, bewerteten wir diese mit 0,5 Punkten, dasselbe gilt für die BSO ohne TH und auch für die unilaterale Salpingoovarektomie (SO) wurde nur die Hälfte der Punkte vergeben. Diese Abweichungen kommen bspw. bei etwaig voroperierten Patientinnen oder bei Frauen zustande, bei denen ein Ovariakarzinom als Zufallsbefund in einer Operation diagnostiziert wurde und Teiloperationsschritte, bereits in früheren operativen Eingriffen vollzogen wurden. Wird sich zur besseren Einschätzung der Operabilität vor geplanter Längslaparotomie für eine diagnostische Laparoskopie entschieden, kann je nach Situs auch eine einseitige Adnexektomie bereits in dieser vorgeschalteten Operation durchgeführt worden sein. Eine Rektosigmoidektomie mit protektiver Anus praeter-Anlage statt primärer Reanastomisierung stufen wir aufgrund der geringeren Komplexität auf zwei Punkte in unserem Bewertungsschema ab. Letztendlich wurde dann bei der Bestimmung der SCS-Kategorie aufgerundet, so dass jegliche operative Eingriffe an den Adnexen oder dem Uterus für die Wertung immer mit einem Punkt gewertet wurde, da der Resektion der Haupttumormasse damit Rechnung getragen werden sollte.

## 2.3 Globaler Gesundheitsstatus

Der G8-Score, der LEE, der ECOG sowie der CCI wurden retrospektiv genutzt, um den globalen Gesundheitsstatus der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen vor der operativen Hauptprozedur zu evaluieren.

### 2.3.1 G8-Score

Der G8-Score wurde 2012 von Bellera C.A. und Kollegen entwickelt (100). Er kann genutzt werden, um vulnerable ältere Patientinnen zu identifizieren, die bei auffälligem Screening von einem nachgeschalteten und vollumfänglichen CGA profitieren könnten. Der G8-Score setzt sich aus sieben Fragen des Mini Nutritional Assessment (MNA) (101) und dem chronologischen Alter zusammen. Das Ergebnis des G8-Scores reicht von null Punkten bis 17 Punkten, wobei der cut-off für ein auffälliges Screening unterhalb von 15 Punkten definiert ist (102). Dieser Screening Fragebogen findet aufgrund seines Schwerpunktes auf die Bereiche Nutrition und Mobilität v.a. Anwendung im präoperativen Setting aufwendiger operativer Verfahren (103). Es erfolgt eine dichotome Einteilung der getesteten Patientinnen in eine gebrechlich und eine nicht gebrechliche Untergruppe. In einer 2022 veröffentlichten retrospektiven Studie der Universitätsmedizin Mainz konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis des G8-Scores mit dem postoperativen Outcome, sowie dem Überleben älterer Patientinnen mit Endometriumkarzinomen korreliert (104). In diese Arbeit wurden 153 Patientinnen mit Endometriumkarzinomen aller Stadien eingeschlossen, die zwischen 2008 und 2019 an der Universitätsmedizin Mainz operiert wurden. Der G8-Score zeigte seine unabhängige Bedeutung als prognostischer Faktor für das krankheitsspezifische Überleben (disease-specific survival (DSS)) (Hazard Ratio (HR): 4,58; 95%-KI [1,35–15,51]) und das OS (HR: 2,89; 95%-KI [1,31–6,39]). 92 Patientinnen (61,3 %) wurden als G8-nicht gebrechlich eingestuft, mit einer signifikant erhöhten DSS- und OS-Rate im Vergleich zu den 58 als G8 gebrechlich eingestuften Patientinnen (DSS: 93,8 % vs. 60,8 %;  $p < 0,001$ ). und OS: 88,2 % vs. 49,7 %;  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3:** G8-Screening Fragebogen

	Frage	Mögliche Antworten
A	Hat die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Kau- oder Schluckproblemen abgenommen?	0: Schwere Einschränkung der Nahrungsaufnahme 1: Mäßige Einschränkung der Nahrungsaufnahme 2: Normale Nahrungsaufnahme
B	Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	0: Gewichtsverlust > 3 kg 1: Unbekannt 2: Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg 3: Kein Gewichtsverlust
C	Mobilität	0: Bett oder Stuhl 1: kann aus Bett/ Stuhl aufstehen, aber geht nicht raus 2: geht raus
D	Neuropsychologische Probleme	0: schwere Demenz oder Depression 1: leichtgradige Demenz oder Depression 2: keine psychologischen Probleme
E	BMI (Gewicht in kg/Größe in m <sup>2</sup> )	0: BMI < 19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 bis < 23 3: BMI ≥ 23
F	Nimmt >3 Medikamente/Tag ein	0: Ja 1: Nein
G	Verglichen mit Gleichaltrigen, wie schätzt der Patient seinen Zustand ein?	0: nicht so gut 0,5: weiß nicht 1: gleich gut 2: besser
H	Alter (Jahre)	0: >85 1: 80 - 85 2: <80

### 2.3.2 Charlson Comorbidity Index

Der CCI wurde entwickelt um die Ein-Jahres Mortalitätsrate, sowie den Einfluss definierter Komorbiditäten auf die Mortalität zu ermitteln (105). 16 Komorbiditäten wurden mit unterschiedlicher Gewichtung versehen (90), die je nach ihrer Assoziation mit dem Mortalitätsrisiko und der Schwere der Erkrankung von eins bis sechs reicht. Die Summe aller vergebenen Punkte ergibt den gesamten CCI. Je höher dieser ausfällt, desto niedriger ist die 10-Jahres Überlebensrate und desto höher die Ein-Jahres Mortalitätsrate.

Um das Alter zu berücksichtigen, werden zusätzlich folgende Punkte vergeben:

- < 50 Jahre: 0 Punkte
- 50-59 Jahre: 1 Punkt
- 60-69 Jahre: 2 Punkte
- 70-79 Jahre: 3 Punkte
- ≥ 80 Jahre: 4 Punkte

Zudem tragen folgende Krankheiten mit unterschiedlicher Gewichtung zum CCI bei:

**Tabelle 4:** Charlson Comorbidity Index

Krankheit	Punkte
Herzinfarkt Anamnese eines definitiven oder wahrscheinlichen Myokardinfarkts (EKG-Änderungen und/oder Enzymänderungen)	1
Systolische Herzinsuffizienz Belastungs- oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe, die auf Digitalis, Diuretika oder Nachlastreduktionsmittel anspricht	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit Claudicatio intermittens oder Bypassoperation bei arterieller Insuffizienz, Gangrän oder akute arterielle Insuffizienz in Anamnese, oder unbehandeltes abdominales Aortenaneurysma (≥6 cm)	
Zerebrovaskuläre Erkrankung Zerebrovaskuläres Ereignis mit geringfügigen oder keinen Residuen und vorübergehenden ischämischen Attacken	
Demenz	

Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	
Bei Ulkusblutung oder jeglicher Behandlung gegen gastroduodenale Ulkuskrankheit	
Leichte Lebererkrankung = chronische Hepatitis (oder Leberzirrhose ohne portale Hypertension)	
Diabetes mellitus	
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung Schwer = Dialysepatient, nach Nierentransplantation, Urämie Moderate = Kreatinin <3mg/dl (0.27mmol/L)	
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	
Tumor	
Leukämie	
Lymphom	
moderate bis schwere Lebererkrankung Schwer = Leberzirrhose und portale Hypertension mit Varizenblutung in Anamnese Moderate = Leberzirrhose und portale Hypertension ohne Varizenblutung in Anamnese	3
metastasierender solider Tumor	
Acquired Autoimmunodeficiency Syndrome (AIDS)	6

Je nach addiertem Punktwert ergeben sich unterschiedliche Ein-Jahres-Mortalitätsraten (1JMR):

Punktwert	1JMR	Darstellung in Tabelle 11, 12
0	12%	0
1-2	26%	1
3-4	52%	2
>5	85%	3

### 2.3.3 Lee Schonberg prognostic index

Um die Lebenserwartung der Patientinnen zu schätzen, nutzten wir den LEE. Dieser Index wurde 2006 veröffentlicht (106). Die dem LEE zugrunde liegende Studie entwickelte und validierte diesen zur Einschätzung des Vier-Jahres Mortalitätsrisikos bei älteren Erwachsenen (107). Die Datengrundlage der Studie stammt aus einer Kohorte von Erwachsenen ab 50 Jahren. Diese Kohorte umfasst 19710 Amerikaner, die 1998 an der Health Retirement Studie teilnahmen. Diese Längsschnittstudie, die Health Retirement Studie, wird alle zwei Jahre durchgeführt und fragt alle Amerikaner über 50 Jahre unter anderem zu ihrer Gesundheit, Arbeit, Rente und ihren Lebensumständen ab. Der LEE berücksichtigt 12 Faktoren, darunter das Alter, das Geschlecht, bestimmte Komorbiditäten und funktionellen Einschränkungen, und wurde sowohl in einer Entwicklungs- als auch in einer Validierungskohorte getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass der Index eine gute Diskriminierung und Kalibrierung aufweist, mit einer c-Statistik von 0,84 in der Entwicklungs- und 0,82 in der Validierungskohorte (107). Für unsere Datenauswertung nutzten wir die Vier-Jahres Mortalitätsrate (4JMR) und teilten sie folgendermaßen ein:

0 Punkte für eine <10% 4JMR

1 Punkt für eine 10-20% 4JMR

2 Punkte für eine 20-30% 4JMR

3 Punkte für eine >30% 4JMR

**Tabelle 5:** Lee Schonberg prognostic index

Frage	Antwortmöglichkeit
Wie alt ist der Patient?	50-59 60-64 65-69 70-74 75-79 80-84 ≥85

Geschlecht des Patienten	Männlich Weiblich
BMI des Patienten	<25 ≥25
Allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten	Exzellent oder sehr gut Gut Ausreichend oder schlecht
Hat der Patient eine chronische Lungenerkrankung, wie ein Lungemphysem oder eine chronische Bronchitis?	Ja Nein
Hat der Patient jemals Krebs gehabt (ausgenommen kleinere Hautkrebsarten)?	Ja Nein
Hat der Patient eine Herzinsuffizienz?	Ja Nein
Hat der Patient Diabetes oder einen hohen Blutzuckerspiegel?	Ja Nein
Was trifft auf den Zigarettenkonsum Ihres Patienten zu?	Noch nie geraucht Ex-Raucher Raucher
Hat Ihr Patient Schwierigkeiten eine Viertel Meile (402,35m) ohne fremde Hilfe oder besondere Ausrüstung zu gehen?	Ja Nein
Wie oft war Ihr Patient in den letzten 12 Monaten über Nacht im Krankenhaus?	Keinmal Einmal Zweimal
Benötigt Ihr Patient aufgrund eines körperlichen, geistigen oder emotionalen Problems die Hilfe anderer bei der Erledigung alltäglicher Dinge wie der Hausarbeit, dem Einkaufen, dem Erledigen notwendiger Geschäfte oder anderer Dinge?	Ja Nein
Hat Ihr Patient aufgrund von Gesundheits- oder Gedächtnisproblemen, Schwierigkeiten im Umgang mit Geld z.B. die Rechnungen zu bezahlen und den Überblick über die Ausgaben zu behalten?	Ja Nein

Hat Ihr Patient aufgrund von Gesundheits- oder Gedächtnisproblemen, Schwierigkeiten sich zu duschen oder zu baden?	Ja Nein
Hat Ihr Patient aufgrund von Gesundheitsproblemen Schwierigkeiten große Gegenstände wie z.B. einen Sessel zu ziehen oder zu schieben?	Ja Nein

Um den allgemeinen Gesundheitsstatus der Patientinnen zu erheben, nutzten wir die Klassifikation nach ASA (American Society of Anaesthesiologists) und den CCI.

#### 2.3.4. American Society of Anaesthesiologists Klassifikation (108)

**Tabelle 6:** American Society of Anaesthesiologists Klassifikation

ASA-Klasse	Definition
ASA 1	Gesunde Patientin
ASA 2	Patientin mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patientin mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patientin mit lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA 5	Moribunde Patientin, die ohne Operation voraussichtlich nicht überlebt
ASA 6	Hirntote Patientin

In unserer Definition des allgemeinen Gesundheitsstatus der Patientinnen zur Berechnung des LEE entsprach ASA I/ CCI 0 einem exzellenten oder sehr gutem Gesundheitsstatus. ASA II-III/ CCI 1-2 einem guten Gesundheitsstatus und ASA IV-V/ CCI 3-5 einem ausreichenden oder schlechten Gesundheitsstatus. Die aktuelle Krebserkrankung, also in unserem Falle das Ovarialkarzinom, haben wir dabei nicht zu einer bereits stattgehabten Krebserkrankung gezählt. Um die Frage beantworten zu können, ob die Patientin in der Lage sei, eine Viertelmeile zu gehen, zogen wir unter anderem auch die NYHA-Klassifikation zu Rate. Sobald mindestens zwei Kriterien zutrafen, also entweder NYHA 2/3, in der Pflegetherapie angegebene Luftnot bei Belastung, ein ECOG ab zwei Punkten oder die Bejahung von Hilfsmitteln bei Bewegung, wurde diese Frage verneint.

### 2.3.5 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Der ECOG wird genutzt, um die Fähigkeiten zur Bewältigung des täglichen Lebens aufzuzeigen (109). Er wird in 6 Kategorien eingeteilt und stellt eine 1960 von der Eastern Cooperative Oncology Group entwickelte vereinfachte Form des 1948 validierten Karnofsky Status dar (110, 111). Der ECOG wird bereits routinemäßig bei der stationären Aufnahme von onkologischen Patientinnen an der Universitätsmedizin Mainz erhoben.

**Tabelle 7:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

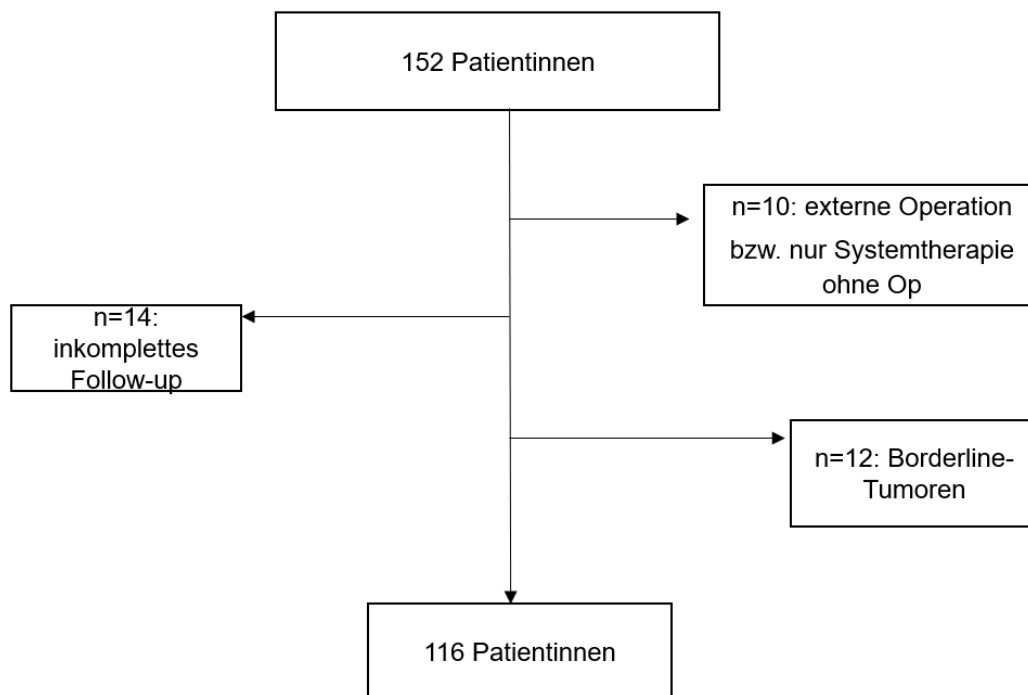
## 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS, in der Version 23.0 V5 R (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.). Die Patientencharakteristika wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten (kategoriale Daten) oder als Median mit Interquartilsbereich (kontinuierliche Daten) angegeben. Das Cox'sche Regressionsmodell wurde verwendet, um den prognostischen Einfluss spezifischer Faktoren auf das Überleben zu ermitteln. Neben etablierten Risikofaktoren wie das Erkrankungsalter, das Krankheitsstadium (gemäß FIGO-Stadium), der histologische Differenzierungsgrad, der histologische Subtyp, die postoperative Tumorbelastung, der Zeitpunkt der Operation und die Komplexität der chirurgischen Eingriffe (gemessen mit dem SCS) wurden als experimentelle Faktoren die evidenzbasierten Tools zur Bestimmung des Allgemeinzustand (G8-Score, ECOG, LEE, CCI und ASA) verwendet. Zunächst wurden univariate Cox-Regressionsanalysen für jede einzelne Variable durchgeführt. Daraufhin wurden Variablen mit einem p-Wert  $<0,05$  in die multivariate Cox-Regressionsanalyse mit einer Variablenauswahl über Rückwärtseliminierung einbezogen. Mithilfe der Kaplan-Meier Methode wurden das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben und die Fünf-Jahres-progressionsfreien-Überlebensraten geschätzt. Mithilfe des Log-Rang-Test wurden die einzelnen Strata der Kaplan-Meier Methode miteinander verglichen. Alle Korrelationen wurden als HRs mit ihrem 95%-KI und p-Werten angegeben.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 152 Patientinnen innerhalb der Studie erfasst. Zehn der Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da diese nicht an der Universitätsmedizin Mainz operiert oder lediglich eine Chemotherapie und keine chirurgische Intervention erhielten. 14 weitere Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen, da keine vollständigen Follow-up Informationen vorlagen. 12 Patientinnen litten an einem Borderline-Tumor (siehe Abbildung 1). Somit wurden für die hier folgenden Analysen 116 Patientinnen eingeschlossen.

**Abbildung 1 Consort Diagramm**



### Patientinnencharakteristika

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 30,8 (0-138) Monate mit einer durchschnittlichen perioperativen Hospitalisierungszeit von 16 ( $\pm 11,8$ ) Tagen. Das Durchschnittsalter des Studienkollektivs lag bei 70,88 ( $\pm 5,93$ ) Jahren.

12,9% der Patientinnen wurden mit einem Ovarialkarzinom im Frühstadium (FIGO I-FIGO IIA) diagnostiziert. Somit befanden sich über 87,1% der Patientinnen bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium  $\geq$  FIGO IIB. Zudem lag bei einem Großteil der Patientinnen, nämlich 76,3% ein schlecht differenzierter Tumor vor. Die meisten Tumore (74,1%) konnten den serösen Ovarialkarzinomen zugeordnet werden. Die histologische Differenzierung der Tumoren zeigte, dass der größte Teil der Tumoren schlecht differenziert war. 76,3% der Patientinnen hatten einen Tumor mit Grading G3.

Bei 78,1% der Patientinnen wurde eine primäre Debulking-Operation durchgeführt, von denen 58,3% optimal, also ohne postoperativen Tumorrest operiert werden konnten. Postoperative Komplikationen traten bei 38,8% der Patientinnen auf. Ein erheblicher Anteil war nach der Operation mit mehreren Komplikationen konfrontiert. Die Rezidivrate beläuft sich auf 42,2%. Insgesamt zeigen die Daten, dass die eingeschlossenen 116 Patientinnen hinsichtlich der beschriebenen Charakteristika publizierten Kollektiven entsprechen. Sie treten oft in einem fortgeschrittenen Stadium auf, die Komplikationsraten und Rezidivraten sind hoch. Die 5 Jahres OS Rate beträgt in dieser Kohorte 28,1%.

**Tabelle 8:** Patientinnencharakteristika

Parameter	(n=116) n (%) ( $\pm$ SD)
Durchschnittsalter [Jahren]	70,88 ( $\pm 5,93$ )
Durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes [Tagen]	15,97 ( $\pm 11,822$ )
<b>Tumorstadium (FIGO)</b>	
I	13 (11,2)
Ia	8 (6,9)
Ib	1 (0,9)
Ic	4 (3,4)

II	6 (5,2)
IIa	2 (1,7)
IIb	4 (3,4)
III	74 (63,8)
IIIa1i + IIIa1ii + IIIa2	2+3+0 (1,7+2,6+0)
IIIb	13 (11,2)
IIIc	56 (48,3)
IV	17 (14,7)
IVa	2 (1,7)
IVb	15 (12,9)
Frühstadium des OC (FIGO I – FIGO IIA)	15 (12,9)
Fortgeschrittenes Stadium des OC (FIGO > IIA)	97 (83,6)
<b>Histologische Differenzierung</b>	
G1	6 (5,3)
G2	21 (18,4)
G3	87 (76,3)
<b>Histologischer Typ</b>	
serös	86 (74,1)
low grade	5 (4,3)
high grade	81 (69,8)
muzinös	7 (6,0)
endometrioid	2 (1,7)
gemischt	2 (1,7)
andere	19 (16,3)
transitionalzelliges Ovarialkarzinom	1 (0,9)
primäre Peritonealkarzinose	4 (3,4)
undifferenziert	8 (6,9)
unbekannt	6 (5,1)
<b>Postoperativ verbleibender Tumorrest</b>	
keiner	67 (58,3)
vorhanden	46 (40,0)
unbekannt	2 (1,7)

<b>Art der chirurgischen Intervention</b>	
Primäre Debulking Operation	82 (78,1)
Intervaldebulking	23 (21,9)
<b>SCS – Surgical Complexity Score</b>	
niedrig	38 (33,3)
mittel	55 (48,2)
hoch	21 (18,4)
<b>Operative Revision</b>	
Anzahl der Patientinnen	21 (18,1)
Eine Revision	13 (11,2)
Zwei Revisionen	6 (5,2)
Drei Revisionen	2 (1,7)
<b>Durchschnittlicher Anästhesie Intensivaufenthalt [Tagen]</b>	0,76 ( $\pm$ 7,5)
<b>Postoperative Komplikationen</b>	
Anzahl der Patientinnen	45 (38,8)
Eine Komplikation	28 (24,1)
Zwei Komplikationen	8 (6,9)
Drei Komplikationen	5 (4,3)
Vier Komplikationen	1 (0,9)
Fünf Komplikationen	1 (0,9)
Sechs Komplikationen	2 (1,7)
<b>Onkologische Ereignisse</b>	
Rezidive insgesamt	49 (42,2)
Peritoneales Rezidiv	23 (19,8)
Fernrezidiv	24 (20,7)
Lokalrezidiv	4 (3,4)
Tod aufgrund des OC	30 (25,9)

SD: Standardabweichung FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, OC: Ovarialkarzinom, G: histologische Differenzierung, SCS: Surgical complexity score

### **Weitere Patientinnencharakteristika**

#### Anamnestisch erhobene Charakteristika

Bei einem Großteil der eingeschlossenen Patientinnen (n=55) ließen sich bezüglich der familiären Belastung für Brust- und Eierstockkrebs keine Daten ermitteln. 48 Patientinnen (41,4%) haben keine positive Familienanamnese und 13 (11,2%) haben eine positive Familienanamnese bezüglich des HNPCC-/ Lynch-Syndroms und des erblichen Brust- und Eierstockkrebs (Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) – Syndroms).

11 (9,5%) Patientinnen sind aktive Raucherinnen und fünf (4,3%) sind ehemalige Raucherinnen. Die deutliche Mehrheit der Patientinnen (n=80), 70% sind Nichtraucherinnen. Bei 20 (17,2%) Frauen konnte der Raucherstatus hingegen nicht erhoben werden. Die durchschnittliche Anzahl der Pack years betrug 26,5 unter den Raucherinnen.

Sechs Patientinnen (5,2%) haben einen BMI von unter 18,5 kg/ m<sup>2</sup>, 52 (44,8%) normgewichtig und 36 (31%) Patientinnen haben Übergewicht (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>). Adipositas I. Grades war bei 17 Patientinnen (14,7%) feststellbar, Adipositas II. Grades bei einer (0,9%) und Adipositas per magna auch bei einer Patientin (0,9%). Bei drei Patientinnen ließ sich der BMI (2,6%) nicht ermitteln.

**Tabelle 9:** Postoperative Komplikationen

<b>Komplikation</b>	<b>(n=116) n (%) (<math>\pm</math> SD)</b>
<b>Chirurgische Komplikation mit operativer Revision</b>	
- Platzbauch mit folgender Sekundärnaht	5 (4,3)
- VAC Pumpe	5 (4,3)
- Postoperative Blutung	4 (3,4)
- Anastomoseninsuffizienz	4 (3,4)
- DJ Anlage	3 (2,5)
- Dehiszenz mit Sekundärnaht	2 (1,7)
- Bauchwanddefekt	2 (1,7)
- Dünndarmleckage	1 (0,9)
- Volvulus	1 (0,9)
- Verletzung der Harnblase	1 (0,9)
- Hämatomausräumung	1 (0,9)
- Thrombektomie	1 (0,9)
<b>Chirurgische Komplikation ohne operativer Revision</b>	
- Peritonitis	1 (0,9)
- Wunddehiszenz mit konservativer Behandlung	1 (0,9)
<b>Internistische Komplikation</b>	
- Pleuraergüsse	25 (21,6)
- Ungeplante Nachbeatmung	11 (9,5)
- Therapierelevante Herzrhythmusstörungen	10 (8,6)
- Blutungsanämie	6 (5,2)
- Sepsis	4 (3,4)
- Nosokomial erworbene Pneumonie	4 (3,4)
- Thrombose	3 (2,6)
- Pneumothorax	3 (2,6)
- Lungenarterienembolie	2 (1,7)
- Hypothermie	2 (1,7)

- Perioperativer Volumenmangel	2 (1,7)
- Respiratorische Azidose	1 (0,9)
- Prärenales Nierenversagen	1 (0,9)
- Postoperativer Harnverhalt	1 (0,9)
- Postoperatives Nierenversagen mit Dialyse	1 (0,9)
- Akutes Lungenversagen	1 (0,9)
<b>Aufenthalt auf der anästhesiologischen Intensivstation mit einer durchschnittlichen Verweildauer von vier und mehr Tagen</b>	<b>22 (19)</b>
<b>Tod, innerhalb von 60 Tagen nach Operation</b>	<b>2 (1,7)</b>

SD: Standardabweichung

In Tabelle 9 werden die verschiedenen chirurgischen und internistischen Komplikationen der 116 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die sich einer Operation unterzogen, aufgelistet. Zwei Patientinnen starben innerhalb von 60 Tagen nach der Operation. Insgesamt erlitten 19% schwere Komplikationen, die eine Intensivbehandlung erforderlich machte.

Einige Patientinnen mussten sich wegen spezifischer chirurgischer Komplikationen weiteren operativen Revisionen oder Interventionen unterziehen. Dies umfasst unter anderem den Platzbauch, die Anwendung einer VAC-Pumpe (Vakuumtherapie zur Wundheilung) und eine Anastomoseninsuffizienz. Weitere notwendige Eingriffe waren bspw. die Anlage eines Doppel-J-Stents zur Sicherstellung der Harnableitung. 5 Patientinnen litten unter Komplikationen, die keine weiteren Operationen erforderten, diese traten insgesamt sehr selten auf (je 0,9%).

Internistische Komplikationen betrafen 46 Patientinnen, 53,36%, und umfassten hauptsächlich Pleuraergüsse. Weitere relevante internistische Komplikationen waren ungeplante Nachbeatmung, therapierelevante Herzrhythmusstörungen und Blutungsanämie.

Diese Komplikationen unterstreicht die Komplexität und die Risiken, die mit der chirurgischen Behandlung von Ovarialkarzinomen bei älteren Patientinnen verbunden sind.

Es verstarben insgesamt zwei Patientinnen innerhalb von 60 Tagen nach der Operation. Eine davon verstarb nach 13 Tagen aufgrund einer Sepsis im Multiorganversagen. Weitere Komplikationen in diesem Fall waren: Pleuraerguss, ungeplante Nachbeatmung. Zudem kam es zu einer postoperativen Blutung und einem Platzbauch, welche operativ revidiert werden musste. Die andere Patientin verstarb ebenfalls an einer Sepsis in Folge einer Anastomoseninsuffizienz mit Vier-Quadranten-Peritonitis. Weitere Komplikationen in diesem Fall war neben der Anlage einer VAC-Pumpe die Entwicklung eines Pleuraerguss, eine präoperative Blutungsanämie, eine ungeplante Nachbeatmung und ein prärenales Nierenversagen.

**Tabelle 10:** Klinisch-histologische und geriatrische Risikofaktoren im Vergleich beider Gruppen bezogen auf den G8-Score Gebrechlichkeitsstatus

	G8 gebrechlich n (%)	G8 nicht gebrechlich n (%)	p-Wert
Durchschnittsalter			
<70,88 Jahre	27 (50,0)	29 (51,8)	0,851
>70,88 Jahre	27 (50,0)	27 (48,2)	
FIGO- Tumorstadium			
FIGO I - FIGO IIA	6 (11,5)	8 (14,8)	0,618
>FIGO IIA	46 (88,5)	46 (85,2)	
Histologischer Typ des OC			
High grade serös	39 (72,2)	40 (71,4)	0,822
andere	15 (27,8)	16 (28,6)	
Postoperativ verbliebener Tumorrest			
Vorhanden	23 (42,6)	24 (43,6)	0,912
Kein Tumorrest	31 (57,4)	31 (56,4)	
Zeitpunkt der Operation			
Primäre Debulking OP	40 (76,9)	36 (76,6)	0,969
Zwischenzeitliche Debulking OP	12 (23,1)	11 (23,4)	
SCS			
1	19 (35,8)	18 (32,1)	0,822
2	25 (47,2)	26 (46,4)	
3	9 (17,0)	12 (21,4)	
Rezidiv			
Diagnostiziert	28 (51,9)	17 (30,4)	<b>0,022</b>
Lebt ohne Rezidiv	26 (48,1)	39 (69,6)	
LEE (4JMR >20%)			
0	12 (26,1)	26 (52,0)	<b>0,008</b>
1	9 (19,6)	12 (24,0)	
2	21 (47,5)	12 (24,0)	
3	4 (8,7)	0 (0,0)	
ECOG			
0	12 (24,5)	16 (34,0)	0,067
1	22 (44,9)	25 (53,2)	
2	13 (26,5)	3 (6,4)	
3	2 (4,1)	3 (6,4)	
CCI			
0	13 (24,1)	29 (51,8)	<b>0,009</b>
1	32 (59,3)	23 (41,1)	
2	9 (16,7)	4 (7,1)	

Statistische Signifikanz ab ( $p < 0,05$ ) in Fett hervorgehoben.

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, OC: Ovarialkarzinom, SCS: Surgical complexity score, CCI: Charlson Comorbidity Index, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LEE: Lee Schonberg prognostic index

Stratifiziert man die Gesamtkohorte in G8 gebrechlich und G8 nicht gebrechlich sieht man eine nahezu gleichmäßige Verteilung (G8 gebrechlich mit 54 Patientinnen (49,09%) und G8 nicht gebrechlich mit 56 Patientinnen (50,91%)). Klinisch-histologische Faktoren unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Insbesondere der postoperative Tumorrest, der Operationszeitpunkt und der Operationsaufwand, bestimmt durch SCS und somit der chirurgischen Radikalität, waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

**Tabelle 11:** Univariate Coxregressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

	Univariate PFS			Univariate OS		
	HR	KI [95%]	p-Wert	HR	KI [95%]	p-Wert
<b>Tumor Charakteristika</b>						
<b>Durchschnittsalter</b> (103)	0,844	0,497-1,487	0,577	1,296	0,759-2,212	0,342
<b>Tumorstadium – FIGO</b> (100)	<b>6,213</b>	1,913-20,177	<b>0,002</b>	<b>9,637</b>	2,327-39,922	<b>0,002</b>
<b>Histologischer Typ:</b> high-grade vs. andere (103)	1,516	0,803-2,864	0,200	1,765	0,928-3,355	0,083
<b>Histologischer Grade</b> (101)	1,594	0,909-2,796	0,104	1,708	0,984-2,966	0,057
<b>Global Health Status Assessment Tools</b>						
<b>G8-Score</b> (97)	<b>2,140</b>	1,169-3,916	<b>0,014</b>	1,488	0,861-2,571	0,154
<b>LEE</b> (85)	1,126	0,805-1,574	0,490	1,024	0,744-1,407	0,886
<b>ECOG</b> (88)	1,128	0,792-1,607	0,504	1,309	0,916-1,870	0,139
<b>CCI</b> (103)	1,208	0,806-1,810	0,360	1,394	0,926-2,099	0,111
<b>Chirurgische Faktoren</b>						
<b>Postoperativ verbliebener Tumorrest</b> (97)	<b>2,074</b>	1,174-3,665	<b>0,012</b>	<b>3,032</b>	1,700-5,410	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zeitpunkt der chirurgischen Intervention:</b> Primäre Debulking Operation vs. Intervalldebulking (92)	0,970	0,451-2,089	0,970	0,981	0,454-2,120	0,961
<b>SCS</b> (102)	1,459	0,958-2,220	0,078	<b>1,509</b>	1,009-2,256	<b>0,045</b>

Statistische Signifikanz ab ( $p < 0,05$ ) in Fett hervorgehoben

*PFS*: progression free survival, *OS*: Gesamtüberleben *HR*: Hazard Ratio, *95%-KI*: Konfidenz-Intervall, *FIGO*: International Federation of Gynecology and Obstetrics, *G8-Score*: G8-Screening Fragebogen, *ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, *CCI*: Charlson Comorbidity Index, *SCS*: surgical complexity score, *LEE*: Lee Schonberg prognostic index

In den univariaten Cox Regressionsanalysen, die für alle wesentlichen Tumorcharakteristika durchgeführt wurden, zeigte sich für das FIGO Stadium ein signifikanter Zusammenhang mit dem PFS (HR:6,213; 95%-KI [1,913-20,177];  $p=0,002$ ) und dem OS (HR:9,637; 95%-KI [2,327-39,922];  $p=0,002$ ). In der Betrachtung des globalen Allgemeinzustandes zeigte sich der G8-Score mit einem signifikanten Einfluss bezogen im Zusammenhang mit dem PFS (HR:2,140; 95%-KI [1,169-3,916];  $p=0,014$ ). Weiterhin ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang im Bezug des postoperativen verbliebenem Tumorstes und des PFS (HR:2,074; 95%-KI [1,174-3-665];  $p=0,012$ ), sowie des OS (HR:3,032; 95%-KI [1,700-5,410];  $p<0,001$ ). Der SCS hat einen Einfluss auf das OS (HR:1,509; 95%-KI [1,009-2,256];  $p=0,045$ ).

**Tabelle 12:** multivariate Coxregressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

	Multivariate PFS			Multivariate OS		
	HR	KI [95%]	p-Wert	HR	KI [95%]	p-Wert
<b>Tumor Charakteristika</b>						
Durchschnittsalter (103)						
<b>Tumorstadium – FIGO (100)</b>	<b>10,205</b>	2,420-43,025	<b>0,002</b>	<b>9,477</b>	2,266-39,170	<b>0,002</b>
<b>Histologischer Typ:</b> high-grade vs, andere (103)						
<b>Histologischer Grade (101)</b>						
<b>Global Health Status Assessment Tools</b>						
<b>G8-Score (97)</b>	<b>2,009</b>	1,091-3,699	<b>0,025</b>	<b>1,548</b>	0,872-2,746	0,135
<b>LEE (85)</b>						
<b>ECOG (88)</b>						
<b>CCI (103)</b>						
<b>Chirurgische Faktoren</b>						
<b>Postoperativ verbliebener Tumorrest (97)</b>	1,269	0,689-2,338	0,445	1,347	0,738-2,459	0,332
<b>Zeitpunkt der chirurgischen Intervention:</b> Primäre Debulking Operation vs, Intervalldebulking (92)						
<b>SCS (102)</b>	1,071	0,689-1,665	0,759	1,299	0,849-1,989	0,228

Statistische Signifikanz ab ( $p < 0,05$ ) in Fett

*PFS*: progression free survival, *OS*: Gesamtüberleben *HR*: Hazard Ratio, *95%-KI*: Konfidenz-Intervall, *FIGO*: International Federation of Gynecology and Obstetrics, *G8-Score*: G8-Screening Fragebogen, *ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, *CCI*: Charlson Comorbidity Index, *SCS*: surgical complexity score, *LEE*: Lee Schonberg prognostic index

Auch in der multivariaten Coxregressionsanalyse zeigt sich ein unabhängig signifikanter Zusammenhang zwischen dem FIGO Stadium und dem PFS (HR: 10,205; 95%-KI [2,420-43,025];  $p=0,002$ ) sowie dem OS (HR: 9,477; 95%-KI [2,266-39,170];  $p=0,002$ ). Der postoperativ verbliebene Tumorrest (HR: 1,269; 95%-KI [0,689-2,338];  $p=0,445$ ) und der SCS (HR: 1,071; 95%-KI [0,689-1,665];  $p=0,759$ ) zeigen in der multivariaten Coxregressionsanalyse keinen statistisch relevanten Zusammenhang auf, da  $p > 0,05$ . Der G8-Score behält seine Signifikanz in Bezug auf das PFS bei (HR: 2,009; 95%-KI [1,091-3,699];  $p=0,025$ ).

**Tabelle 13:** Geschätzte 5-Jahres Überlebensrate nach Kaplan-Meier in Relation zu Global Health Status Assessment Tools bezogen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben

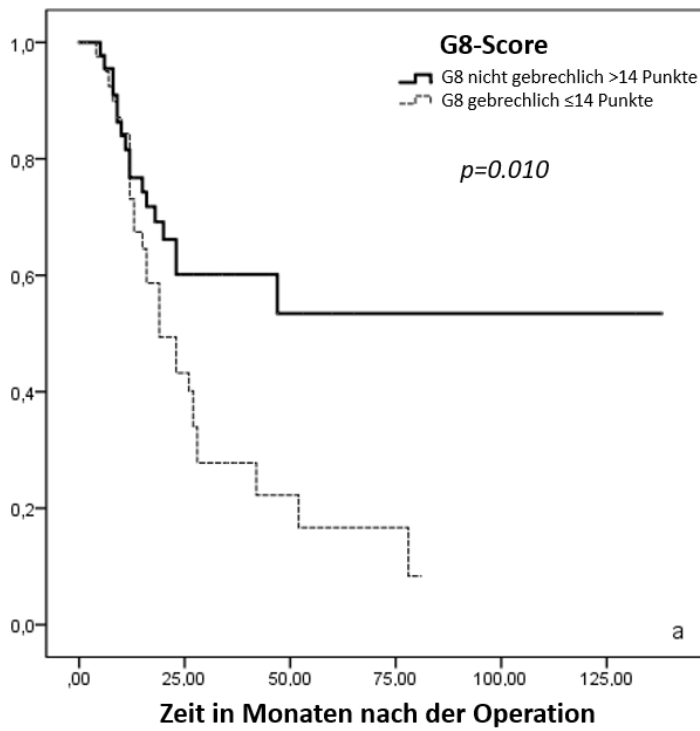
Screening-Tools	n (%)	PFS nach 5 Jahren [%], p-Wert	OS nach 5 Jahren [%], p-Wert
G8-Score	110	<b>0,010</b>	0,149
G8 cut-off >14 Punkte	56 (50,9)	53,4	40,5
G8 cut-off ≤14 Punkte	54 (49,1)	16,7	15,3
LEE 4JMR (%)	97	0,563	0,704
0 (<10)	39 (40,2)	41,5	36,0
1 (10-20)	21 (21,6)	17,5	26,0
2 (20-30)	33 (34,0)	41,4	35,8
3 (>30)	4 (4,1)	0,0	0,0
ECOG	100	0,652	0,521
0	28 (28)	35,8	36,1
1	49 (49)	31,2	37,2
2	18 (18)	15,0	16,4
3	5 (5)	0,0	0,0
CCI 1JMR (%)	116	<b>0,012</b>	0,174
0 (12)	44 (37,9)	45,1	55,7
1 (26)	58 (50,0)	22,2	20,1
2 (52)	14 (12,1)	60,0	32,3
3 (85)	0 (0)	0,0	0,0

Statistische Signifikanz ab ( $p < 0,05$ ) in Fett

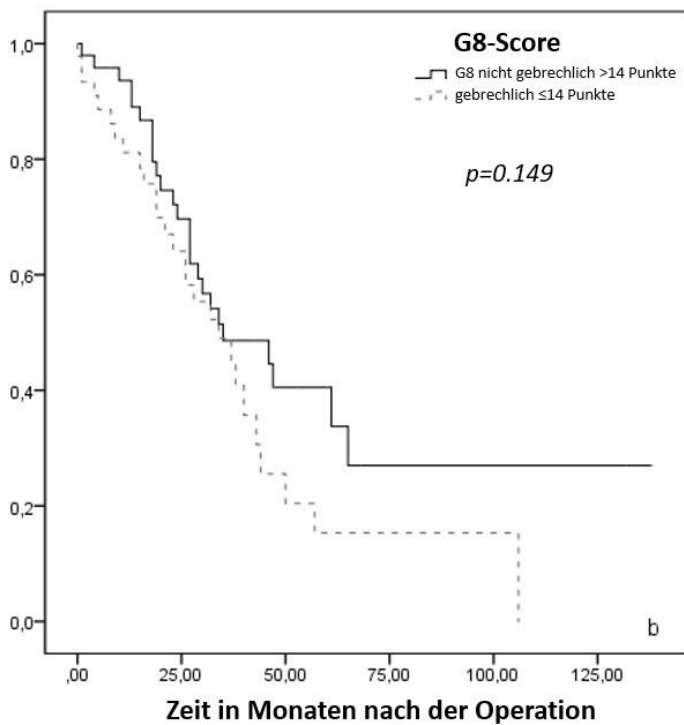
*PFS*: progression free survival, *OS*: Gesamtüberleben *G8-Score*: G8-Screening Fragebogen, *ECOG*: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, *CCI*: Charlson Comorbidity Index, *SCS*: surgical complexity score, *LEE*: Lee Schonberg prognostic index

In diesen Berechnungen nach Kaplan-Meier zeigt sich, dass nur für den G8-Score und den CCI ein signifikanter Zusammenhang im Zusammenhang mit dem PFS nachgewiesen werden konnte.

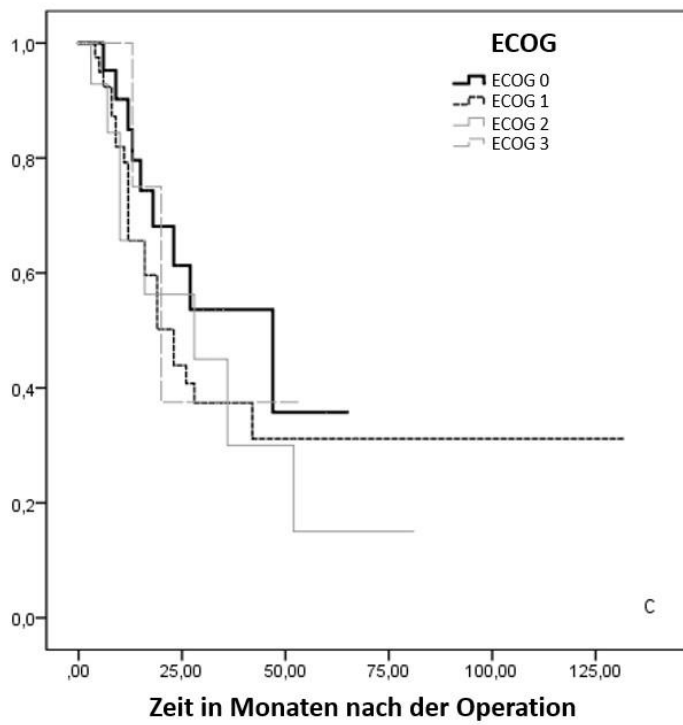
**Abbildung 2:** Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des G8-Score Gebrechlichkeitsstatus



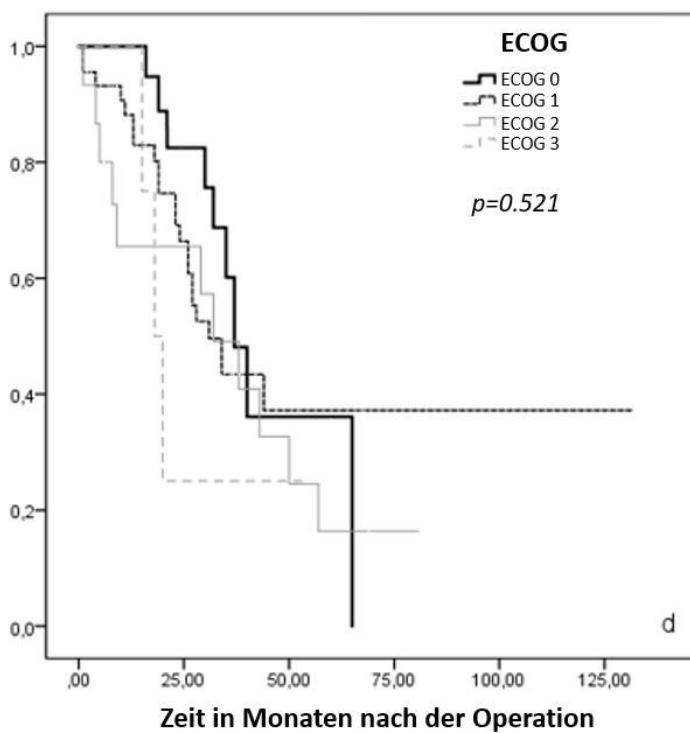
**Abbildung 3:** Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des G8-Score Gebrechlichkeitsstatus



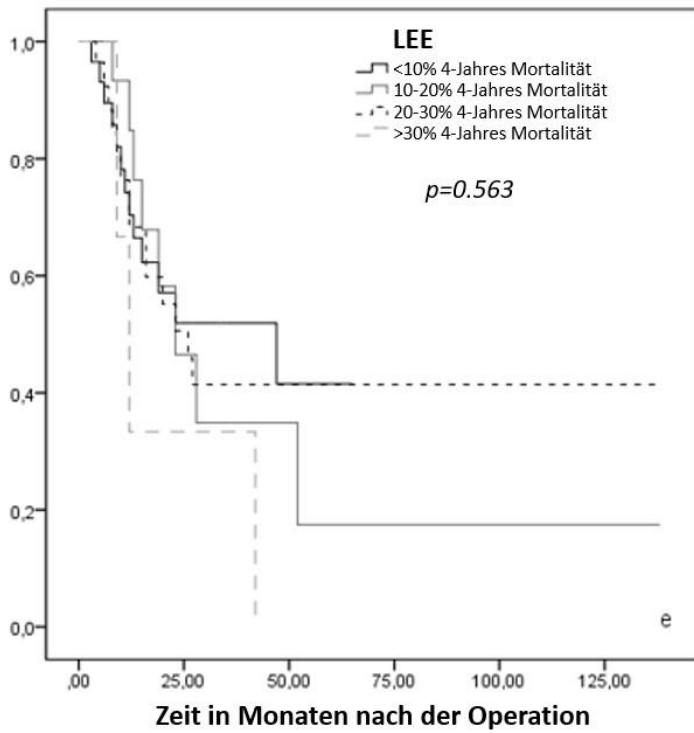
**Abbildung 4:** Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des ECOG-Gebrechlichkeitsstatus



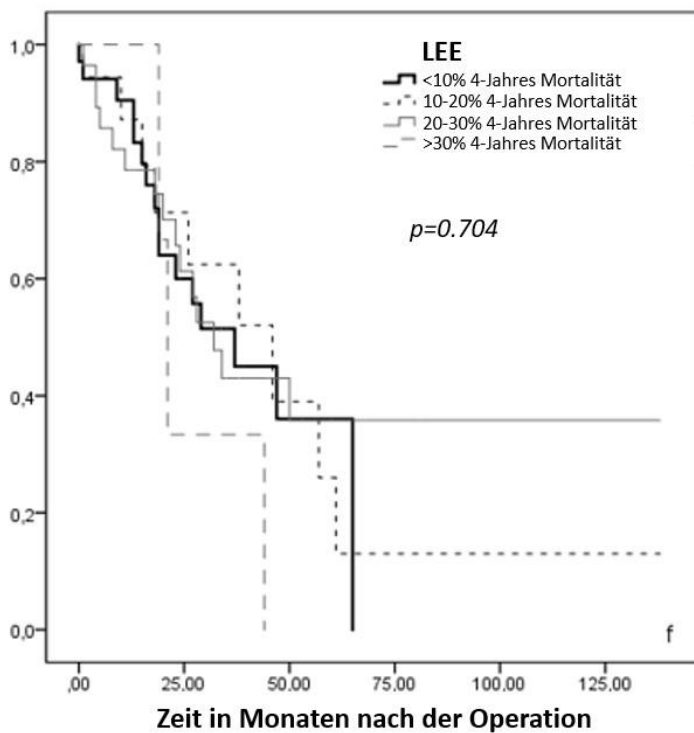
**Abbildung 5:** Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des ECOG-Gebrechlichkeitsstatus



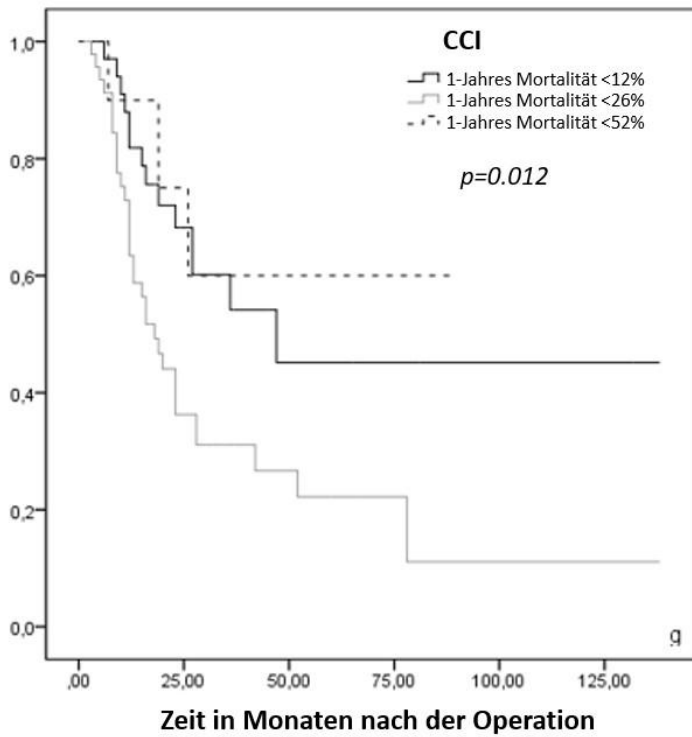
**Abbildung 6:** Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des LEE-Gebrechlichkeitsstatus



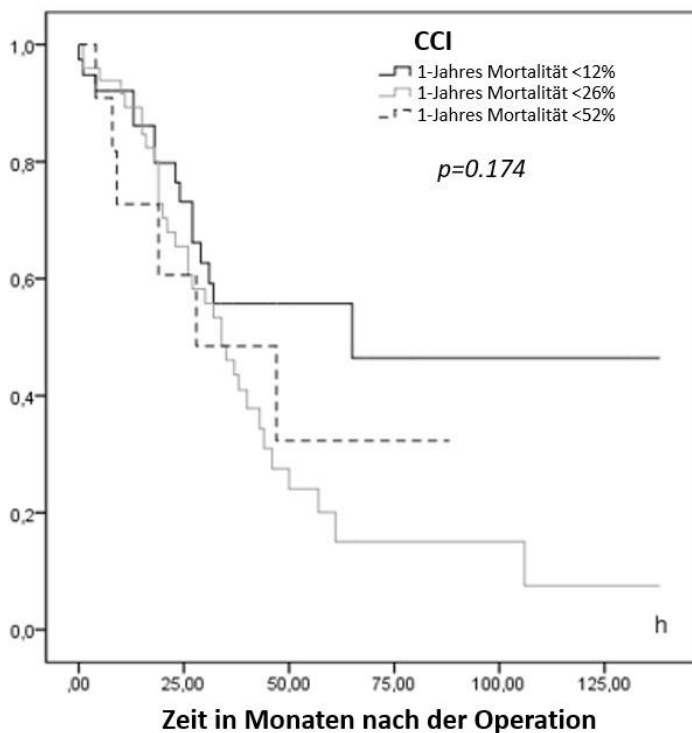
**Abbildung 7:** Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des LEE-Gebrechlichkeitsstatus



**Abbildung 8:** Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des CCI-Gebrechlichkeitsstatus

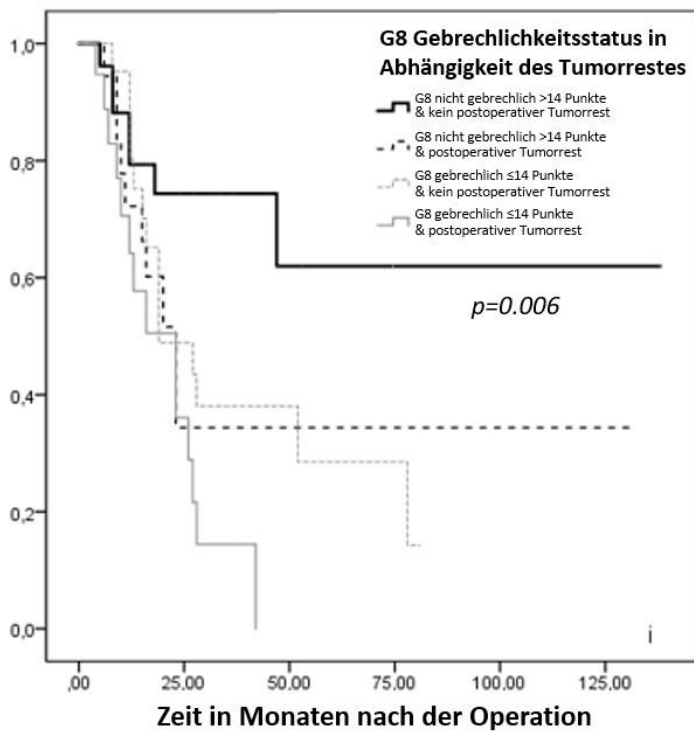


**Abbildung 9:** Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des CCI-Gebrechlichkeitsstatus

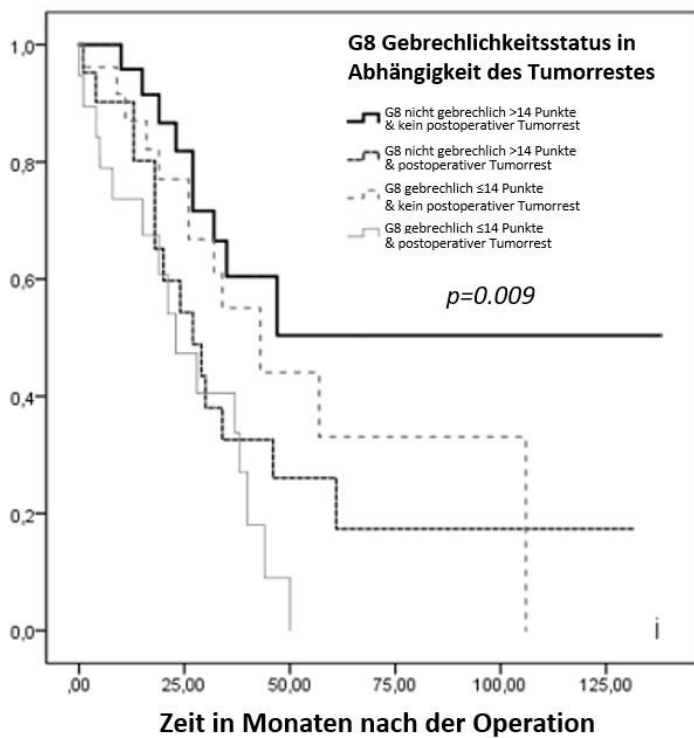


Der CCI zeigt statistisch signifikante Unterschiede für PFS (45,1 % vs. 22,2 % vs. 60,0 %;  $p = 0,012$ ), aber nicht für OS (55,7 % vs. 20,1 % vs. 32,3 %;  $p = 0,174$ ).

**Abbildung 10:** Überlebenszeitanalysen des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des präoperativen Gebrechlichkeitsstatus sowie des postoperativen Tumorrests



**Abbildung 11:** Überlebenszeitanalysen des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des präoperativen Gebrechlichkeitsstatus sowie des postoperativen Tumorrests



G8 nicht gebrechliche Patientinnen ohne Tumorrest hatten die besten 5-Jahres-PFS- und OS-Raten im Vergleich zu G8 nicht gebrechlichen Patientinnen mit Tumorrest und mit G8 gebrechlichen Patientinnen ohne und mit Tumorrest (Abbildungen 10 und 11).

Zusammenfassende Darstellung der demonstrierten Tabellen:

In dieser Kohorte konnte nur mit Hilfe des G8-Scores eine Vorhersage bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom vor einer chirurgischen Intervention getroffen werden. Im Gegensatz dazu konnten weder bei dem LEE, noch bei dem ECOG, noch beim CCI eine Unterteilung der Patientinnen in gebrechlich und nicht gebrechlich, die dann einen statistisch relevanten Einfluss auf das PFS oder das OS hatten, aufgezeigt werden. Nur in der geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier mittels CCI konnten wir eine Korrelation feststellen [p-Wert 0,012], dies bezog sich jedoch auch nur auf das PFS nach fünf Jahren und konnte in den Cox-Regressionsanalysen nicht bestätigt werden.

Sowohl in der univariaten Cox-Regressionsanalyse als auch in der multivariaten zeigt sich, dass das Tumorstadium nach FIGO, sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben statistisch signifikant ist. [univariate-PFS: HR 6,213; 95%-KI [1,913-20,177]; p-Wert 0,002] [univariate-OS: HR 9,367; 95%-KI [2,327-39,922]; p-Wert 0,002] [multivariate-PFS: HR 10,205; 95%-KI [2,420-43,025]; p-Wert 0,002] [multivariate-OS: HR 9,477; 95%-KI [2,266-39,170]; p -Wert 0,002]. Dies deckt sich mit der bekannten Literatur (112). Des Weiteren lässt sich den Daten entnehmen, dass der postoperative Tumorrest mit dem PFS und dem OS assoziiert ist [univariate-PFS: HR 2,074; 95%-KI [1,174-3,665]; p-Wert 0,012] [univariate-OS: HR 3,032; 95%-KI [1,700-5,410]; p-Wert <0,001]. Auch dies konnte bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (113-115) und verdeutlicht die Wichtigkeit der makroskopischen Tumorfreiheit als prognostisch beeinflussbarer und relevanter Faktor. Dies unterstreichen auch die Kaplan-Meier Schätzungen. Hier zeigt sich, dass Patientinnen, die im G8-Score als nicht gebrechlich eingestuft wurden und keinen postoperativen Tumorrest aufweisen, eine verbesserte Prognose sowohl bezogen auf das PFS [p-Wert=0,006] als auch auf das OS [p-Wert=0,009] im Vergleich zu Patientinnen mit postoperativen Tumorrest haben. Für die Gruppe der G8 gebrechlichen ist die Prognose schlecht, sowohl für das PFS als auch für das OS unabhängig vom postoperativen verbliebenen Tumorrest.

#### **4 Diskussion**

In dieser hier vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde, soweit uns bekannt ist, erstmals ein unabhängiger Einfluss des präoperativ erhobenen G8-Scores auf das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom älter als 60 Jahren vor einer operativen Intervention zur maximalen Zytoreduktion festgestellt. Patientinnen, die nach G8-Score als nicht gebrechlich eingeschätzt wurden, zeigen ein um 36,7 Monate längeres PFS als die Patientinnen mit einem auffälligen G8-Score (53,4 vs 16,7 Monate;  $p=0,001$ ). Dabei war der Einfluss des Gesundheitsstatus, ermittelt mithilfe des G8-Scores, in der Subgruppe der tumorfrei operierten älteren Patientinnen besonders deutlich. Demnach sollten für ältere Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit unauffälligem G8-Score, die mutmaßlich tumorfrei zu operieren sind, triftige Gründe vorliegen, diese Patientinnen nicht der standardmäßigen operativen Therapie zuzuführen.

Die Stärken und Schwächen dieser Arbeit ergeben sich hauptsächlich aus dem retrospektiven Studiendesign. Wie in Kapitel 2 erläutert, erfolgte die Datensammlung mithilfe des Arbeitsprogramms der Universitätsmedizin Mainz (SAP) und durch die Sichtung alter Patientinnenakten im Archiv. Die Studie umfasst eine Kohorte von 116 Patientinnen und deckt den Zeitraum von 2008 bis 2019 ab, was die Einführung der digitalen Patientenakte berücksichtigt, und die Datenerhebung standardisierte. Der Studienzeitraum wurde zudem an die durchschnittlichen Überlebenszeiten von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen angepasst, um ein aussagekräftiges Follow-up zu gewährleisten.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren klar definiert und für den Studienzweck geeignet. Aufgrund des retrospektiven Charakters mussten jedoch 14 Patientinnen wegen unvollständiger Follow-up-Daten ausgeschlossen werden. Weitere zehn Patientinnen wurden ausgeschlossen, da bei ihnen kein maligner Ovarialtumor, sondern ein Borderline-Tumor diagnostiziert wurde, dessen Prognose deutlich besser ist. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden außerdem Patientinnen ausgeschlossen, die nicht primär an der Universitätsmedizin Mainz operiert wurden. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen ab 60 Jahren, da das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren liegt.

Die retrospektive Datenerhebung ermöglichte es, auf eine große Kohorte zurückzugreifen und eine Vielzahl von Daten zu generieren. Dies führte zu einer

schnelleren Durchführung im Vergleich zu einer prospektiven Studie. Allerdings kann die Datenqualität durch ungenaue oder unvollständige Dokumentationen beeinträchtigt sein, da wir nicht auf von den Patientinnen ausgefüllte Screening-Bögen zugreifen konnten, sondern die Daten aus der vorhandenen Anamnese erheben mussten. Trotz dieser Einschränkungen ist die Kohorte repräsentativ und die erhobenen Hypothesen sollten prospektiv überprüft werden.

Der G8-Score, ursprünglich von Bellera C.A. und Kollegen im Jahr 2012 als zeitsparendes Screening-Tool entwickelt, dient zur Identifizierung vulnerabler älterer Patientinnen, die von einer umfassenden geriatrischen Beurteilung profitieren können (100). Dies konnte mehrfach belegt werden (88, 116-118). Darüber hinaus gilt es als gesichert, dass ein CGA die Morbidität und Mortalität vorhersagen kann (119). Dennoch wird im klinischen Alltag oft auf die Durchführung eines CGA aus Zeitgründen verzichtet. Dies ist jedoch entscheidend, um bei älteren Patientinnen ein sogenanntes „geriatrisches Syndrom“ festzustellen, welches unter anderem durch eine schlechte körperliche Verfassung, verminderte körperliche Fitness und einer reduzierten Toleranz gegenüber medizinischen und chirurgischen Eingriffen gekennzeichnet ist (120). Der G8-Score erweist sich als zeitsparender und gut durchführbarer Screening-Test, durch welchen Ärzte den präoperativen Zustand vor einer chirurgischen Intervention gut einschätzen können (121).

Unsere Daten zeigen, dass der G8-Score im präoperativen Setting beim Ovarialkarzinom hilfreich sein kann und robuste Patientinnen identifizieren kann, die von einer Standardtherapie profitieren könnten. Zu diesem Schluss kamen auch Kenis und Kollegen 2013. Sie berichten über einen starken prognostischen Wert des G8-Scores für den Funktionsabfall und das OS [HR:0,38; 95%-KI[0,27-0,52];  $p < 0,01$ ] (122). In dieser Studie, die zwischen 2009 und 2011 an 2 Kliniken in Belgien durchgeführt wurde, wurden Patienten ab 70 Jahren eingeschlossen, die an einer malignen Tumorerkrankung litten. Insgesamt wurden in diese Kohorte 937 Patienten eingeschlossen. Mittels des G8-Scores sowie der flämischen Version des Triage Risk Screening Tools (fTRST) wurde der Gesundheitsstatus der Patienten ermittelt. Herausgefunden wurde, dass beide geriatrischen Screening-Tools, G8-Score und fTRST, zur Identifizierung von Patienten mit einem geriatrischem Risikoprofil geeignet waren. Auch das fTRST zeigte einen prognostischen Wert für Funktionsabfall und OS [HR:0,67; 95%-KI [0,53-0,85];  $p < 0,001$ ].

Patienten mit einem auffälligen G8-Score haben ein höheres Risiko für eine komplizierte Genesung nach einer Operation, wie eine 2020 im Journal of Geriatric Oncology veröffentlichte Studie zeigt (123). Diese retrospektive Analyse von 149 Patienten  $\geq 70$  Jahren mit kolorektalem Karzinom ergab, dass als gebrechlich eingestufte Patienten auch häufiger postoperative Komplikationen aufwiesen (124). Eine prospektive chirurgische Studie von Ahmed und Kollegen bestätigte diese Ergebnisse bei älteren Patientinnen mit fortgeschrittenen gynäkologischen Malignomen, wobei geriatrische Bewertungsergebnisse mit postoperativen Komplikationen korrelierten (73). Eine weitere Fall-Kontroll-Studie mit einer Kohorte von Frauen  $\geq 70$  Jahren mit verschiedenen Krebsentitäten fand jedoch keinen Einfluss der Therapieentscheidung nach Standardverfahren oder basierend auf dem G8-Score mit anschließendem CGA auf das OS und das PFS (125). Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der kleinen Kohorte von 28 gebrechlichen Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschränkt interpretierbar.

Diver und Kollegen (2017) zeigten, dass zuvor definierte Gebrechlichkeitsmarker zur Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus wie ein verminderter Albuminspiegel ( $<3,5$  mg/dl), ein ECOG  $\geq 2$ , Osteopenie oder Osteoporose sowie der CCI mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert sind (126). Frauen  $\geq 60$  Jahre mit Endometriumkarzinom, die mindestens einen Gebrechlichkeitsmarker aufwiesen, hatten ein 3-jähriges krankheitsfreies Überleben von 48% im Vergleich zu 77% bei Frauen ohne Marker ( $p=0,02$ ). Zudem war das Vorhandensein eines Gebrechlichkeitsmarkers ein unabhängiger Prädiktor für ein verkürztes OS (HR=2,34; 95%-KI [1,08–5,03]).

Diese Studien verdeutlichen die Vielfalt der Methoden zur Erfassung von Gebrechlichkeit, da in verschiedenen Studien unterschiedliche Parameter zur Bewertung des präoperativen Gesundheitszustands herangezogen werden (91, 126, 127). Einige Studien zeigen jedoch, dass ein geriatrisches Screening verkürzt und vereinfacht werden kann, jedoch nicht spezifisch genug ist, um die Heterogenität des Alterns darzustellen (85, 91, 116). Decoster und Kollegen kommen in ihrer systematischen Literaturrecherche zu dem Schluss, dass geriatrische Screening-Tools hilfreich sind, um Patienten zu identifizieren, die eine weiterführende Untersuchung benötigen. Sie reichen jedoch nicht aus, um ein umfassendes CGA zu

ersetzen (128). Dieser multidisziplinäre Behandlungs- und Diagnoseprozess kann funktionelle, medizinische und psychosoziale Einschränkungen gebrechlicher älterer Patientinnen noch immer am besten identifizieren.

Im Gegensatz zum G8-Score gelang die Assoziation zwischen reduzierten Allgemeinstatus und Prognose nicht für den LEE, den ECOG oder den CCI. Nur in der geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier konnte für den CCI hinsichtlich des PFS eine Korrelation ermittelt werden [45,1 Monate vs. 22,2 Monate vs. 60,0 Monate vs. 0 Monate; p-Wert 0,012]. Für das OS nach fünf Jahren und in den Cox-Regressionsanalysen, sowohl für das PFS als auch für das OS, konnte keine Assoziation zwischen CCI und der Prognose ermittelt werden. Eine mögliche Erklärung könnte die Sensitivität der Analyseverfahren sein. Kaplan-Meier kann Unterschiede in den frühen Phasen der PFS-Kurve betonen, während die Cox-Regression den gesamten Verlauf betrachtet. Falls der Einfluss des CCI zeitabhängig ist, könnte er in der Coxregressionsanalyse abgeschwächt sein. Der CCI wird verwendet, um die Prognose von Krebspatienten basierend auf ihren Begleiterkrankungen einzuschätzen. In einer 2020 veröffentlichten Studie von Prajwal Dhakal war ein höherer CCI mit einer erhöhten 1-Monats-Mortalität und einem reduzierten OS verbunden (129). Die Studie untersuchte den Einfluss von Komorbiditäten auf die Sterblichkeit und das OS bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie ab 60 Jahren. Daten von 50.668 Patienten (2004–2014) wurden analysiert, basierend auf dem CCI. In einer anderen Studie aus dem Jahr 2019 von Osman Köstek und Kollegen konnte bei älteren Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen, keine signifikante Korrelation zwischen dem PFS und dem CCI hergestellt werden (130). Dies zeigt, dass der CCI nicht in allen Studien als signifikanter Prädiktor für OS oder PFS identifiziert wurde. Die Aussagekraft des CCI kann je nach Patienteninnenkollektiv, Tumorart und anderen Faktoren, wie Tumorbiologie und Behandlungsansprechen variieren. Diese Inkonsistenzen unterstreichen die Bedeutung einer Bewertung des globalen Gesundheitsstatus von Krebspatienten, die neben dem CCI auch andere Faktoren berücksichtigt, um eine präzise Prognose und optimale Behandlungsstrategien zu gewährleisten.

Ähnliches gilt auch für den ECOG, der hauptsächlich die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit beurteilt. Dies könnte bei älteren Patientinnen, insbesondere bei

denen mit einem Ovarialkarzinom, nicht ausreichend sein, um den globalen Gesundheitsstatus zu bewerten. Der G8-Score berücksichtigt zusätzliche Faktoren wie Ernährung und Mobilität, die besonders nach einer operativen Therapie von Bedeutung sein können und daher möglicherweise präziser den Gesundheitsstatus und die Prognose vorhersagen. 2017 konnten Masakiro Takahashi und Kollegen aufzeigen, dass die Kombination des G8-Scores und des ECOG eine verbesserte Prognosebewertung bietet als der ECOG allein bei der Behandlung älterer Krebspatienten mit fortgeschrittenem Krebs (131).

Der LEE wurde nicht speziell für eine Kohorte krebskranker Patientinnen entwickelt. Er umfasst bspw. nicht die psychische Gesundheit der Patientinnen oder den Ernährungszustand, diese Aspekte sind für die weitere Prognose älterer Patientinnen mit Ovarialkarzinom ggf. wichtig einzubeziehen.

Der G8-Score umfasst sieben Elemente des MNA (Tabelle 3), die einen Schwerpunkt auf Ernährung und Mobilität haben. Möglicherweise sind diese Aspekte in der initialen Rekonvaleszenz nach der belastenden operativen Therapie besonderes relevant. Dies kann eine Erklärung für seine Signifikanz im Vergleich zu den anderen Screening-Tools sein.

In unseren Daten fällt die im Vergleich zu publizierten Überlebenswahrscheinlichkeiten von 42% mit 28,1% niedrige 5-Jahres-Überlebensrate auf (13). Ferner fällt die Rate von 58% an postoperativ tumorfreien Patientinnen in dieser Kohorte hier auf, welche etwas geringer ist als die allgemein erwartete von 70% (39). Dies mag jenen Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit erklären und zeugt möglicherweise von einer etwas zurückhaltenden operativen Radikalität in der Behandlung älterer Krebspatientinnen. Dieses Phänomen, ältere Patientinnen nicht adäquat zu behandeln, wird mittlerweile als ein gängiges Problem anerkannt. So wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit von Krebspatienten in Europa unter anderem in der EURO CARE-5-Studie untersucht (64). In dieser Studie, veröffentlicht von De Angelis und Kollegen, wurden Daten von über 9 Millionen Krebspatienten in 29 europäischen Ländern analysiert, die zwischen 1999 und 2007 diagnostiziert wurden. Demnach weisen ältere Krebspatienten generell eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate auf, wobei die Überlebensrate je nach Art des Karzinoms und des Landes variiert (64). Unisono aber zeigt sich eine deutliche Untertherapie älterer Krebspatientinnen. Jedoch zeigen unsere Ergebnisse, dass G8 nicht gebrechliche Patientinnen, unabhängig ihres

Alters, eindeutig von einer maximalen Zytoreduktion profitieren und ein längeres PFS haben.

Da das kalendarische Alter in unserer Kohorte nicht prognostisch war, wird die Bedeutung des globalen Gesundheitsstatus jenseits einer rein altersbasierten Einschätzung unterstrichen. Arti Hurria und Kollegen (2016) entwickelten ein prädiktives Modell zur Vorhersage der Chemotherapie-Toxizität basierend auf geriatrischen Bewertungen und klinischen Variablen, das sich als statistisch relevant erwies (132). Auch in einer Studie aus dem Jahr 2019 von Michael A. Liu und Kollegen wurde demonstriert, dass das kalendarische Alter hämatologisch-onkologischer Patienten nicht den ausschlaggebenden Faktor für das weitere Outcome darstellt (133). Eine aktuelle Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023 von P.A.L. Seghers und Kollegen betont ebenfalls, dass der globale Gesundheitsstatus und das geriatrische Assessment essenzielle Faktoren sind, die eine differenzierte Behandlungsstrategie ermöglichen (134).

Unsere Kohorte wurde durch den G8-Score in zwei Gruppen unterteilt (gebrechlich vs. nicht gebrechlich), die sich hinsichtlich relevanter Faktoren wie Alter, Tumorstadium, histologische Subtyp, Operationszeitpunkt (Primäre Debulking Operation vs. Intervaldebulking), SCS und postoperativer Tumorrest gleichen (Tabelle 10). Dies unterstreicht die Unabhängigkeit des G8-Scores von tumorbiologischen und therapeutischen Faktoren und erleichtert die Auswertung und Schlussfolgerungen dieser Arbeit.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass G8 gebrechliche Patientinnen, unabhängig von der Tumorfreiheit nach der Operation, einen vergleichbaren Krankheitsverlauf haben. Dies unterstreicht die Relevanz des G8-Scores, da Tumorfreiheit eigentlich ein anerkannter validierter prognostischer Marker für ein verlängertes OS und PFS ist.

Es stellt jedoch ein zentrales klinisches Problem dar, wie man diese Patientinnen, die G8 auffälligen, am besten behandelt. Sollten diesen Patientinnen aufgrund ihrer limitierten Prognose von einer belastenden, komplikationsreichen radikalen Debulking-Operation ausgeschlossen und stattdessen palliativ betreut werden? Andererseits besteht die ethische Herausforderung ihnen eine potenziell kurative Operation nicht vorzuenthalten.

Eine andere Option wäre, zuvor bei den als G8 gebrechlich eingestuften Patientinnen eine diagnostische Laparoskopie zur Abschätzung der Resektabilität durchzuführen. Laut einer von M. Petrillo und Kollegen durchgeführten Studie eignet sich die diagnostische Laparoskopie vor einer Tumoredebulkingoperation gut, um einschätzen zu können, ob eine komplette Zytoreduktion möglich ist (135). Die Wertigkeit der laparoskopischen Einschätzung der Resektabilität bei deutlich reduzierter Invasivität wird kontrovers diskutiert, erlaubt aber zumindest die histologische Sicherung (136).

Laut den hier vorliegenden Daten zeigen selbst tumorfrei operierte G8 gebrechliche Patientinnen ein verringertes PFS und OS auf, welches sich von den G8 gebrechlichen mit Patientinnen mit Tumorrest nicht zu unterscheiden scheint. Daher stellt sich die Frage, ob die G8 gebrechlichen Patientinnen überhaupt operiert gehören. Andererseits könnten G8 auffällige Patientinnen zunächst einem CGA unterzogen und zugleich einer optimierten präoperativen Vorbereitung zugeführt werden. Diese optimierte Vorbereitung wie bspw. das Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Programm stellt ein evidenzbasiertes, interdisziplinäres Behandlungskonzept dar, welches darauf abzielt, postoperative Komplikationen zu reduzieren, den Heilungsprozess zu unterstützen und die Krankenhausverweildauer zu verkürzen (137). Eine weitere Möglichkeit stellt die Prähabilitation dar. Eine Studie aus dem Jahr 2023 von C. J. L. Molenaar und Kollegen zeigt, dass eine multimodale Prähabilitation vor einer Operation an einem kolorektalen Karzinom postoperative Komplikationen verringern und die funktionelle Erholung verbessern kann (138). In der internationalen, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie wurde ein 4-wöchiges Prähabilitationsprogramm untersucht, das intensives Training, Ernährungsintervention, psychologische Unterstützung und bei Bedarf ein Raucherentwöhnungsprogramm beinhaltete. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten in der Prähabilitationsgruppe weniger schwere und medizinische Komplikationen hatten.

Zusätzlich zur G8 Klassifikation existieren alternative Konzepte zur Einteilung von Gebrechlichkeit. In einer Studie aus dem Jahr 2001 haben L.P. Fried und Kollegen Fragilität bzw. Gebrechlichkeit als folgendes klinisches Syndrom definiert und dies in 3 Subgruppen unterteilt: fragil, präfragil und nicht fragil (139). Grundlage der Studie waren Daten der Cardiovascular Health Study mit 5317 Teilnehmern ab 65 Jahren von 1989 bis 1993. Um als fragil zu gelten, mussten mindestens drei der folgenden

Kriterien erfüllt sein: unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwäche (gemessen durch Handgriffstärke), langsame Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität. Als präfragil galt man, wenn mindestens zwei oder ein Kriterium zutraf und als nicht fragil, wenn keines zutraf. Dieses Konzept der Fragilität ist aktuell das am weitesten verbreitete, um Gebrechlichkeit zu definieren und einzuteilen (140, 141). In dieser Studie konnte bewiesen werden, dass die Einstufung als fragil über 3 Jahre lang ein unabhängiger Faktor für Stürze, Verschlechterung der Mobilität oder verschlechterte Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Körperpflege oder Toilettengänge, ist. Nach Fried und Kollegen sind in einer nicht nach G8 selektionierten Gruppe 46,4% nicht fragil, 6,9% fragil und 46,6% prä-fragil (142). Obwohl Ähnlichkeiten zum G8-Score bestehen, basieren beide Konzepte auf unterschiedlichen Kriterien, sodass G 8 gebrechliche Patientinnen nicht automatisch als fragil im Sinne von Fried gelten. Daher stellt sich die Frage, ob eine erneute Stratifizierung nach Fried sinnvoll wäre.

Dieses Dilemma, Umgang mit den G8 gebrechlichen, erfordert die Betrachtung verschiedener ethischer Aspekte und sollte spätestens interdisziplinär in Tumorkonferenzen diskutiert werden. Von dieser Diskussion abzugrenzen sind ebenfalls komplexe und hochkomplizierte Eingriffe bei maligner intestinaler Obstruktion durch das Ovarialkarzinom zur Wiederherstellung der Darmpassage, ohne die es ggf. zum Tod käme.

Abschließend lässt sich sagen, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Rolle einer präoperativen Stratifizierung von Gebrechlichkeit zu klären. Die Identifizierung gebrechlicher Patientinnen könnte helfen, postoperative Komplikationen zu vermeiden, die Aufenthaltsdauer zu verkürzen und die Entlassung in eine qualifizierte oder betreute Wohneinrichtung zu organisieren. Eine standardisierte Definition der Gebrechlichkeit könnte zudem fundiertere Entscheidungen für Patientinnen und Ärzte ermöglichen, präoperative Bedingungen optimieren und Folgeschäden in der Zukunft verhindern.

#### 4.1 Blick in die Zukunft

Die eigenen Ergebnisse bekräftigen die Wichtigkeit der Durchführung eines präoperativen geriatrischen Screenings. Basierend auf den beschriebenen Ergebnissen schlussfolgern und formulieren wir die Hypothese, dass Patientinnen älter als 60 Jahre, die gemäß dem G8-Score als nicht gebrechlich eingeschätzt werden, sich einer maximalen Zytoreduktion zum Erreichen einer Tumorfreiheit unterziehen sollen, um eine relevante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens zu erzielen.

Da diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde, bleibt die Frage, ob sich dieses Ergebnis auch im klinischen Alltag widerspiegelt. Hierfür empfiehlt sich die Durchführung einer prospektiven Kohortenstudie, um die Anwendbarkeit zu überprüfen. Zudem bleibt zu klären, wie man die als G8 gebrechlich eingestuft Patientinnen zukünftig am besten behandelt. Des Weiteren wäre es interessant zu wissen, ob der G8-Score auch für andere gynäkologische Tumorerkrankungen prognostisch relevant ist oder ob sich dort andere geriatrische Screening-Tools besser eignen würde. Möglicherweise würde bei einer prospektiven Studie auch ein Zusammenhang zum Gesamtüberleben hergestellt werden können. All diese Frage gilt es zukünftig beantworten zu können.

## 5 Zusammenfassung

Die Prognose älterer onkologischer Patientinnen ist im Vergleich zu jüngeren Patientinnen über alle Tumorentitäten deutlich schlechter. Als eine Ursache hierfür wird unter anderem auch die Untertherapie diskutiert. Die radikale chirurgische Versorgung des Ovariakarzinoms mit dem Ziel der postoperativen Tumorfreiheit stellen neben der stadienadaptiert korrekt indizierten und vollständig durchgeführten Systemtherapie die einzigen beiden beeinflussbaren prognostischen Faktoren dar. Um geeignete Patientinnen für die komplikationsträchtige operative Versorgung zu identifizieren, wurden in dieser Dissertationsschrift verschiedene Tools zur Abschätzung des globalen Gesundheitsstatus untersucht. Dabei konnte erstmals ein unabhängiger Einfluss des G8-Scores auf das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patientinnen mit Ovariakarzinom älter als 60 Jahren vor maximaler Zytoreduktion nachgewiesen werden.

In die hier vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden 116 Patientinnen eingeschlossen. Der Allgemeinstatus aller Studienteilnehmer wurde mit dem G8-Score, dem LEE, ECOG und CCI abgeschätzt. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte das Tumorstadium nach FIGO (HR 6,213; 95%-KI [1,913-20,177]; p-Wert 0,002), der postoperative Tumorrest (HR 2,074; 95%-KI [1,174-3,665]; p-Wert 0,012) und der G8-Score (HR:2,140; 95%-KI [1,169-3,916]; p=0,014) einen prognostischen Einfluss für das PFS. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten das Tumorstadium nach FIGO (HR: 10,205; 95%-KI [2,420-43,025]; p=0,002) und der G8-Score (HR: 2,009; 95%-KI [1,091-3,699]; p=0,025) als einzige Faktoren einen unabhängigen Einfluss auf das PFS. In der Kaplan-Meier Schätzung wiesen Patientinnen mit einem unauffälligen G8-Score ein signifikant verlängertes PFS (53,4 vs. 16,7 Monate, p= 0,001) auf. Weder in der Cox-Regressions-Analyse noch in der Kaplan-Meier-Schätzung war das kalendarische Alter, der LEE, ECOG oder der CCI mit dem PFS assoziiert. Für das Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf das FIGO-Stadium sowohl in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (HR:9,637; 95%-KI [2,327-39,922]; p=0,002) als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (HR: 9,477; 95%-KI [2,266-39,170]; p=0,002) ein signifikanter Zusammenhang. Für den postoperativ verbliebenem Tumorrest gilt dies nur in der univariaten Cox-Regressionsanalyse (HR:3,032; 95%-KI [1,700-5,410]; p<0,001). Es zeigt sich jedoch kein Zusammenhang für den G8-Score und das OS, weder in den univariaten (HR:1,488; 95%-KI [0,861-2,571]; p=0,154) noch in der

multivariaten Cox-Regressionsanalyse (HR:1,548; 95%-KI [0,872-2,746]; p=0,135). Lediglich das initiale Tumorstadium nach FIGO zeigte in der multivariaten Cox-Regression einen unabhängigen Einflussfaktor auf das OS (HR: 9,477; 95%-KI [2,266-39,170]; p=0,002). Mögliche Gründe hierfür können das retrospektive Studiendesign sein, die limitierte Studiengröße von 116 Patientinnen, die mangelnde Sensitivität des G8-Scores für Langzeitprognosen und der individuelle Verlauf des rezidierten OC sein. In einer Subgruppenanalyse des postoperativen Tumorrestes konnte gezeigt werden, dass unter den älteren Patientinnen mit postoperativen Tumorrest gemäß der Kaplan-Meier Schätzung der G8-Score die Patientinnen auch nicht unterscheiden kann. In der Gruppe der tumorfrei operierten Patientinnen weisen die G8 unauffälligen Patientinnen hinsichtlich des PFS [p-Wert=0,006] und des OS [p-Wert=0,009] einen statistisch signifikanten Vorteil auf.

Gemäß dem hier vorliegenden Daten könnte der G8-Score ein hilfreiches evidenzbasiertes Tool zur objektiven Einschätzung des Allgemeinzustand sein, um unter älteren Patientinnen diejenigen zu identifizieren, die einer maximalen Zytoreduktion zugeführt werden sollten. Besonders zu profitieren scheinen v.a. die Patientinnen mit unauffälligem G8-Score und komplett resezierten Ovarialkarzinom. Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung einer präoperativen geriatrischen Einschätzung zur Verbesserung der Therapieplanung und des Outcomes und bedürfen weiterer prospektiver Studien.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anic K, Birkert S, Schmidt MW, Linz VC, Heimes AS, Krajnak S, et al. G-8 Geriatric Screening Tool Independently Predicts Progression-Free Survival in Older Ovarian Cancer Patients Irrespective of Maximal Surgical Effort: Results of a Retrospective Cohort Study. *Gerontology*. 2022;68(10):1101-10.
2. Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Der Onkologe*. 2019;25(2):92-8.
3. Koch-Institut R, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland für 2019/2020 – Eierstöcke. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; 2023.
4. AWMF. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. 2022.
5. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Ovarialkarzinom, Version 6.0. PubMed. 2023.
6. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;89(10):2068-75.
7. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):20-31.
8. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *Jama*. 2009;302(3):298-305.
9. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
10. Ortman O. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. *Der Gynäkologe*. 2020;53(1):6-7.
11. V B, Gaitskell K, C H, K M, G R, R P, et al. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian C. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; 385:1835–42. *Lancet*. 2015;385.
12. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommos S, Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One*. 2017;12(10):e0186043.
13. Onkologie L. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 5.1 - September 2021.
14. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723.
15. Tworoger SS, Huang T. Obesity and Ovarian Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:155-76.
16. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):55-62.
17. Pignata S, Vermorken JB. Ovarian cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49(1):77-86.
18. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(9):1211-7.
19. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, Qi SF, Du P, Liu DW, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(12):1107-15.
20. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102(1):192-8.e3.
21. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
22. Hanna L, Adams M. Prevention of ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006;20(2):339-62.
23. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):937-44.

24. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*. 2004;291(22):2705-12.
25. Saha S, Robertson M. Meigs' and Pseudo-Meigs' syndrome. *Australas J Ultrasound Med*. 2012;15(1):29-31.
26. [cited 2022 05.09]. Available from: <https://siog.org/resources/resources-siog/comprehensive-geriatric-assessment/>.
27. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2005;236(1):85-94.
28. Droste A, Anic K, Hasenburg A. Laparoscopic Surgery for Ovarian Neoplasms - What is Possible, What is Useful? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(12):1368-77.
29. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
30. Ingham SL, Warwick J, Buchan IE, Sahin S, O'Hara C, Moran A, et al. Ovarian cancer among 8005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50:368 - 72.
31. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):433-43.
32. Erickson BK, Conner MG, Landen CN, Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):409-14.
33. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):471.e1-11.
34. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(1):29-38.
35. Belaisch J, Hommais-loufrani B. [Oral contraception and its beneficial gynecological effects]. *Fertil Contracept Sex*. 1988;16(3 Suppl):3-7.
36. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *The Lancet*. 1999;354(9190):1586-90.
37. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult Weight Gain and Adiposity-Related Cancers: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
38. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5):354-61.
39. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
40. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
41. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of Oncology*. 2016;27(11):1994-2004.
42. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(38):635-41.
43. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(13):982-7.
44. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):982-7.

45. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):5500-.
46. Benedetti Panici P, Giannini A, Fischetti M, Lecce F, Di Donato V. Lymphadenectomy in Ovarian Cancer: Is It Still Justified? *Curr Oncol Rep*. 2020;22(3):22.
47. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380(9):822-32.
48. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):615-9.
49. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):937-43.
50. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):77-85.
51. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):676.e1-7.
52. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):113-25.
53. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
54. Zaky A, Gabr A, Wadie D, Salem A, Mourad A, Atta H, et al. Feasibility of Upfront Debulking Surgery versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Therapy*. 2018;09:145-55.
55. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(2):142-6.
56. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96.
57. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
58. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
59. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.
60. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84.
61. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2416-28.
62. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol*. 2004;31(2):128-36.
63. Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern. *Cancer J*. 2005;11(6):437-41.
64. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.

65. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:3-14.
66. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, 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.* 2006;100(2):300-7.
67. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1006-16.
68. Meyer LA, He W, Sun CC, Zhao H, Wright AA, Suidan RS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in elderly women with ovarian cancer: Rates of use and effectiveness. *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):451-9.
69. AlHilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk-adjusted outcomes in elderly endometrial cancer patients: implications of the contrasting impact of age on progression-free and cause-specific survival. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):133-40.
70. Birkelbach O, Mörgeli R, Spies CD, Olbert M, Weiss B, Brauner M, et al. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines – a retrospective observational study. *BMC Anesthesiology.* 2019;19.
71. Hightower RD, Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. IV: Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer.* 1994;73(2):377-83.
72. Wright J, Doan T, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer.* 2008;98(7):1197-203.
73. Ahmed A, Deng W, Tew W, Bender D, Mannel RS, Littell RD, 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.* 2018;150(2):300-5.
74. Wozniak SE, Coleman J, Katlic MR. Optimal Preoperative Evaluation and Perioperative Care of the Geriatric Patient: A Surgeon's Perspective. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):481-9.
75. Gibson SJ, Fleming GF, Temkin SM, Chase DM. The Application and Outcome of Standard of Care Treatment in Elderly Women with Ovarian Cancer: A Literature Review over the Last 10 Years. *Front Oncol.* 2016;6:63.
76. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):901-8.
77. Hurst SA. Vulnerability in research and health care; describing the elephant in the room? *Bioethics.* 2008;22(4):191-202.
78. Clark B, Preto N. Exploring the concept of vulnerability in health care. *CMAJ.* 2018;190(11):E308-E9.
79. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
80. Birkelbach O, Morgeli R, Spies C, Olbert M, Weiss B, Brauner M, et al. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines - a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):204.
81. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease††These consensus statements were developed by the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and are published jointly in the *Annals of Oncology* and the *International Journal of Gynecological Cancer*. The two societies nominated participants who attended the consensus conference and co-authored the final manuscript. *Annals of Oncology.* 2019;30(5):672-705.
82. Fotopoulou C, Planchamp F, Aytulu T, Chiva L, Cina A, Ergönül Ö, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the peri-operative management of advanced ovarian cancer

- patients undergoing debulking surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021;31(9):1199-206.
83. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-603.
84. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients:: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;55(3):241-52.
85. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e437-44.
86. Hernandez Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):330-9.
87. Gilardi F, Capanna A, Ferraro M, Scarcella P, Marazzi MC, Palombi L, et al. Frailty screening and assessment tools: a review of characteristics and use in Public Health. *Ann Ig*. 2018;30(2):128-39.
88. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
89. Shi SM, McCarthy EP, Mitchell SL, Kim DH. Predicting Mortality and Adverse Outcomes: Comparing the Frailty Index to General Prognostic Indices. *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1516-22.
90. Moltó A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-131-4.
91. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci*. 2020;35(3):e16.
92. Kretschmer R, Trögner J, Schindlbeck M, Schmitz P. Postoperative multiprofessionelle Komplexbehandlung. *Der Orthopäde*. 2022;51(2):98-105.
93. multidimensionale geriatrische Assessment D. Rehabilitation in der Geriatrie. *Kompodium Physikalische Medizin und Rehabilitation: Diagnostische und therapeutische Konzepte*. 2016:45.
94. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(6):901-8.
95. Anic K, Varchola J, Schmidt MW, Schwab R, Linz VC, Schmidt M, et al. Influence of interdisciplinary frailty screening on perioperative complication rates in elderly ovarian cancer patients: results of a retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(6):1929-40.
96. McDonald SR, Heflin MT, Whitson HE, Dalton TO, Lidsky ME, Liu P, et al. Association of Integrated Care Coordination With Postsurgical Outcomes in High-Risk Older Adults: The Perioperative Optimization of Senior Health (POSH) Initiative. *JAMA Surg*. 2018;153(5):454-62.
97. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(6):676.e1-e7.
98. Aletti GD DS, Podratz KC, Cliby WA. . Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;197(6):676.e1-676.e7. .
99. Aletti GD, Podratz KC, Moriarty JP, Cliby WA, Long KH. Aggressive and complex surgery for advanced ovarian cancer: an economic analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):16-21.
100. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
101. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116-22.
102. Wedding U. Geriatrische Onkologie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019;52(1):75-86.

103. Rassam Y, Schindler A, Willschrei P, Horstmann M. Der G8-Fragebogen als geriatrisches Screening-Tool in der Uroonkologie. *Aktuelle Urologie*. 2020;51(01):36-41.
104. Anic K, Altehoefer C, Krajinak S, Schmidt MW, Schwab R, Linz VC, et al. The preoperative G8 geriatric screening tool independently predicts survival in older patients with endometrial cancer: results of a retrospective single-institution cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(2):851-63.
105. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35.
106. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *Jama*. 2006;295(7):801-8.
107. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and Validation of a Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2006;295(7):801-8.
108. Abouleish AE, Leib ML, Cohen NH. ASA Provides Examples to Each ASA Physical Status Class. *ASA Newsletter*. 2015;79(6):38-49.
109. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *Journal of Oncology*. 2016;2016:6186543.
110. Yates JW, Chalmer B, McKeegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45(8):2220-4.
111. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, 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*. 2002;20(2):494-502.
112. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;80(6):609-16.
113. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):974-9; discussion 9-80.
114. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559-64.
115. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. 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*. 2007;106(1):69-74.
116. Scheepers ERM, van der Molen LF, van den Bos F, Burgmans JP, van Huis-Tanja LH, Hamaker ME. The G8 frailty screening tool and the decision-making process in older breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(1):e13357.
117. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.
118. Kirkhus L, Šaltytė Benth J, Rostoft S, Grønberg BH, Hjermsstad MJ, Selbæk G, et al. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer*. 2017;117(4):470-7.
119. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1824-31.
120. Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci*. 2012;344(5):395-8.
121. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):156-63.
122. Kenis C, Decoster L, Puyvelde KV, Grève JD, Conings G, Milisen K, et al. Performance of Two Geriatric Screening Tools in Older Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(1):19-26.

123. Bruijnen CP, Heijmer A, van Harten-Krouwel DG, van den Bos F, de Bree R, Witteveen PO, et al. Validation of the G8 screening tool in older patients with cancer considered for surgical treatment. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(5):793-8.
124. Bessems SAM, Konsten JLM, Vogelaar JFJ, Csepán-Magyar R, Maas H, van de Wouw YAJ, et al. Frailty screening by Geriatric-8 and 4-meter gait speed test is feasible and predicts postoperative complications in elderly colorectal cancer patients. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(4):592-8.
125. Nadaraja S, Matzen LE, Jørgensen TL, Dysager L, Knudsen A, Jeppesen SS, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(3):488-95.
126. Driver JA, Viswanathan AN. Frailty measure is more predictive of outcomes after curative therapy for endometrial cancer than traditional risk factors in women 60 and older. *Gynecol Oncol*. 2017;145(3):526-30.
127. Kumar A, Langstraat CL, DeJong SR, McGree ME, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, et al. Functional not chronologic age: Frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):104-9.
128. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300.
129. Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. Usefulness of Charlson Comorbidity Index to Predict Early Mortality and Overall Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(12):804-12.e8.
130. Köstek O, Bozkaya Y, Hacıoğlu MB, Yıldırım Özdemir N, Yılmaz E, Demircan NC, et al. Is the Charlson Comorbidity Index a Prognostic Indicator for Toxicity and Mortality in Elderly Patients with Locally Advanced Rectal Cancer? *Arch Iran Med*. 2019;22(5):236-41.
131. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179694.
132. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366-71.
133. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, Hsieh TT, Bean JF, Soiffer RJ, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2019;134(4):374-82.
134. Seghers PAL, Alibhai SMH, Battisti NML, Kanesvaran R, Extermann M, O'Donovan A, et al. Geriatric assessment for older people with cancer: policy recommendations. *Glob Health Res Policy*. 2023;8(1):37.
135. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):5-9.
136. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):613-21.
137. Patil S, Cornett EM, Jesunathadas J, Belani K, Fox CJ, Kaye AD, et al. Implementing enhanced recovery pathways to improve surgical outcomes. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2019;35(Suppl 1):S24-S8.
138. Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, Ten Cate DWG, Regis M, Awasthi R, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023;158(6):572-81.
139. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
140. Op het Veld LPM, van Rossum E, Kempen GIJM, de Vet HCW, Hajema K, Beurskens AJHM. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. *BMC Geriatrics*. 2015;15(1):77.
141. Benzinger P, Eidam A, Bauer JM. [Clinical significance and assessment of frailty]. 2021:1-9.

142. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001;56(3):M146-M57.