

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

Interdisziplinäre Fragilitäts-Bewertungsinstrumente und deren prädiktiver Voraussagewert
auf das perioperative Outcome betagter Patientinnen mit Endometriumkarzinom

-
Eine explorative hypothesengenerierende retrospektive Kohortenstudie

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

Vorgelegt von

Friedrich Julius Flohr
aus Hildesheim

Mainz, 2025

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

Tag der Promotion: 17. Dezember 2025

Nachnutzungslizenz: CC-BY-SA-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung des Begriffs „Fragilität“ (engl. frailty)	2
1.1.1 Fragilitätsmessung	2
1.2 Das Endometriumkarzinom	5
1.2.1 Einteilung	5
1.2.2 Diagnostik	8
1.2.3 Therapie	9
1.2.4 Prognose	10
1.3 Postoperative Komplikationen	11
1.4 Transfusionsbedarf bei gynäko-onkologischen Operationen	12
1.5 Intensivstationsaufenthalt	13
1.6 Der Body-Mass-Index	14
1.7 Raucherstatus	16
1.8 Polypharmazie	17
1.9 Ziel der Dissertation	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Patientinnenkollektiv	19
2.2 Fragilitätsbestimmung	20
2.2.1 Der G8-geriatrische Screening-Fragebogen	20
2.2.2 Der Charlson Comorbidity Index	23
2.2.3 Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	25
2.2.4 Der Lee-Index	26
2.2.5 Das American Society of Anaesthesiologists Physical Status System	28
2.3 Gesondert betrachtete Merkmale	32
2.4 Datenerhebung	33
2.5 Statistische Analyse	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Patientinnencharakteristika	35
3.2 Charakteristika der Therapie	41
3.3 Komplikationsraten	43
4 Diskussion	46
4.1 Ergebnisse im Vergleich	46
4.2 Fragilitätsbewertungsinstrumente	48
4.2.1 Bedeutung für das Vorgehen im klinischen Alltag	50
4.3 Studiendesign	51
4.4 Besonderheiten des Tumor-/Patientinnenkollektivs	52
4.5 Ausblick	53

5	Zusammenfassung.....	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Danksagung.....	64
8	Tabellarischer Lebenslauf	65

Abkürzungsverzeichnis

AGAST	Arbeitsgruppe Geriatisches Assessment
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status System
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bds	beidseits
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
cGA	comprehensive geriatric assessment
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
d. h.	das heißt
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	krankheitsspezifisches Überleben
EC	Endometriumkarzinom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
G8-Score	Der G8-geriatische Screening-Fragebogen
ggf.	gegebenenfalls
GISTIC	Genomic Identification of Significant Targets in Cancer
HR	Hazard Ratio
ICD-10	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQR	Interquartilsabstände
LAVH	laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
miRNA	Micro-Ribonukleinsäure
MMR	Mismatch-Repair
MNA	mini nutritional assessment
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
NCHS	National Center for Health Statistics
NSMP	no specific molecular profile
NSQIP	Veteran Affairs National Surgical Quality Improvement Program
OS	Gesamtüberleben
PCO	Polyzystisches Ovar
PFS	Progressionsfreies Überleben
POLE	Polymerase-ε
PRO	patient reported outcomes
ProMise	Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer
RNA	Ribonukleinsäure
RPPA	Reverse-Phase-Protein-Array
SCNAs	Somatic Copy Number Alterations
SD	Standardabweichung
SIOG	International Society of Geriatric Oncology
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor Nodus Metastase

TP53TP53-Tumorsuppressor-Gen
TRALI.....transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
TVUStransvaginale Ultraschalluntersuchung
UICC Union internationale contre le cancer
v. a. vor allem
VES-13..... vulnerable elders survey
WHO Weltgesundheitsorganisation
z. B.....zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ebenen der Gesundheit	4
Abbildung 2: Consort-Diagramm	35
Abbildung 3: Balkendiagramm Komplikationen	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Endometriumkarzinomtypen im dualistischen System	6
Tabelle 2: Body-Mass-Index-Einteilung für nicht-asiatische Erwachsene	15
Tabelle 3: Der G8-geriatrische Screening Fragebogen (G8-Score).....	22
Tabelle 4: Der Charlson Comorbidity Index (CCI)	24
Tabelle 5: ECOG PS und Karnofsky Index.....	26
Tabelle 6: Items des Lee-Index und des Schonberg prognostic Index.....	28
Tabelle 7: Einteilung nach ASA PS	30
Tabelle 8: Fragilitätsbestimmung.....	31
Tabelle 9: Tumorcharakteristika.....	37
Tabelle 10: Patientinnencharakteristika.....	38
Tabelle 11: Studienpopulation nach Body-Mass-Index-Einteilung für nicht-asiatische Erwachsene.....	40
Tabelle 12: Charakteristika der Therapie	41
Tabelle 13: Charakteristika der Therapie in Zusammenhang mit Fragilitätsstatus	45

1 Einleitung

Im Folgenden werden für Patient:innen zur Wahrung der wissenschaftlichen Präzision die sich hier auf das genetisch-biologische Geschlecht beziehenden weiblichen (Patientin bzw. Patientinnen) und männlichen (Patient bzw. Patienten) Sprachformen verwendet.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird für alle anderen Personen das generische Femininum verwendet, wobei alle betreffenden Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

1.1 Bedeutung des Begriffs „Fragilität“ (engl. frailty)

Eine allgemeingültige Definition des Begriffs „Fragilität“ existiert in der aktuellen Literatur nicht (1-3), vielmehr ist der wissenschaftliche Diskurs bei der Betrachtung älterer Krebspatientinnen (≥ 65 Jahren) geprägt von den Begriffen der Gebrechlichkeit und der Verletzlichkeit (2, 4). Unter *Gebrechlichkeit* („frailty“ oder „fragility“) kann nach Rockwood und Kolleginnen und Pilotto und Kolleginnen die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit bezogen auf alltägliche Basisaktivitäten, einhergehend mit dem progredienten körperlichen Verfall sowie einer geringeren Widerstandsfähigkeit verstanden werden (5, 6). *Verletzlichkeit* („vulnerability“) wird in der wissenschaftlichen Literatur laut Ferreira und Kolleginnen häufig als Vorhandensein eines oder ggf. Anhäufung mehrerer Risikofaktoren definiert, die zu Gesundheitsproblemen führen können (7). Verschiedene Autorinnen kategorisieren die Vulnerabilität hingegen als Bestandteil des Fragilitätsbegriffs (1, 4, 8, 9).

Zu den Bestandteilen von Fragilität werden nach Fried und Kolleginnen neben Behinderung und Sarkopenie auch etwaige Komorbiditäten gezählt (10). Jedoch wird die singuläre Betrachtung dieser Einzelkomponenten dem multidimensionalen Fragilitätsbegriff nicht vollumfänglich gerecht (10). Somit handelt es sich vielmehr um ein übergeordnetes Gesamtkonzept. Dabei definiert die Arbeitsgruppe nicht nur die Fragilität, sobald drei oder mehr der folgenden fünf messbaren Faktoren - Gewichtsverlust, Schwäche, selbstdefinierte Erschöpfung, Langsamkeit und reduzierte Aktivität - vorliegen, sondern grenzt diese so auch von der Multimorbidität und Behinderung („disability“) im Einzelnen ab. Damit entwickelte sie eine erste Annäherung zur Operationalisierung des Fragilitätsbegriffs mit einer Methodik, um Fragilität im Klinikalltag simpel und reproduzierbar bestimmen zu können (10). Die individuelle Fragilität einer Person ist dabei nicht immer konstant, sondern eine dynamische Eigenschaft, basierend auf den altersbedingten reduzierten physiologischen Reserven und der verminderten Widerstandskraft des Organismus (1). Sie kann also im zeitlichen Verlauf zu- oder abnehmen (9). Trotz der fortschreitenden Entwicklung hinsichtlich Erfassung von patient reported outcomes (PRO) vorzugsweise in der Onkologie, gibt es bisher keinen einheitlichen Standard, um Fragilität allgemeingültig diagnostizierbar zu machen (8).

1.1.1 Fragilitätsmessung

Die beiden bisher am besten erforschten Werkzeuge zur Bestimmung der Fragilität im Gesamtkollektiv der betagteren Menschen sind der Frailty Phenotype nach Fried und Kolleginnen und ein deficit based Frailty Index basierend auf der Forschung Mitnitskis und Rockwoods (1, 5, 10, 11). Im Kontext der gynäkologischen Onkologie hebt die AWMF-Leitlinie zum Endometriumkarzinom (EC) den G8-Score (der G8-geriatrische Screening-Fragebogen), den VES-13 (vulnerable elder survey) und den Groningen Frailty Indicator als besonders gut

untersucht hervor (12). Außerdem wird in der aktuellen AGO-Leitlinie der Kommission Mamma die systematische Schätzung der Lebenserwartung nach Lee für alle Mammakarzinom-Patientinnen empfohlen (13). Im klinischen Alltag existieren hingegen eine Vielzahl unterschiedlicher Screeninginstrumente, wobei kein etablierter Standard, der zur Vereinheitlichung und Reproduzierbarkeit beitragen würde, vorherrscht. (3, 14). Die in dieser Untersuchung verwendeten Screeninginstrumente werden im Material und Methoden Teil unter 2.2 vorgestellt.

Weitestgehend etabliert hat sich nicht zuletzt aufgrund der Ressourcen- und Personalknappheit ein zweistufiges Fragilitäts-Erfassungssystem, bestehend aus einem ersten unselektionierten Fragilitätsscreening, welchem bei Auffälligkeiten ein ausführlicheres geriatrisches Assessment (cGA = *comprehensive geriatric assessment*, dt. *umfassendes geriatrisches Assessment*) folgt (12, 15-17). Hierbei handelt es sich um einen multidimensionalen Untersuchungsprozess, der verschiedenste Ebenen des allgemeinen Gesundheitszustandes erfasst (neben Komorbiditäten und Polypharmazie auch kognitive, soziale, funktionelle, psychische und ernährungsbezogene Faktoren) und der holistischen Gesamteinschätzung des Gesundheitszustandes dient (siehe Abbildung 1) (12, 15, 18). Dafür werden die ausführlicheren körperlichen Untersuchungen durch apparative Diagnostik und Bildgebungstechniken, sowie durch Laboruntersuchungen ergänzt (19). Dadurch können unbehandelte Erkrankungen und geriatrische Einschränkungen erkannt und gegebenenfalls therapeutisch und/oder supportiv adressiert werden (12, 15). Auch können bei onkologischen Patientinnen wichtige Informationen in Bezug auf die Durchführbarkeit therapeutischer Maßnahmen und damit die onkologische Prognose im Gesamtkontext abgeschätzt werden (15). In der jährlich aktualisierten AWMF-Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2, Living Guideline“ wird das cGA nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Geriatrisches Assessment (AGAST) in drei Stufen eingeteilt. Stufe 1 betrifft Maßnahmen zur Identifikation geriatrischer Patientinnen. In Stufe 2 folgt die Identifikation therapie relevant betroffener Gebiete und die Beschreibung der entsprechenden Einschränkungen. In Stufe 3 werden tiefergehende einschränkungsbezogene Untersuchungen durchgeführt (20, 21). In der neuen S3-Leitlinie für umfassendes geriatrisches Assessment bei hospitalisierten Patientinnen wird für das cGA eine Dauer von mindestens fünfzehn Minuten empfohlen (22).

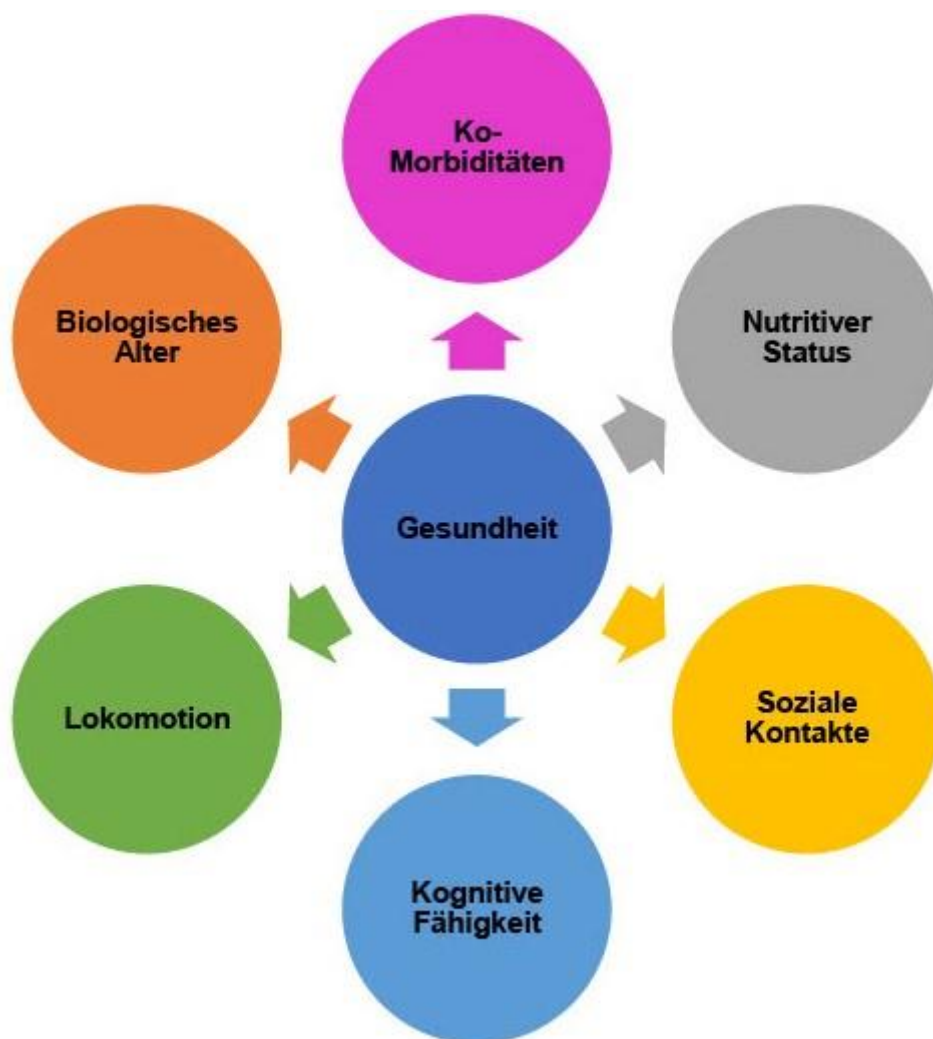


Abbildung 1: Ebenen der Gesundheit

Darstellung der unterschiedlichen Dimensionen, welche der Begriff Gesundheit umfasst

Modifiziert nach: Quelle (23)

1.2 Das Endometriumkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Endometriumkarzinom (EC) stellt das häufigste Malignom der inneren weiblichen Genitale in den Industrienationen dar (24, 25). In der übrigen Welt folgt dieses dem Zervixkarzinom (25). Jedes Jahr erkranken etwa 10.800 Frauen in Deutschland neu (25,9 pro 100.000 Personen) und etwa 2.650 sterben aufgrund des Vorhandenseins eines EC (6,3 pro 100.000 Personen). Die Inzidenz nimmt bis zum 70. Lebensjahr stetig zu und fällt ab dem 85. Lebensjahr ab. Insgesamt beträgt das Lebenszeitrisiko einer Frau in Deutschland an einem EC zu erkranken bei 1,9 % (24, 26).

1.2.1 Einteilung

Historisch gesehen wurde das EC seit Einführung des dualistischen Konzeptes durch Bokhman 1983 in zwei Typen untergliedert: Typ I und Typ II Endometriumkarzinome (27). Die beiden Klassen unterscheiden sich hinsichtlich des histologischen Subtyps sowie klinischen Habitus der Betroffenen in ihrer Häufigkeit des Auftretens, der Hormonabhängigkeit und der Behandlungsstrategien (siehe Tabelle 1) (25, 27).

Tabelle 1: Übersicht der Endometriumkarzinomtypen im dualistischen System

	Typ I	Typ II
Histologie	meist endometrioide Adenokarzinome	heterogene Gruppe
Häufigkeit	ca. 80 %	ca. 20 %
Hormonsensibilität	ja	kaum
Invasionstiefe	häufig niedrig	häufig bereits tief
Zelldifferenzierungsgrad	meist hoch	meist niedrig
Risikofaktoren	Östrogen hoher BMI	Alter niedriger BMI dunklere Hautfarbe
Prognose	günstig	ungünstig

Modifiziert nach: Quelle (28)

Typ I Karzinome machen mit etwa 80 % den Großteil der Endometriumkarzinome aus und sind meist hormonabhängige Adenokarzinome, sogenannte endometrioide Karzinome (24, 25, 29). Dabei ist die myometrane Infiltrationstiefe typischerweise niedriger, der histologische Grad der Differenzierung höher (Grading G1/G2) und die Prognose der Patientinnen über alle Stadien hinweg besser als bei Typ II Karzinomen (25, 30). Die Entstehung von Typ I Karzinomen wird hauptsächlich durch ein Übermaß an Östrogen mit einem konsekutiven Progesteronmangel begünstigt (24, 31-35). Somit gehören endogene und exogene Östrogenquellen zu den Hauptrisikofaktoren für ein Typ I Karzinom. Dazu gehört die orale Einnahme von Östrogenen ohne gleichzeitig protektiv ausgleichende Progesteronsubstitution (z. B. im Rahmen der hormonellen Verhütung). Auch eine Adipositas begünstigt die Entstehung etwaiger Typ I Karzinome, da Adipozyten einen Einfluss auf den Hormonstoffwechsel ausüben (24, 36, 37). Außerdem zählen die chronische prämenopausale Anovulation beispielsweise im Rahmen eines PCO-Syndroms, ein Diabetes mellitus (DM), verschiedene östrogenproduzierende Tumoren (z. B. die Granulosa-Zell-Tumoren), eine frühe Menarche oder späte Menopause und die physiologisch altersbedingt abnehmende Progesteronproduktion zu den etablierten Risikofaktoren (12, 24, 36).

Typ II Karzinome sind eine heterogene Gruppe insgesamt aggressiverer Tumoren. Dazu gehören das niedrig-differenzierte endometrioide Karzinom (G3), das seröse, das klarzellige, das muzinöse und das mesonephrische EC, das Plattenepithelkarzinom und das Transitionalzellkarzinom des Endometriums sowie das undifferenzierte Karzinom (25, 29). Die Pathogenese unterscheidet sich deutlich von den zuvor beschriebenen Entstehungsmechanismen der Typ I Karzinome. Hierbei spielt der Östrogeneinfluss nur eine untergeordnete Rolle, wohingegen ein höheres Alter, ein dunklerer Hauttyp und ein niedrigerer BMI als Risikofaktoren identifiziert sind (24, 36).

2013 wurden im Rahmen des The Cancer Genome Atlas (TCGA) drei molekulare Subtypen des Endometriumkarzinoms definiert und die verbliebenen Fälle einem vierten Subtyp

zugeordnet (38). Mutationen in der DNA-Polymerase-E-Domäne (POLE, Exone 9–14) werden dem ultramutierten Subtyp zugeordnet. Mismatch-Repair-defiziente Karzinome (MMR) werden dem hypermutierten Subtyp zugeordnet. Malignome mit Alterationen im *TP53* werden dem „copy-number high“-Subtyp zugeordnet (38). Die übrigen Fälle werden als p53 Wildtyp dem „copy-number low“-Subtyp zugeordnet (38).

Dafür wurden die Tumorgewebeprobe von 373 Patientinnen mit Endometriumkarzinom gewonnen. Bei den Karzinomen handelte es sich sowohl um endometrioides Karzinome als auch um seröse Karzinome. DNA und RNA wurden isoliert und es erfolgte die Testung von Somatic Copy Number Alterations (SCNAs) in 363 Proben mit Microarrays. Zur Identifizierung wiederkehrender Ereignisse wurden GISTIC-Analysen durchgeführt. Die Exome von 248 Tumoren wurden sequenziert. Bei 107 Tumoren wurde eine Low-Pass-Ganzgenomsequenzierung durchgeführt. Schließlich wurde zur Analyse der mRNA-, miRNA-, RPPA- und Methylierungsdaten ein Konsens-Clustering durchgeführt. Nach Datenanalysen ergaben sich die genannten Subtypen (38).

2015 wurden diese vier molekularen Subtypen in der ProMise-Klassifikation immunhistochemisch von Talhouk und Kolleginnen reproduziert (39). Sie stützt auf der Grundlage einer molekularen Subgruppeneinteilung die diagnostische Einteilung und davon abgeleitet die Therapieentscheidung (28, 30, 39-41). Analog zu den genomischen Subtypen des TCGA werden POLE-Typ (ultramutierter Subtyp), MMR defizient, P53 abnormal (copy-number-high-Subtyp) und der no specific molecular profile Typ (NSMP) unterschieden (39, 40, 42). Die Klassifikation basiert auf der Analyse des Tumor-Zell-Genoms von 373 Endometriumkarzinomen, bei der ProMisE ein signifikant prognostischer Marker für das progressionsfreie Überleben (PFS) (Likelihood-Quotienten-Test, $p=0.001$) und das krankheitsspezifische Überleben (DSS) (Likelihood-Quotienten-Test, $p=0.03$) war (38, 40). Seitdem wurden an einer Vielzahl von Kollektiven die TCGA und ProMisE-Klassifikation hinsichtlich relevanter klinischer, diagnostischer und therapeutischer Fragestellungen untersucht, um so die einzelnen Subtypen weiter zu differenzieren und diese schlussendlich 2022 in die AWMF-Leitlinie „Endometriumkarzinom“ aufgenommen (26, 30).

Der POLE-Typ hat fast immer eine endometrioides Histologie, meist ein niedriges Tumorstadium und eine sehr gute Prognose. Er betrifft häufig jüngere Frauen (12, 28, 40, 42). MMR-defizient betrifft alle Altersgruppen und ist in 10 % der Fälle mit dem Lynch-Syndrom assoziiert. Die Prognose ist gut (12, 40, 42). Der NSMP-Typ ist mit Übergewicht, Hyperöstrogenismus und erhöhter Progesteronrezeptorexpression assoziiert. Es handelt sich beim NSMP um eine Ausschlussdiagnose. Die Prognose ist in der Regel gut (12, 28, 38, 40, 42).

P53 abnormal sind häufig seröse Karzinome mit hoher Metastasierungsrate, starker Zell-Zyklus-Deregulation und schlechter Prognose (12, 28, 38, 40, 42).

Bei Patientinnen mit frühem Stadium POLE-Typ-EC wird empfohlen, sie als Patientinnen mit geringem Risiko zu behandeln. In den FIGO-Stadien I und II kann auf eine adjuvante Strahlentherapie und/oder Chemotherapie verzichtet werden. EC vom Typ P53 abnormal sollten mit Ausnahme des Stadiums IA als EC mit hohem Risiko gelten und eine erweiterte adjuvante Behandlung erhalten. Bei den MMR-defizienten und NSMP-Typen werden andere Merkmale wie Lymphgefäßeinbruch und Grading herangezogen, um über das Risiko und die Notwendigkeit einer Behandlung zu entscheiden (12, 42).

Die Stadieneinteilung erfolgt intraoperativ sowohl nach aktueller FIGO-Klassifikation als auch nach TNM-Klassifikation der UICC in der 8. Edition (43-46). Seit Oktober 2023 gibt es eine neue FIGO-Klassifikation (47). Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden nach der Version aus dem Jahr 2009 klassifiziert (43).

Die niedrigeren Kosten und die bessere Verfügbarkeit bei vergleichbarer Reproduzierbarkeit sind die Vorteile der ProMisE-Klassifikation im Vergleich zum Vorgehen nach TCGA. Die Vorteile im Vergleich zum dualistischen Konzept nach Bokhman sind die genauere Allokation der Patientinnen, die bessere Reproduzierbarkeit, die niedrigere Interobservariabilität und eine höhere prognostische Schärfe der einzelnen Subgruppen (28, 42). Beispielsweise wurde hinsichtlich des histologischen Subtyps eine fehlende Übereinstimmung in 30,4 % der Fälle in einer Studie mit 56 verschiedenen Tumorpräparaten durch Gilks und Kolleginnen beschrieben (48). Das Grading am Abradat im Vergleich zum endgültigen histologischen Befund ist ebenso wenig stabil (49).

1.2.2 Diagnostik

Meistens liegt der Endometriumkarzinom-Diagnose eine atypische vaginale Blutung zugrunde. Außerdem können EC aufgrund auffälliger histopathologischer Ergebnisse im Rahmen einer Zervixkarzinom-Screening-Untersuchung als Zufallsbefund in der Bildgebungsuntersuchung oder nach einer Hysterektomie oder andersartiger abdomino-pelviner Operation klinisch auffällig werden (50).

Bei der ersten körperlichen Untersuchung sind meistens außer einer perimenopausalen Blutungsstörung keine weiteren wegweisenden Prodromalsymptome festzustellen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann der Uterus vergrößert und aufgrund des organüberschreitenden und infiltrativen Krebswachstums auch unverschieblich in der vaginalen Tastuntersuchung imponieren. Außer einer eventuell auftretenden chronischen Tumoranämie aufgrund rezidivierender uteriner Blutungen existiert weder ein spezifischer

Tumormarker noch gibt es weitere laborchemische Auffälligkeiten. In der transvaginalen Ultraschalluntersuchung (TVUS) erhöht sich die Krebswahrscheinlichkeit postmenopausaler Frauen mit zunehmender Endometriumsdicke (Cut-off: ≥ 5 mm in der Menopause). Bei prämenopausalen Frauen konnte diese Korrelation hingegen nicht nachgewiesen werden (50).

Wenn noch nicht vorhanden, ist eine histologische Probengewinnung der wichtigste Schritt, um ein Endometriumkarzinom definitiv zu diagnostizieren und anhand der molekularen Subtypisierung die therapeutischen Implikationen der differenzierten Risikostratifizierung abzuleiten. Die Materialgewinnung kann beispielsweise per Endometriumbiopsie, Kürettage oder im Rahmen einer Hysteroskopie erfolgen (12, 50).

Ein allgemeines Screening zur Früherkennung der Endometriumkarzinome wird in Deutschland derzeit aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen (12, 50).

1.2.3 Therapie

Die standardmäßige Therapie des kurativ zu behandelnden lokal begrenzten Endometriumkarzinoms besteht aus einer operativen Tumorentfernung im Rahmen einer Staging-Operation mit ggf. adjuvanter zytostatischer Therapie bzw. einer postoperativen Strahlentherapie. Neben einer totalen extrafaszialen Hysterektomie mit bilateraler Salpingoophorektomie (12, 25) wird eine pelvine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt. Je nach zugrundeliegendem Tumorstadium bei Erstdiagnose und individuellem Risikoprofil sind auch radikalere (z. B. maximale Zytoreduktion bei intraabdominalen Metastasen bzw. systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie) und weniger radikale (z. B. Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung) Operationstechniken indiziert (12, 25).

Der therapeutische Nutzen der Lymphadenektomie ist dabei unklar (12, 25). Etwa 15 % aller Patientinnen über alle Stadien sind zwar von Lymphknotenmetastasen betroffen, allerdings scheinen sowohl eine standardmäßige systematische Lymphadenektomie als auch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie keinen prognostischen Vorteil zu ergeben und teilweise sogar mit einer erhöhten Morbidität einherzugehen (12, 51). Derzeit wird die chirurgisch-pathologische Determinierung des Lymphknotenstatus als diagnostische Maßnahme verstanden, die eine präzisere Festlegung der adjuvanten Therapie ermöglicht. Deshalb empfiehlt die aktuelle AWMF-Leitlinie beim Endometriumkarzinom im Frühstadium keine standardmäßige Entfernung makroskopisch unauffälliger Lymphknoten (12). Bulky nodes sollen hingegen stadienunabhängig immer entfernt werden (12).

Der operative Zugangsweg kann minimal-invasiv mittels Laparoskopie oder roboter-gestützten Verfahrens oder mittels offen-chirurgischer Längslaparotomie gewählt werden (12, 25). Eine Kombination (z. B. als LAVH) oder eine Konversion sind teilweise möglich (12, 25).

Je nach Stadium und Risikoprofil kann der Operation eine adjuvante platin- und taxanbasierte Chemotherapie angeschlossen werden (z. B. bei lokal fortgeschrittenem oder organüberschreitendem Tumorwachstum > FIGO-Stadium II) (12, 25). Ebenfalls abhängig von der Tumorbiologie und dem Stadium kann eine postoperative vaginale Brachytherapie bzw. perkutane externe Feld-Bestrahlung indiziert sein (12, 25). Auch eine primäre perkutane Strahlentherapie (z. B. bei internistischer Inoperabilität bzw. bei Metastasierung) ist denkbar (12).

In der Nachsorge erfolgen laut der gültigen Leitlinie in den ersten fünf Jahren regelmäßige Konsultationen bei der behandelnden Gynäkologin mit Anamnese, Untersuchung sowie vaginaler Sonographie ohne standardmäßige weiterführende bildgebende Verfahren (12).

1.2.4 Prognose

Die Prognose hängt wie oben ausgeführt von der Tumorbiologie ab. Das zugrundeliegende Stadium bei Erstdiagnose bestimmt diese ebenso (12, 25). Im UICC Stadium I beträgt die relative 5 Jahres-Überlebensrate 92 %, im Stadium IV nur 22 % (24). Insgesamt ist die Prognose bei Endometriumkarzinomen, vor allem in niedrigen Stadien, relativ gut (relative Überlebensrate UICC Stadium I: 92 %, Stadium II: 72 %) (12, 24). Der molekulare POLE-Subtyp hat eine sehr gute Prognose. MMR-defizient und NSMP haben eine gute Prognose. Die Prognose der p53 abnormalen EC ist hingegen schlecht (12). Über alle Stadien und histologischen Subtypen hinweg beträgt die absolute Fünf-Jahres-Überlebensrate in Deutschland 69 % (24).

1.3 Postoperative Komplikationen

Mit allen Operationen geht das Risiko von perioperativen Komplikationen einher (52). Das Ausmaß des Risikos hängt mit der Art und Umfang bzw. des Schwierigkeitsgrads der durchgeführten Operation und den individuellen Patientinneneigenschaften und -ressourcen zusammen (53). Wie häufig Komplikationen auftreten, wie schnell sie diagnostiziert werden und welche Folgen sie haben, kann durch ein gutes Komplikationsmanagement positiv beeinflusst werden (52, 54, 55).

Präoperativ können Risiken durch die Behandlerinnen bereits bei der Indikationsstellung, während der Patientinnenvorbereitung und Operationsplanung reduziert werden. Auch die Patientinnen sollten durch eine differenzierte Aufklärung auf mögliche operationsspezifische Komplikationen vorbereitet werden. Eine präoperative Anpassung der Ernährung, beispielsweise im Sinne eines Carbo-Loads bzw. der Verbesserung der Mobilität durch präoperative Physiotherapie gehören zu solchen beeinflussbaren Faktoren und sind ein fester Bestandteil der Enhanced Recovery After Surgery-Protokolle (52, 56, 57). Postoperativ sind das rechtzeitige Erkennen und die fachgerechte Behandlung etwaiger Komplikationen entscheidend (52). Eine möglichst frühzeitige Entlassung der Patientin aus dem Krankenhaus sollte angestrebt werden, da mit längerem Klinikaufenthalt besonders bei älteren Menschen das Risiko für Sarkopenie, Infektionen und weitere Beeinträchtigungen zunimmt (52, 58-62).

Zu den allgemeinen Komplikationen, die auch bei Operationen des Endometriumkarzinoms zu beachten sind, gehören ohne Anspruch auf Vollständigkeit: (Nach-) Blutungen, (Wund-) Infektionen, Organverletzungen insbesondere an den Ureteren bds. und der Harnblase, (Thrombo-) Embolien und pulmologische Komplikationen (z. B. ein postoperativer Pleuraerguss oder eine postoperative Pneumonie) (52-55, 63, 64). In dieser Untersuchung wurden Komplikationen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus sowie im 30-Tages-Follow-up erfasst. Ebenfalls wurden die während des Krankenhausaufenthaltes erforderlich gewordenen operativen Revisionen erfasst.

1.4 Transfusionsbedarf bei gynäko-onkologischen Operationen

Allogene Erythrozytentransfusionen sind trotz vieler Verbesserungen hinsichtlich der Operationsverfahren und des allgemeinen perioperativen Blutungsmanagements seit vielen Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil in der onkologischen Chirurgie (65-67). Dabei spielt die präoperative Tumoranämie bei vielen gynäko-onkologischen Patientinnen v. a. mit Ovarial- und Endometriumkarzinomen eine nicht zu vernachlässigende prognostische Rolle (14, 68).

Bei der Behandlung einer akuten Anämie unterschiedlicher Ursachen sieht die Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer von 2020 bei stationären und normovolämen Patientinnen eine absolute Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unter einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl (69). Bei einem Blut-Hämoglobinwert zwischen 7 und 10 g/dl wird die Indikation zur Transfusion von zusätzlichen Risikofaktoren und der individuellen Kompensationsfähigkeit der Betroffenen abhängig gemacht. Bei massiven aktiven Blutungen und im hämorrhagischen Schock wird die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch von der Hämodynamik und von dem noch zu erwartenden Blutverlust hergeleitet (69).

Neben den kurzfristigen Risiken, wie allergischen Reaktionen, Antikörperbildung, Hypervolämie oder der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI), welche durch die Transfusionen von Fremdblutbestandteilen hervorgerufen werden können, wird ein davon unabhängiger negativer Einfluss von Erythrozytentransfusionen auf das Outcome onkologischer Patientinnen kontrovers diskutiert (14, 67-71). Mögliche Ursachen sind unter anderem eine transfusionsassoziierte Immunmodulation, ein tumorfördernder Einfluss von in den Blutprodukten enthaltenen extrazellulären Vesikeln auf die Mikroumgebung des Tumors und toxische Effekte der Transfusion, zum Beispiel durch in Poly-Vinyl-Chlorid-Beuteln enthaltene Weichmacher (67, 68). Aufgrund dessen wurde in unserer Studie auch die Transfusionsindikation in die Betrachtung des Komplikationsmanagements mit einbezogen.

1.5 Intensivstationsaufenthalt

Eine wichtige Rolle bei der Verringerung der operationsassoziierten Mortalität spielt die moderne postoperative intensivmedizinische Betreuung (72, 73). Durch die fortschreitende Entwicklung von Anästhesie und Intensivmedizin sowie die Anpassung der Operationstechniken durch die Operateure sind heutzutage auch Operationen von Menschen möglich, die früher aufgrund ihres verminderten präoperativen Allgemeinzustandes und des damit einhergehenden erhöhten Narkose- und Operationsrisikos nicht operiert worden wären (72).

Viele operationsassoziierte Todesfälle treten erst Tage nach der eigentlichen Operation auf. Wenn in diesem postoperativen Zeitraum etwaige Komplikationen rechtzeitig erkannt werden und Risikopatientinnen frühzeitig, optimalerweise bereits präoperativ identifiziert werden, erlaubt eine moderne Intensivmedizin neben einem konstantem Monitoring ein frühzeitiges Eingreifen und damit eine gesunkene Gesamtmortalität der Patientinnen (72). Neben den verbesserten Möglichkeiten der Interventionen und klinischen Überwachung bietet eine Intensivstation in der Regel auch ein besseres Flüssigkeitsmanagement, eine bessere Versorgung mit Blutprodukten, eine erweiterte Herzkreislauf- und Temperaturüberwachung und erweiterbare Möglichkeiten der Beatmung, Ernährung und Analgesie (72). 2022 zeigten Pawel Krawczyk und Kolleginnen in einer retrospektiven Kohortenstudie, dass in der gynäkologischen Chirurgie Endometriumkarzinomoperationen gefolgt von postoperativen Intensivverlegungen von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen der zweithäufigste Grund für die Verlegung von Patientinnen auf eine Intensivstation waren (74).

Die Identifikation von Risikopatientinnen, die besonders von einer frühzeitigen Verlegung profitieren könnten, ist ein wichtiges Ziel der Forschung (72-75). In bisherigen Untersuchungen wurden ein erhöhtes kalendarisches Alter und ein erhöhter Wert im Charlson Comorbidity Index (CCI) als mögliche Prädiktoren für eine Notwendigkeit zur postoperativen Verlegung auf die Intensivstation diskutiert (74, 75).

1.6 Der Body-Mass-Index

Starkes Übergewicht, auch Adipositas, wird von der WHO als eigenständige Krankheit angesehen und ist ein Risikofaktor für viele Folgeerkrankungen wie beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen, Typ 2 Diabetes mellitus und verschiedene Krebsarten, darunter auch für die Typ I Endometriumkarzinome (siehe 1.2.1 und Tabelle 1) (24, 36, 76-78). 53,5 % der Bevölkerung in Deutschland sind übergewichtig oder sogar adipös (siehe Tabelle 2). Mit höherem Alter nimmt die Adipositasprävalenz zu. Auch in der innerdeutschen Gesamtbevölkerung steigt die Prävalenz seit Jahren (77). Sowohl Über- als auch Untergewicht sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (76).

Der Body-Mass-Index (BMI, dt. Körpermasseindex) wurde 1832 von Lambert Adolphe Jacques Quetelet erstbeschrieben und ist die gängigste Methode zur Evaluation des Körpergewichtes und zur Bestimmung von Übergewicht (76, 79, 80). Er wird als Quotient der Körpermasse in Kilogramm und des Quadrats der Körperlänge in Metern $[BMI = \frac{kg}{m^2}]$ berechnet (81).

Tabelle 2: Body-Mass-Index-Einteilung für nicht-asiatische Erwachsene

	BMI-Grenzen	Frauen in Deutschland [in %]
Starkes Untergewicht	$< 16,5 \frac{kg}{m^2}$	3,4
Untergewicht	$16,5 \frac{kg}{m^2}$ bis $18,5 \frac{kg}{m^2}$	
Normalgewicht	$18,5 \frac{kg}{m^2}$ bis $24,9 \frac{kg}{m^2}$	50
Übergewicht	$25 \frac{kg}{m^2}$ bis $29,9 \frac{kg}{m^2}$	27,6
Adipositas Grad I	$30 \frac{kg}{m^2}$ bis $34,9 \frac{kg}{m^2}$	19
Adipositas Grad II	$35 \frac{kg}{m^2}$ bis $39,9 \frac{kg}{m^2}$	
Adipositas Grad III	ab $40 \frac{kg}{m^2}$	

Quellen: (77, 80, 81)

Bei besonders muskulösen Menschen kann es durch die Verwendung des BMIs zu einer fälschlich erhöhten Einschätzung des Gesundheitsrisikos kommen. Bei älteren Patientinnen kann es hingegen durch Sarkopenie zu einer falsch niedrigen Einschätzung kommen (80). Dennoch zeichnet sich der BMI durch seine Reliabilität, seine einfache Erfassbarkeit und die insgesamt trotzdem gute Korrelation zum Körperfettanteil aus (80).

1.7 Raucherstatus

In Deutschland rauchen 28,9 % (Frauen: 24,0 %, Männer: 33,9 %) der erwachsenen Bevölkerung zumindest gelegentlich (82). Das Rauchen von Tabakprodukten ist die wichtigste Ursache vorzeitiger Sterblichkeit und das führende vermeidbare Gesundheitsrisiko in den Industrienationen (82, 83). Jedes Jahr werden über sieben Millionen Tode weltweit durch den Tabakkonsum verursacht (84). Dabei werden die Schad- und Inhaltsstoffe, welche beim Rauchen inhaliert werden, als einer der Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und der Krebsentstehung angesehen (82, 83). In Deutschland ist Rauchen die Ursache für etwa 15 % aller Krebsneuerkrankungen (85).

Beim Endometriumkarzinom ist die Rolle des Rauchens jedoch konträr. Es gilt hier vor allem bei postmenopausalen Frauen als protektiver Faktor (86). Diese Erkenntnis beruht auf der Annahme, dass durch das Rauchen der Metabolismus von Östrogenen gesteigert wird (36). Außerdem ist das Rauchen generell mit einem niedrigeren Körpergewicht assoziiert, was einem der Hauptrisikofaktoren in der Ätiogenese dieser Tumorentität entspricht (87).

1.8 Polypharmazie

Polypharmazie ist definiert als die dauerhafte Medikation mit multiplen unterschiedlichen Arzneimitteln (88). Damit assoziiert sind gehäufte Nebenwirkungen durch Interaktionen und unerwünschte Wechselwirkungen, eine erhöhte Gesamtmortalität, eine gesteigerte Sturzgefahr sowie ein insgesamt verlängerter Krankenhausaufenthalt (89).

Eine exakte allgemeingültige Definition von Polypharmazie existiert nicht, aber die meisten Autorinnen definieren Polypharmazie numerisch, d. h. ab einer bestimmten Anzahl regelmäßig eingenommener verschiedener Medikamente (89, 90). In dieser Untersuchung wurde, wie in anderen Studien und wie im G8-Score vorgesehen, eine Behandlung ab drei verschiedenen Medikamenten als Polypharmazie gewertet (38, 91-95). In einem systematischen Review von Gutiérrez-Valencia und Kolleginnen aus dem Jahr 2018, welches die Daten aus 25 Arbeiten umfasst, wurde die Polypharmazie als ein potentiell bedeutender Kontributor für das Vorliegen von Fragilität erfasst (90).

1.9 Ziel der Dissertation

Angesichts der aktuellen und prognostizierten Bevölkerungsstruktur in Deutschland, die eine weitere Zunahme an älteren Menschen vorhersagt, besteht ein zunehmender Bedarf an Diagnose- und Behandlungsalgorithmen speziell für betagtere und zunehmend fragile Krebspatientinnen, um adäquate multimodale und vor allem individualisierte onkologische Therapieschemata anbieten zu können (96, 97). Ebenfalls haben insbesondere ältere Menschen häufiger einen erhöhten BMI und leiden immer öfter unter Adipositas, einem wichtigen Risikofaktor für Endometriumkarzinome vom NSMP-Typ (77).

Ein höheres Alter allein ist zwar häufig mit aggressiveren und fortgeschritteneren Krebserkrankungen assoziiert, jedoch ist der Wert als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und die Morbidität umstritten (98-102). Wahrscheinlich spiegelt das kalendarische Alter als alleiniger prognostischer Faktor nicht die Heterogenität des physio- bzw. pathologischen Alterungsprozesses wider, aber aufgrund mangelnder Repräsentation älterer Teilnehmerinnen in klinischen Studien gibt es dafür bisher wenig Evidenz (12, 103).

Aufgrund dessen kommt dem komplexen Konzept der Fragilität, das verschiedene Aspekte der Gebrechlichkeit vereint, in der klinischen Routine zunehmende Bedeutung zu. So empfiehlt auch die AWMF-Leitlinie des Endometriumkarzinoms seit 2022 ein Screening auf Fragilität in der präoperativen Konsultation, statt der alleinigen Betrachtung des kalendarischen Alters (12, 26). Weiterhin wird die Schätzung der Lebenserwartung mit validierten Instrumenten empfohlen (97). Mit der steigenden Bedeutung und Wertigkeit der Einschätzung des Allgemeinzustands verbunden ist die Hoffnung, Fragilität mittels einfacher Gesundheitsbewertungsinstrumente in der klinischen Praxis mess- und vergleichbar zu machen (104, 105).

Daher war das primäre Ziel dieser retrospektiven hypothesengenerierenden, explorativen Kohortenstudie die Untersuchung des Zusammenhangs von Fragilität mit den perioperativen Komplikationsraten bei älteren Patientinnen mit Endometriumkarzinomen, die sich einer primär chirurgischen Behandlung in der Universitätsfrauenklinik Mainz unterzogen haben. Dabei wurden fünf etablierte interdisziplinäre Gesundheitsbewertungsinstrumente zur Bestimmung des präoperativen Fragilitätsstatus verwendet und hinsichtlich ihrer potentiellen Eignung als Screening-Instrument vergleichend evaluiert. Zusätzlich wurde dafür ein Zusammenhang mit weiteren wichtigen Prognosefaktoren wie beispielsweise die präoperative Tumoranämie, der postoperative Intensivstationsaufenthalt und die Anzahl notwendiger intraoperativer Erythrozytentransfusionen überprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

In die hier vorliegende Untersuchung wurden Patientinnen mit EC eingeschlossen, die sich zwischen Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2019 einer operativen Therapie an der Universitätsmedizin Mainz unterzogen haben und älter als 60 Jahre waren. Das standardmäßige operative Vorgehen umfasste die Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie sowie abhängig vom Tumorstadium eine pelvine und infrarenale paraaortale Lymphadenektomie (12). Dem klinikinternen Standard entsprechend wurden alle Patientinnen vor dem operativen Eingriff zur Planung des spezifischen therapeutischen Managements in einem präoperativen Board interdisziplinär diskutiert. Unter anderem wurden hierbei das operative Ausmaß und der Zugangsweg kritisch evaluiert. Das gewählte therapeutische Vorgehen erfolgte stets stadienabhängig und analog zu der gültigen AWMF-Leitlinie des Endometriumkarzinoms (106). Die individuelle Fragilitäts-Evaluation wurde retrospektiv im Rahmen der Datenerhebung anhand routinemäßig durchgeführter präoperativer Gesundheitsbewertungen durchgeführt. Sie hatte keinen Einfluss auf die gewählte Therapie.

2.2 Fragilitätsbestimmung

Im Rahmen der prästationären Patientinnenvorbereitung wurden neben der ärztlichen Anamneseerhebung und des mini nutritional assesment (MNA) -Fragebogens eine ausführliche Pflege- und Sozialanamnese erhoben. Aus diesen Daten wurden für diese Untersuchungen hier folgende fünf gängigen Instrumente zur Bewertung des Allgemeinzustands unterschiedlicher Fachbereiche (Onkologie, Geriatrie und Allgemeinmedizin, Anästhesie und Notfallmedizin, sowie Ernährungsmedizin und Physiotherapie) berechnet: Der G8-geriatrische Screening-Fragebogen (G8-Score), der Charlson Comorbidity Index (CCI), der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), das American Society of Anesthesiologists Physical Status System (ASA PS) und der Lee-Index (siehe Tabelle 8).

Darüber hinaus wurden neben dem kalendarischen Alter der BMI, der Raucherstatus und die Polypharmazie betrachtet.

2.2.1 Der G8-geriatrische Screening-Fragebogen

Der G8-geriatrische Screening-Fragebogen (G8-Score) wurde 2011 von Bellera und Kollegen als ein Instrument des geriatrischen Untersuchungsvorgangs etabliert (95). Mithilfe des Fragebogens sollen diejenigen Patientinnen identifiziert werden, welche in einem weiteren darauffolgenden Schritt von einem vollumfänglichen geriatrischen Assessment (cGA – comprehensive geriatric assessment) profitieren könnten (15, 95). Die International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfiehlt in ihrem Positionspapier bei onkologischen Patientinnen die Anwendung dieses Fragilitäts-Screeninginstrumentes im vielbeschäftigten Praxisbetrieb (16).

Der G8-Score besteht aus insgesamt acht Items mit vorzugsweise nutritiven und funktionellen Aspekten. Bestandteile sind deshalb Fragen zu Ernährung (0-2 Punkte), Gewichtsveränderungen in den letzten drei Monaten (0-3 Punkte), Mobilität (0-2 Punkte), neuropsychologischen Problemen (0-2 Punkte), BMI (0-3 Punkte), Polypharmazie (0-1 Punkt), gesundheitlichem Wohlbefinden (0-2 Punkte) und Alter (0-2 Punkte) (siehe Tabelle 3) (95).

Die Einteilung des Testergebnisses erfolgt in die beiden Gruppen fragil und nicht-fragil. Bei einem minimalen Punktwert von null Punkten (heavily-impaired – G8-fragil) und einem maximalen Punktwert bis zu siebzehn (not impaired at all – G8-nicht fragil) ist ein Wert von vierzehn oder weniger Punkten als Indikator für Fragilität etabliert (95, 107). Die mediane Sensitivität liegt bei 87 % (Range 77 – 92 %), mit einer medianen Spezifität von 61 % (Range 39 – 75 %) (107).

Die Vorteile des G8-Scores liegen in seiner einfachen und schnellen Anwendung auch durch nicht-ärztliches Personal. Außerdem zeichnet er sich durch seine verhältnismäßig gute Sensitivität sowie durch die gute Reproduzierbarkeit und Homogenität in den Ergebnissen aus (15, 16). Durch seine Schwerpunktbetrachtung der Kategorien Ernährung, Gewicht, Mobilität und Alter erscheint er als passendes Instrument zur präoperativen Fragilitätsevaluation bei Patientinnen mit EC (95). Jene Eigenschaften gelten als wesentliche Risikofaktoren mit unterschiedlicher Ausprägung bei Typ I und Typ II Karzinomen (12, 36).

Tabelle 3: Der G8-geriatrische Screening Fragebogen (G8-Score)

Item	Einteilung	Punktzahl
Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten	stark vermindert	0 Punkte
	moderat vermindert	1 Punkt
	unverändert	2 Punkte
Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten	über 3 Kilogramm	0 Punkte
	Patientin weiß es nicht	1 Punkt
	zwischen 1 und 3 Kilogramm	2 Punkte
	kein Gewichtsverlust	3 Punkte
Mobilität	bett- oder stuhlgebunden	0 Punkte
	nicht bett- oder stuhlgebunden, verlässt nicht das Haus	1 Punkt
	verlässt das Haus	2 Punkt
Neuropsychologie	Demenz/ Depression	0 Punkte
	Leichte Demenz	1 Punkt
	Keine Probleme	2 Punkte
BMI $\left[\frac{kg}{m^2}\right]$	<19	0 Punkte
	19 - <21	1 Punkt
	21 - <23	2 Punkte
	>23	3 Punkte
Polypharmazie	>3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag	0 Punkte
	≤3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag	1 Punkte
Selbsteinschätzung der Gesundheit im Vergleich mit Gleichaltrigen	nicht so gut	0 Punkte
	Patientin weiß es nicht	0,5 Punkte
	genauso gut	1 Punkt
	besser	2 Punkte
Alter	>85	0 Punkte
	80 – 85	1 Punkt
	<80	0 Punkte
Gesamtpunktzahl		0 - 17 Punkte

Quelle: (95)

2.2.2 Der Charlson Comorbidity Index

Die Komorbiditäten bezeichnen das Ausmaß an weiteren Erkrankungen und die dadurch verursachten psychischen und physischen Einschränkungen zusätzlich zu der Grunderkrankung, wegen der sich eine Patientin aktuell in ärztlicher Behandlung befindet (108). Das Erfassen und die Auswertung etwaiger Komorbiditäten kann gegenüber der rein funktionellen Stuserhebung zusätzliche prognostische Informationen in Bezug auf das Outcome und Überleben von Krebspatientinnen bieten (109). Mithilfe des 1987 von Mary Charlson entwickelten Charlson Comorbidity Index (CCI) (110) werden ausgewählte Komorbiditäten erfasst und anhand ihrer Schwere bzw. ihres Grades der Beeinträchtigung der allgemeinen Gesundheit kategorisiert und entsprechend gewichtet. Darauf aufbauend kann eine Aussage über die individuelle Mortalität und Krankheitslast getroffen werden. Der Test erfasst dafür unterschiedliche komorbid vorhandene Krankheiten, die jeweils mit einem, zwei, drei oder sechs Punkten gewertet werden (siehe Tabelle 4). Um das geschätzte Zehn-Jahres-Überleben zu berechnen, kann die von Charlson entwickelte Formel $0,983^{(e^{CCI \times 0,9})}$ verwendet werden, wobei CCI für den errechneten CCI-Wert steht (111).

Es gibt mindestens drei unterschiedliche Versionen des CCI, die im Laufe der Zeit weiterentwickelt und modifiziert wurden (112). Hier wird das Original verwendet (111). Das Vorliegen des Endometriumkarzinoms wurde bei der Durchführung des CCI nicht berücksichtigt.

Tabelle 4: Der Charlson Comorbidity Index (CCI)

Item	Definition	Punktzahl
Myokardinfarkt	Anamnese eines definitiven oder wahrscheinlichen Myokardinfarkts (EKG-Veränderungen und/oder Enzymveränderungen)	1
Herzinsuffizienz	anstrengende oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe, die auf Digitalis, Diuretika oder nachlastsenkende Mittel angesprochen hat	1
Periphere Gefäßerkrankung	Claudicatio intermittens oder früherer Bypass bei arterieller Insuffizienz, Gangrän in der Vorgeschichte oder unbehandeltes thorakales oder abdominales Aneurysma (≥6 cm)	1
Leichter zerebrovaskulärer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke	Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Schlaganfalls mit geringen oder ohne Residuen und transitorische ischämische Attacken	1
Demenz	chronisches kognitives Defizit	1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung		1
Kollagenose		1
Gastroduodenale Ulcuskrankheit	jede Behandlung eines peptischen Ulceris oder Ulcusblutung in der Vergangenheit	1
Leichte Lebererkrankung	Leberzirrhose ohne portale Hypertension oder chronische Hepatitis	1
unkomplizierter Diabetes mellitus		1
Diabetes mellitus mit Endorganschäden		2
Hemiplegie	Hemiplegie oder Paraplegie jedweder Ursache	2
moderate bis schwere chronische Nierenerkrankung	moderat = Kreatinin >3 mg/dL (0,27 mmol/L), schwer = dialysepflichtig, Urämie oder Zustand nach Nierentransplantation	2
Solide Tumorerkrankung ohne Metastasierung	jeder solide Tumor, der in den letzten 5 Jahren behandelt wurde ohne bekannte Metastasierung	2
Leukämie		2
Lymphom		2
moderate bis schwere Lebererkrankung	Zirrhose und portale Hypertension ohne (moderat) oder mit (schwer) Varizenblutungen in der Vorgeschichte	3
metastasierte solide Tumorerkrankung		6
AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)		6
Alter	für jede volle Dekade ab dem 40. Lebensjahr 1 Punkt bis maximal 4 (ab erreichtem 80. Lebensjahr)	1-4

Quelle: (111)

2.2.3 Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ist seit der Veröffentlichung 1982 eine der weltweit am häufigsten verwendeten Methoden, um den funktionellen Gesundheitsstatus von onkologischen Patientinnen zu erfassen (113, 114). Die Einteilung erfolgt anders als bei dem bereits 1948 eingeführten Karnofsky-Index in sechs statt zehn unterschiedlichen Kategorien und stellt damit eine Vereinfachung dar (siehe Tabelle 5) (115). Die Kategorien sind von null bis fünf aufsteigend nummeriert. Null entspricht einem aktiven Menschen, der keine funktionellen Einschränkungen im Vergleich zum Leben vor der Erkrankung hat. Fünf entspricht dem Tod der Patientin. Dazwischen sind verschiedene Beschränkungen im täglichen Leben maßgeblich für die Einteilung (113).

Tabelle 5: ECOG PS und Karnofsky Index

ECOG Performance Status	Grad	Karnofsky Performance Status	Grad
aktiv, keine funktionellen Einschränkungen im Vergleich zum Leben vor der Erkrankung	0	keine Beschwerden, keine Anzeichen von Krankheit	100
		geringe Anzeichen oder Symptome einer Krankheit, in der Lage, einer normalen Tätigkeit nachzugehen	90
bei körperlich anstrengender Tätigkeit eingeschränkt, aber gefähig und in der Lage, leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten	1	einige Anzeichen oder Symptome einer Krankheit, normale Aktivität mit Anstrengung möglich	80
		Selbstversorgung möglich, aber nicht möglich, eine normale Tätigkeit auszuüben oder einer aktiven Tätigkeit nachzugehen	70
arbeitsunfähig, aber im Stande zur Selbstversorgung, mehr als 50 % der wachen Zeit auf den Beinen	2	benötigt gelegentlich Hilfe, ist aber in der Lage, den Großteil der persönlichen Bedürfnisse eigenständig zu bewältigen	60
		benötigt erhebliche Hilfe und regelmäßige medizinische Versorgung	50
nur begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen, mehr als 50 % der wachen Zeit im Bett oder auf Stuhl	3	behindert, benötigt besondere Pflege und Unterstützung	40
		schwer behindert, Krankenhausversorgung ist nötig, obwohl der Tod nicht unmittelbar bevorsteht	30
vollständig behindert, kann sich nicht selbst versorgen; vollständig an das Bett oder den Stuhl gebunden	4	schwer krank, Krankenhausaufenthalt und Pflege erforderlich	20
		moribund	10
tot	5	tot	0

Quelle: (113-115)

2.2.4 Der Lee-Index

Der Lee-Index schätzt die individuelle Vier-Jahres-Mortalität anhand von zwölf Fragen ab (116, 117). Lee und Kolleginnen entwickelten ihn auf Grundlage einer Umfrage von 1998 unter 11.701 Erwachsenen über 50 Jahren in den Vereinigten Staaten bzgl. ihrer individuellen Gesundheitsdaten. Das Ziel war es, neben epidemiologischen Datensätzen aus vorhandenen Registern sowohl Krankendaten über funktionelle Einschränkungen als auch über Komorbiditäten zu nutzen und sie in einem zusammengefassten Score in unterschiedlicher Gewichtung zu vereinen. Darüber hinaus werden das kalendarische Alter, der BMI und das Geschlecht in der Kalkulation berücksichtigt.

Um auch eine Aussage über die Fünf-Jahres-Mortalität älterer Patientinnen zu ermöglichen, erstellten Schonberg und Kolleginnen auf Grundlage des Lee-Index den 2009 veröffentlichten

Schonberg prognostic index (118). Diesem liegt eine Studie mit Daten von 24.115 erwachsenen Teilnehmerinnen über 65 Jahren über einen Zeitraum von fünfzehn Jahren zugrunde, die vom National Center for Health Statistics (NCHS) in den USA gesammelt wurden.

Beide Indices wurden durch die Abteilung der Geriatrie der University of California San Francisco in Zusammenarbeit mit den beiden Autorinnen auf der Projektseite ePrognosis in einem Online-Instrument als Lee-Schonberg prognostic index zusammengefasst, das die Berechnung beider Scores in einem Prozess mit zeitgleicher Auswertung und Vergleich ermöglicht (119, 120).

Die Anwendung ist einfach und mittels eines Fragebogens frei zugänglich im Internet für jede verfügbar durchführbar (119). Insgesamt können im Lee-Index bis zu 26 Punkte und im Schonberg-Index bis zu 31 Punkte erreicht werden (siehe Tabelle 6) (116, 118).

In dieser Studie findet allein der Lee-Index Anwendung.

Tabelle 6: Items des Lee-Index und des Schonberg prognostic Index

Items	Gewichtung Lee in erreichbaren Punkten	Gewichtung Schonberg in erreichbaren Punkten
Alter	7	7
Geschlecht	2	3
BMI	1	2
Gesundheitsselbsteinschätzung		2
Chronische Lungenerkrankung		2
Sauerstoffbedarf oder Einschränkung der Alltagstätigkeit aufgrund chronischer Lungenerkrankung	2	
Tumorvorgeschichte	2	2
Herzinsuffizienz	2	
Diabetes mellitus / Prädiabetes	1	2
Raucherstatus	2	3
Gehstrecke	2	3
Krankenhausaufenthalt innerhalb des letzten Jahres		3
Hilfsbedarf bei allgemeinen Alltagsanforderungen		2
gesundheitsbedingte Schwierigkeiten im Umgang mit Geld	2	
gesundheitsbedingte Schwierigkeiten beim Duschen/Baden	2	
gesundheitsbedingte Schwierigkeiten beim Ziehen oder Schieben größerer Objekte	1	

Quellen: (116, 118, 119); keine Angabe = nicht Bestandteil des jeweiligen Index

2.2.5 Das American Society of Anaesthesiologists Physical Status System

Das American Society of Anaesthesiologists (ASA) Physical Status (ASA PS) System wurde erstmals 1941 etabliert (121). Ein Komitee bestehend aus den Ärztinnen Meyer Saklad, Emery Rovenstine und Ivan Taylor sollte im Auftrag der ASA eine einfache Methode zur Erfassung anästhesiologischer Daten und Klassifizierungen von Patientinnen vor chirurgischen Eingriffen entwickeln, die ubiquitär anwendbar und v. a. personenunabhängig nachvollziehbar war. Man verwarf die initiale Idee der Bewertung des „Operative Risk“ (121) und entwarf stattdessen

einen Standard, den ASA PS, um allgemeingültig den physischen Gesundheitsstatus einer Patientin zu einem bestimmten Zeitpunkt einzuschätzen (121). Trotz nachgewiesener Untersucherabhängigkeit und Inkonsistenz der Ergebnisse wird der ASA PS heute weltweit von Ärztinnen eingesetzt (122-124). Die Einteilung erfolgt seit 1980 in sechs Klassen von ASA 1, der gesunden Patientin, über ASA 5, der moribunden Patientin, von der in jedem Fall nicht erwartet wird, dass sie die nächsten 24 Stunden überlebt, bis ASA 6, der hirntoten Patientin (siehe Tabelle 7) (122, 123, 125). Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie wurden Not-Operationen ausgeschlossen, weshalb ASA 5 und ASA 6 entfielen.

Tabelle 7: Einteilung nach ASA PS

Beschreibung	Klasse
gesund	1
milde Systemerkrankung	2
schwere Systemerkrankung	3
extreme Systemerkrankung mit konstanter Lebensgefahr	4
moribund, benötigt Not-OP	5
hirntot, bei Organentnahme	6

Quellen: (121, 125)

Tabelle 8: Fragilitätsbestimmung

Werkzeug	Beschreibung	Definition Fragilität
Der G8-geriatrische Screening Fragebogen (G8-Score)	Erfassung des Fragilitätsstatus geriatrischer Patientinnen. Beinhaltet 8 Fragen zu den folgenden Themenkomplexen: <ul style="list-style-type: none"> - Ernährungsstatus - Mobilität - Psyche - Polypharmazie - Alter 	G8-fragil: ≤14 Punkte
Der Charlson Comorbidity Index (CCI)	Erfasst verschiedene komorbid vorhandene Krankheiten, die jeweils mit einem, zwei, drei oder sechs Punkten gewertet werden.	CCI-fragil: ≥3 Punkte
Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status	funktionelle Einteilung in 1 von 6 Kategorien 0: aktiver Mensch, keine funktionellen Einschränkungen 1: bei anstrengender Tätigkeit eingeschränkt 2: arbeitsunfähig, aber im Stande zur Selbstversorgung 3: bewegungseingeschränkt, begrenzte Selbstversorgung 4: immobil, komplett pflegeabhängig 5: tot	ECOG-fragil: ≥2
Der Lee-Index	Einschätzung die individuelle 4-Jahres-Mortalität anhand von 12 Fragen, die funktionelle Aspekte und Komorbiditäten abdecken, darunter: <ul style="list-style-type: none"> - kardiovaskuläre Erkrankungen - metabolische Erkrankungen - onkologische Erkrankungen - Einschätzung der Leistungsfähigkeit im Alltag - hepatische Erkrankungen 	Lee-fragil: Vier-Jahres-Mortalität ≥20 % (entsprechend ≥8 Punkten)
Das American Society of Anaesthesiologists Physical Status (ASA PS) System	Klasse 1: gesund Klasse 2: milde Systemerkrankung Klasse 3: schwere Systemerkrankung Klasse 4: extreme Systemerkrankung mit konstanter Lebensgefahr [Klasse 5: moribunde Patientin, die einer Not-OP benötigt] [Klasse 6: hirntote Patientin bei Organentnahme]	ASA PS-fragil: ≥Klasse 3

Quellen: (95, 111, 113, 116, 121, 125); Cut-Off-Werte wurden anhand Literaturvorgaben oder, wenn nicht gegeben, nach Rücksprache mit Fachärztinnen möglichst kongruent zueinander definiert. ASA-Klassen 5 und 6 wurden aufgrund der Einschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen.

2.3 **Gesondert betrachtete Merkmale**

Darüber hinaus wurden neben dem kalendarischen Alter, der BMI, der Raucherstatus und die Polypharmazie betrachtet.

Das kalendarische Alter ist ein Item im G8-Score, CCI und Lee-Index (95, 111, 116). Die Erfassung des BMIs geht sowohl in die Berechnung des G8-Scores als auch in die Schätzung der Lebenserwartung mittels des Lee-Index ein (95, 119). Die Abfrage des Raucherstatus ist ebenfalls Bestandteil des Lee-Index zur Bestimmung der Lebenserwartung (119). Die Polypharmazie ist ein Item des G8-geriatrischen Screening-Fragebogens (95).

2.4 Datenerhebung

Die Daten wurden aus den elektronischen Krankenhausdatenbanken (ISH Med, SAP, Walldorf, Deutschland) und den Papierakten entnommen. Erhoben wurden neben allen relevanten tumorbiologischen Parametern (das Tumorstadium, das histologische Grading und der pathologische Subtyp) relevante Lebensstilparameter wie das kalendarische Alter, das Körpergewicht, der Raucherstatus und die Polypharmazie. Chirurgische Parameter wie die relevanten postoperativen Komplikationen, die Notwendigkeit der Verlegung auf eine Intensivstation sowie der perioperative Transfusionsbedarf wurden ebenfalls wie relevante perioperative Laborparameter erfasst. Perioperative, klinische und chirurgische Komplikationen wurden gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) dem US-amerikanischen Veteran Affairs National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) entsprechend erfasst (126-128).

Der G8-Score wurde retrospektiv durch Verwendung des chronologischen Alters und des von onkologischen Fachkrankenschwestern standardmäßig erfassten Ernährungsfragebogen Mini Nutritional Assessment (MNA) ermittelt (129, 130). Die mit dem Lee-Index geschätzte Vier-Jahres-Mortalität wurde nachträglich modifiziert, indem die Berechnung ohne die bei allen Patientinnen vorliegende Krebsdiagnose durchgeführt wurde. Die ICD-10-codierten Komorbiditäten zur Ermittlung des CCI wurden aus dem Krankenhausinformationssystem SAP herausgefiltert und anhand der vorgegebenen Gewichtung zu einem Punktwert addiert und entsprechend klassifiziert (128). Die ECOG-Einstufung erfolgte individuell durch die operierenden Gynäkologinnen während der präoperativen Untersuchung. Bei allen Patientinnen, die elektiv operiert wurden, wurde der ASA PS von den Anästhesistinnen der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin erhoben.

Die für diese Studie erhobenen Daten wurden im Rahmen der medizinischen Routineversorgung gewonnen. Die Einwilligung zur wissenschaftlichen Verwendung war durch alle Patientinnen gegeben. Die retrospektive Kohortenstudie wurde in Übereinstimmung mit den "Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen" der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt (131).

2.5 Statistische Analyse

Sämtliche Datenanalysen wurden mit einem explorativen Ansatz durchgeführt. Deskriptive statistische Analysen wurden mit dem statistischen Softwareprogramm SPSS, Version 23.0 V5 R (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) und Stata C 16 V5 durchgeführt.

Kategoriale Daten werden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Stetige Parameter werden bei parametrischen Daten als Mittelwert und Standardabweichung [SD] und bei nicht-parametrischen Daten als Mediane und Interquartilsabstände (engl. interquartile range [IQR]) angegeben.

Bei binären und ordinalen Variablen wurden Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Wir definierten für jedes Gesundheitsbewertungsinstrument den Fragilitätsstatus (siehe Tabelle 8). So konnten die Patientinnen jeweils in die zwei Gruppen gebrechlich bzw. nicht-gebrechlich dichotomisiert werden, um die Verwendbarkeit im klinischen Kontext einzuschätzen. Daneben analysierten wir den Einfluss des kalendarischen Alters sowie des BMI und bildeten auch hier jeweils zwei zu vergleichende Gruppen. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Um die gleichzeitige Auswirkung von anderen prädiktiven Faktoren auf das Auftreten von perioperativen Ereignissen zu eliminieren, wurde für die Bewertungsinstrumente G8-Score, CCI und ECOG PS ein Propensity-Score-Modell mit BMI und Alter als Konfounder erstellt. Da alle Analysen als explorative Analysen zu verstehen sind, wurde keine Anpassung für multiples Testen vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristika

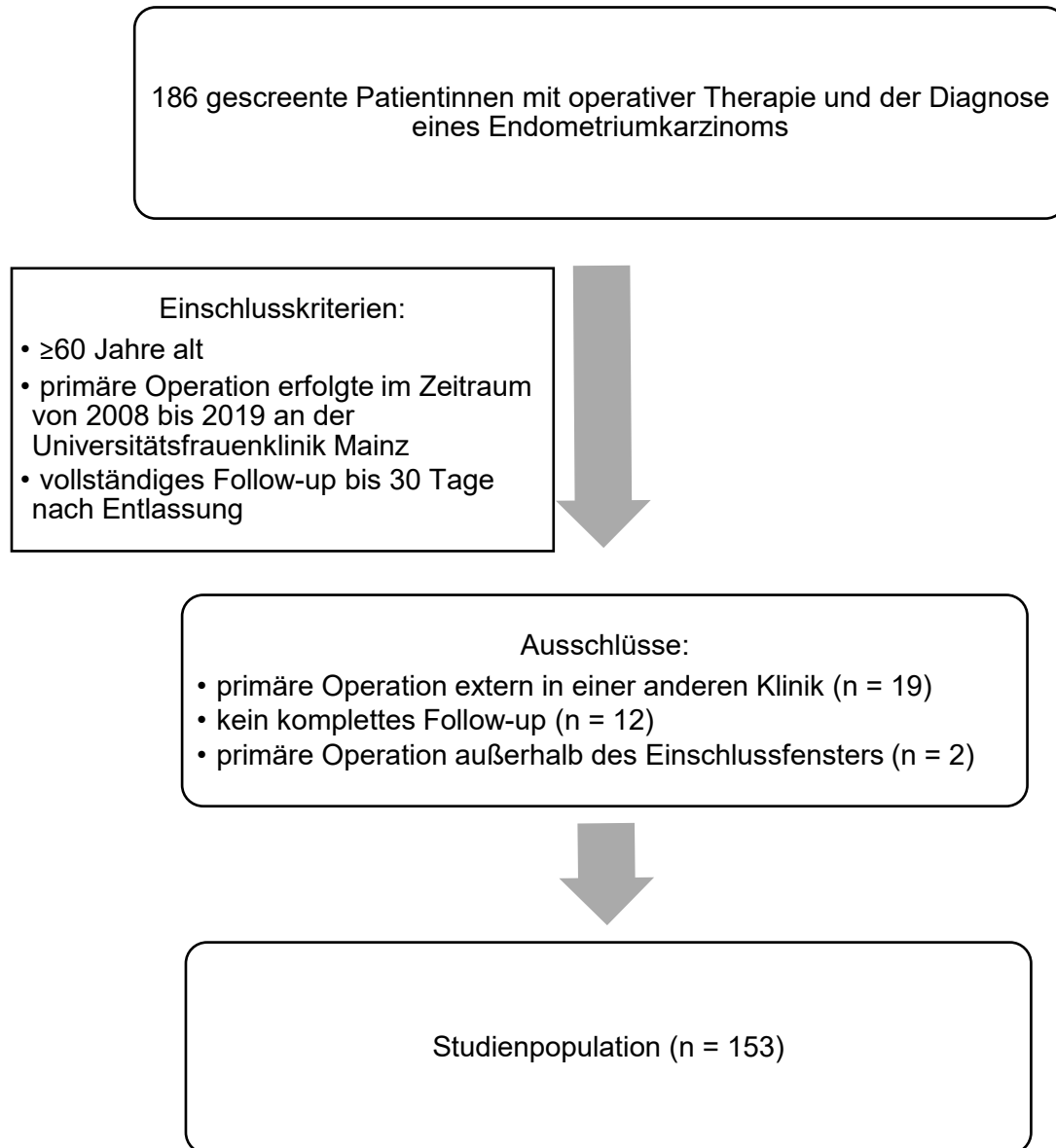


Abbildung 2: Consort-Diagramm

Darstellung des Studieneinschlussverfahrens im Flowchart

186 Patientinnen mit der Diagnose Endometriumkarzinom und erfolgter operativer Therapie wurden hinsichtlich einer möglichen Aufnahme in die Studie gescreent. Die Patientinnen waren mindestens 60 Jahre alt. Die Primäroperation musste im Zeitraum von 2008 bis 2019 an der Universitätsfrauenklinik Mainz durchgeführt worden sein. Das Follow-up musste bis mindestens 30 Tage nach Entlassung der Patientinnen vollständig sein. Im Rahmen der

Datenvorbereitung wurden neunzehn Patientinnen ausgeschlossen, da die primäre Operation bereits extern erfolgt war. Bei weiteren zwölf Patientinnen war ein vollständiges Follow-up bis 30 Tage nach Entlassung nicht gegeben. Zwei weitere Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da die primäre Operation außerhalb des Einschlussfensters stattgefunden hatte. Schließlich wurden die klinischen Daten von 153 Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines Endometriumkarzinoms, unabhängig vom vorliegenden Stadium bei Erstdiagnose, in die Studie eingeschlossen.

123 (80,9 %) Patientinnen wurden im FIGO Stadium I, sieben (4,6 %) Patientinnen im Stadium II, zwölf (7,9 %) im Stadium III und zehn (6,6 %) im Stadium IV eingeschlossen. In 144 (94,1 %) Fällen konnte eine makroskopische und mikroskopische Tumorfreiheit erreicht werden.

130 (85 %) wurden als endometrioid, die übrigen 23 (15 %) als seröse, klarzellige oder undifferenzierte EC und Karzinosarkome klassifiziert. 75 (49,7 %) wurden als gut differenziert, 46 (30,5 %) als mäßig differenziert und 30 (19,9 %) als schlecht bzw. undifferenziert befundet.

Eine Übersicht der Erfassung der Tumorcharakteristika ist in Tabelle 9 abgebildet.

Tabelle 9: Tumorcharakteristika**Tumor-Stadium (TNM, FIGO 2009)**

I	123 (80,9 %)
Ia	70 (46,1 %)
Ib	53 (34,9 %)
II	7 (4,6 %)
III	12 (7,9 %)
IIIa	2 (1,3 %)
IIIb	3 (2,0 %)
IIIc1	5 (3,3 %)
IIIc2	2 (1,3 %)
IV	10 (6,6 %)
Iva	3 (2,0 %)
Ivb	7 (4,6 %)

Histologischer Subtyp (WHO 2020)

endometrioides Karzinom	130 (85 %)
anderer Subtyp (serös, klarzellig, undifferenziert, Karzinosarkom)	23 (15 %)

Histologisches Grading

G1	75 (49,7 %)
G2	46 (30,5 %)
G3	30 (19,9 %)

Tabelle 10: Patientinnencharakteristika**Gesundheits-Bewertungs-Instrumente**

Der G8-geriatrische Screening-Fragebogen (G8-Score)

G8 nicht-fragil	91 (61,1 %)
G8 fragil	58 (38,9 %)

Der Charlson Comorbidity Index (CCI)

CCI 1	37 (24,2 %)
CCI 2	72 (47,1 %)
CCI 3	44 (28,2 %)

Der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

ECOG 0	36 (38,7 %)
ECOG 1	35 (37,6 %)
ECOG 2	16 (17,2 %)
ECOG 3	6 (6,5 %)

Der Lee-Index

[4-Jahres-Mortalität in %]

0 (<10)	57 (39,0 %)
1 (10 - <20)	28 (19,2 %)
2 (20 - <30)	50 (34,2 %)
3 (>30)	11 (7,5 %)

Das American Society of Anaesthesiologists Physical Status System (ASA PS)

ASA PS 1	4 (2,6 %)
ASA PS 2	59 (38,8 %)
ASA PS 3	87 (57,2 %)
ASA PS 4	2 (1,3 %)

Weitere Patientinnencharakteristika

Alter-Durchschnitt [in Jahren] (empirischer Mittelwert) 71,00 (SD 7,4)

BMI-Durchschnitt [$\frac{kg}{m^2}$] (empirischer Mittelwert) 30,19 (SD 7,7)

Raucherstatus

niemals	126 (90,6 %)
aktiv oder in der Vergangenheit	13 (9,4 %)

Polypharmazie (>3 Medikamente) 76 (51,0 %)

Im Durchschnitt (empirischer Mittelwert) waren die Patientinnen 71 Jahre alt. Der Durchschnitts-BMI (empirischer Mittelwert) betrug $30,19 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ (SD 7,7) (siehe dazu Tabelle 11). 126 (90,6 %) Patientinnen waren Nichtraucher und dreizehn (9,4 %) entweder aktive oder ehemalige Raucherinnen. 76 (51,0 %) Patientinnen nahmen regelmäßig mehr als drei verschiedene verschreibungspflichtige oder nicht verschreibungspflichtige Medikamente ein.

Für den G8-Score konnte retrospektiv bei 149 (97,39 %) Patientinnen ein Score errechnet werden. Nach dem G8-Score galten demnach 58 (38,9 %) der Patientinnen als G8-fragil, erreichten also vierzehn oder weniger Punkte in der additiven Auswertung der Einzelkategorien.

Beim CCI konnten alle Patientinnen retrospektiv evaluiert werden. 44 (28,2 %) Patientinnen hatten einen CCI-Wert \geq drei Punkte, also eine geschätzte Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77 % oder weniger. Fast die Hälfte (47,1 %) der untersuchten Patientinnen wurde mit zwei Punkten eingestuft, was einer geschätzten Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90 % entspricht.

Eine ECOG PS-Klassifikation war bei 93 (60,78 %) der retrospektiv untersuchten Patientinnen durchgeführt worden. Davon wurden sechs (6,5 %) als ECOG 3 (nur begrenzt eigenständige Versorgung möglich) gewertet. Es wurde keine Patientin mit einem ECOG 4 eingeschlossen. 17,2 % waren ausschließlich bei körperlicher Beanspruchung eingeschränkt, entsprechend einem ECOG 1. 38,7 % der Patientinnen wiesen keine nachvollziehbaren funktionellen Einschränkungen auf (ECOG 0).

Der Lee-Index konnte bei 146 (94,8 %) der Patientinnen ermittelt werden. Bei 61 (41,7 %) Patientinnen wurde eine prognostizierte Vier-Jahres-Mortalität \geq 20 % geschätzt. Bei 57 (39,0 %) Patientinnen lag sie unter 10 %.

Alle eingeschlossenen Patientinnen bis auf eine (99,35 %) waren nach ASA PS eingestuft. 87 (57,2 %) Patientinnen wurden präoperativ als ASA PS 3 (schwere Systemerkrankung) eingestuft. Zwei (1,3 %) Patientinnen wurden als ASA PS 4 (zusätzlich ständige Bedrohung des Lebens) eingestuft. 63 (41,4 %) Patientinnen wurden mit ASA PS 1 (gesunde Patientin) und ASA PS 2 (leichte Systemerkrankung) eingestuft. Eine Übersicht der Patientinnencharakteristika ist in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 11: Studienpopulation nach Body-Mass-Index-Einteilung für nicht-asiatische Erwachsene

	BMI-Grenzen	Frauen in Deutschland [in %]	Studienpopulation [in % und (absolut)]
Starkes Untergewicht	$<16,5 \frac{kg}{m^2}$		0,0 (0)
	$16,5 \frac{kg}{m^2}$ bis $18,5 \frac{kg}{m^2}$	3,4	0,7 (1) 0,7 (1)
Normalgewicht	$18,5 \frac{kg}{m^2}$ bis $24,9 \frac{kg}{m^2}$	50	26,3 (40)
	$25 \frac{kg}{m^2}$ bis $29,9 \frac{kg}{m^2}$	27,6	28,9 (44)
Adipositas Grad I	$30 \frac{kg}{m^2}$ bis $34,9 \frac{kg}{m^2}$		23,7 (36)
	$35 \frac{kg}{m^2}$ bis $39,9 \frac{kg}{m^2}$	19	44,1 (67) 9,2 (14)
Adipositas Grad III	ab $40 \frac{kg}{m^2}$		11,2 (17)

Quellen: (77, 80, 81)

3.2 Charakteristika der Therapie

Tabelle 12: Charakteristika der Therapie

Perioperative Ereignisse

Transfusionsbehandlungen	19 (12,5 %)
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	19 (12,5 %)
pulmonal	5 (3,3 %)
thromboembolisch	3 (2,0 %)
Wundinfektion	8 (5,3 %)
multiple Komplikationen	3 (2,0 %)
operative Revision	4 (2,6 %)

Operativer Zugangsweg

Laparoskopie	49 (32,0 %)
vaginal	28 (18,3 %)
Laparotomie	76 (49,7 %)

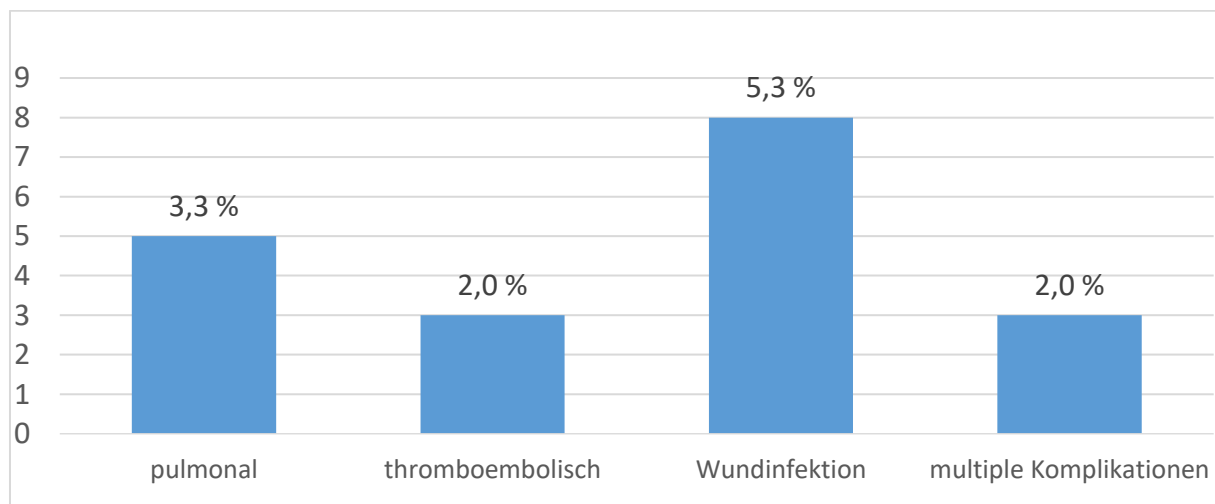


Abbildung 3: Balkendiagramm Komplikationen

Darstellung der aufgetretenen perioperativen Komplikationen in Balkendiagrammform für die absoluten Häufigkeiten und mit Beschriftung des entsprechenden Anteils an der Studienpopulation in Prozent

76 (49,7 %) Patientinnen wurden offen-chirurgisch per Längslaparotomie versorgt. In 28 (18,3 %) Fällen wurde die Operation mit einem vaginalen Zugang im Sinne einer vaginalen Hysterektomie durchgeführt. In 49 (32,0 %) Fällen erfolgte die Operation laparoskopisch.

Perioperativ erhielten neunzehn (12,5 %) Patientinnen eine Transfusionsbehandlung. Neunzehn (12,5 %) perioperative therapierrelevante Komplikationen traten während des Krankenhausaufenthaltes auf. Es wurden als Komplikationen erfasst: Pneumonien,

ungeplante prolongierte Nachbeatmungen, Thrombosen und Embolien, eine Infektion an einer Periduralkatheter-Einstichstelle, postoperative Pleuraergüsse, eine pleuraperikardiale Schwielenbildung, verschiedene postoperative Wundinfektionen und eine therapierelevante Herzrhythmusstörung. Am häufigsten (8 / 5,3 %) waren postoperative Wundinfektionen. Dreimal (2 %) kam es perioperativ bei Patientinnen zu multiplen Komplikationen. Beispielsweise erlitt eine Patientin sowohl eine postoperative Pneumonie mit Pleuraerguss als auch eine infizierte Nahtdehiszenz. In vier (2,6 %) Fällen musste eine operative Revision durchgeführt werden. Weiterhin wurden fünf (3,3 %) pulmonologische Komplikationen und drei (2 %) thrombo-embolische Ereignisse erhoben. Eine Übersicht der Charakteristika der Therapie ist in Tabelle 12 abgebildet. Die Komplikationsraten sind in Abbildung 3 grafisch veranschaulicht.

3.3 Komplikationsraten

Die Rate operativer Revisionen (2,6 %) hing nicht mit dem Fragilitätsstatus zusammen (G8-Score: 1,7 % gegenüber 2,2 % ($p = 0,841$); CCI: 2,3 % gegenüber 2,8 % ($p = 0,866$); ECOG PS: 4,5 % gegenüber 2,8 % ($p = 0,688$); Lee-Index: 2,9 % gegenüber 2,7 % ($p = 0,955$); ASA PS: 3,3 % gegenüber 1,6 % ($p = 0,515$)).

Der Krankenhausaufenthalt betrug im Mittel (empirischer Mittelwert) 8,91 Tage (SD = 7,81). Währenddessen kam es insgesamt zu neunzehn (12,5 %) perioperativen Komplikationen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in den Komplikationsraten zwischen den Gruppen der fragilen und nicht-fragilen Patientinnen (siehe Tabelle 13): G8-Score: 20,7 % gegenüber 6,7 % ($p = 0,028$); CCI: 25,0 % gegenüber 7,4 % ($p = 0,003$); ECOG PS: 40,9 % gegenüber 2,8 % ($p = 0,002$); Lee-Index: 22,9 % gegenüber 9,0 % ($p = 0,030$); ASA PS: 20,0 % gegenüber 1,6 % ($p < 0,001$ %). Nach CCI fragil klassifizierte Patientinnen haben statistisch bedeutsam häufiger eine pulmonale Komplikation erlitten (80 % gegenüber 20 % ($p = 0,010$)). Wundinfektionen traten signifikant häufiger in den Gruppen der ECOG PS- und Lee-Index-fragilen auf (ECOG PS: 100,0 % gegenüber 0,0 % ($p < 0,001$) und Lee: 57,1 % gegenüber 42,9 % ($p = 0,035$)). Sowohl beim ECOG PS als auch beim G8-Score zeigte sich ein Zusammenhang zu multiplen Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes (G8-Score: 100,0 % gegenüber 0,0 % ($p = 0,029$) und ECOG PS: 100,0 % gegenüber 0,0 % ($p = 0,010$)). Für den ASA PS zeigte sich mit keiner Einzelkomplikation allein ein signifikanter Zusammenhang.

Der Fragilitätsstatus beim ECOG PS und beim CCI hing mit einem längeren Krankenhausaufenthalt über den Median von neun Tagen hinaus statistisch signifikant zusammen (ECOG PS: 59,1 % gegenüber 25,1 % ($p = 0,003$) und CCI: 50,0 % gegenüber 31,2 % ($p = 0,029$)). Ein postoperativer Intensivstationsaufenthalt hing signifikant mit dem präoperativen Fragilitätsstatus im G8-Score und beim ECOG PS zusammen (G8-Score: 5,2 % gegenüber 0,0 % ($p = 0,028$) und ECOG PS: 13,6 % gegenüber 0,0 % ($p = 0,002$)).

Jeder den Allgemeinstatus beschreibende Test konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Fragilität und präoperativ existierender Tumoranämie nachweisen. Darüber hinaus zeigten sich auch bei allen Scores signifikant häufiger Transfusionsbehandlungen in der Gruppe der fragilen Patientinnen (G8: 25,9 % gegenüber 3,3 % ($p < 0,001$); CCI: 27,3 % gegenüber 6,5 % ($p < 0,001$); ECOG PS: 31,8 % gegenüber 8,5 % ($p = 0,006$); Lee: 22,86 % gegenüber 9,01 % ($p = 0,030$); ASA PS: 20 % gegenüber 1,61 % ($p < 0,001$)). BMI oder Alter allein waren hier weder bezüglich der präoperativen Anämie noch gegenüber der Notwendigkeit einer Transfusionstherapie signifikant.

Auch im Propensity Score Matching für G8-Score, ECOG PS und CCI waren Alter und BMI keine signifikanten Faktoren für Komplikationen während des Klinikaufenthaltes. Auffällig war, dass in den fragilen Gruppen die perioperative Komplikationen zwei- bis dreimal häufiger als in den non-fragilen Gruppen auftraten (G8-Score: HR: 2,12, 95%-CI: [0,012 – 0,313], $p = 0,034$; CCI: HR: 2,6, 95%-CI: [0,064 – 0,459], $p = 0,009$ und ECOG: HR: 2,6, 95%-CI: [0,087 – 0,617], $p = 0,009$).

Tabelle 13: Charakteristika der Therapie in Zusammenhang mit Fragilitätsstatus

n (%)	Präoperativer HB [g/dl] <10 10-12 >12	Perioperative Transfusions- behandlung	postoperativer Intensivstations- aufenthalt	Operative Revision	Komplikationen im Krankenhaus postoperativ
G8-Score					
fragil	6 (10,5 %)	15 (25,9 %)	3 (5,2 %)	1 (1,7 %)	12 (20,7 %)
	13 (22,8 %)				
	38 (66,7 %)				
nicht-fragil	2 (2,2 %)	3 (3,3 %)	0 (0,0 %)	2 (2,2 %)	6 (6,7 %)
	13 (14,4 %)				
	75 (53,3 %)				
p-Wert	0,029	<0,001	0,028	0,841	0,011
CCI					
fragil	5 (11,4 %)	12 (27,3 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	11 (25,0 %)
	15 (34,1 %)				
	24 (54,5 %)				
nicht-fragil	3 (2,8 %)	7 (6,5 %)	2 (1,8 %)	3 (2,8 %)	8 (7,4 %)
	12 (11,2 %)				
	92 (79,3 %)				
p-Wert	<0,001	<0,001	0,860	0,866	0,003
ECOG PS					
fragil	3 (14,3 %)	7 (31,8 %)	3 (13,6 %)	1 (4,5 %)	9 (40,9 %)
	7 (33,3 %)				
	11 (52,4 %)				
nicht-fragil	3 (4,3 %)	6 (8,5 %)	0 (0,0 %)	2 (2,8 %)	2 (2,8 %)
	10 (14,3 %)				
	57 (81,4 %)				
p-Wert	0,025	0,006	0,002	0,688	<0,001
Lee-Index					
fragil	1 (2,9 %)	8 (22,9 %)	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)	8 (22,9 %)
	12 (34,3 %)				
	22 (62,9 %)				
nicht-fragil	7 (6,3 %)	10 (9,0 %)	3 (2,7 %)	3 (2,7 %)	10 (9,0 %)
	15 (13,5 %)				
	89 (80,2 %)				
p-Wert	0,020	0,030	0,328	0,955	0,030
ASA PS					
fragil	7 (7,9 %)	18 (20,0 %)	3 (3,3 %)	3 (3,3 %)	18 (20,0 %)
	24 (27,0 %)				
	58 (65,2 %)				
nicht-fragil	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
	3 (4,9 %)				
	57 (93,4 %)				
p-Wert	<0,001	<0,001	0,147	0,515	<0,001
Alter					
Alter <71 Jahre*	5 (6,0 %)	8 (9,6 %)	1 (1,2 %)	3 (3,6 %)	10 (11,9 %)
	11 (13,3 %)				
	67 (80,7 %)				
Alter ≥71 Jahre*	3 (4,4 %)	11 (57,9 %)	2 (2,9 %)	1 (1,4 %)	9 (13,2 %)
	16 (23,5 %)				
	49 (72,1 %)				
p-Wert	0,252	0,242	0,448	0,413	0,805
BMI					
<30 kg/m ²	2 (2,4 %)	8 (9,3 %)	2 (2,3 %)	1 (1,2 %)	10 (11,8 %)
	14 (16,5 %)				
	69 (81,2 %)				
≥30 kg/m ²	6 (9,2 %)	10 (15,4 %)	1 (1,5 %)	3 (4,5 %)	9 (13,6 %)
	13 (20,0 %)				
	46 (70,8 %)				
p-Wert	0,133	0,253	0,722	0,197	0,731

Prozentwerte sind auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben; *71 Jahre entsprechen dem Durchschnittsalter (empirischer Mittelwert)
 **30kg/m² entspricht der Grenze zwischen Normal- und Übergewicht und gerundet dem Durchschnitts-BMI (30,19) (empirischer Mittelwert)

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse im Vergleich

Bei allen fünf den Allgemeinstatus beschreibenden Klassifikationen konnte in dieser retrospektiven hypothesengenerierenden Kohortenstudie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Fragilitätsstatus und postoperativer Komplikationsrate einerseits und präoperativer Tumoranämie sowie intraoperativer Transfusionsrate andererseits belegt werden. Im Gegensatz dazu konnte kein Zusammenhang zwischen dem kalendarischen Alter oder dem BMI mit diesen ermittelt werden. Diese Ergebnisse reihen sich in eine Vielzahl anderer Studienergebnisse ein (3, 104, 105, 132-135), die Eingang in folgende evidenzbasierte Empfehlung der S3 Leitlinie Endometriumkarzinom gefunden haben: „Die alleinige Betrachtung des kalendarischen Alters wird der Komplexität und Vielschichtigkeit des Allgemeinstatus nicht gerecht.“ (12).

1186 Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Fachrichtungen (davon 98 gynäkologisch) im Alter von 65 Jahren oder älter, deren Fragilitätsstatus präoperativ mit dem 5-Punkte-Frailty-Assessment nach Fried evaluiert worden war, wurden in einer retrospektiven Studie von Birkelbach und Kolleginnen untersucht. Auch hier war Fragilität mit einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer höheren postoperativen Komplikationsrate verbunden (105). Fragilität ist ein Risikofaktor für Komplikationen bei Herzoperationen wie Lee und Kolleginnen 2010 zeigen konnten (132). Bereits 2007 konnte der Zusammenhang zwischen Fragilitätsstatus und postoperativen Komplikationen in einer prospektiven Studie bei 125 nicht-kardial operierten Patientinnen und Patienten über 70 Jahren, die zuvor mit der Edmonton Frailty Scale eingeschätzt worden waren, von Dasgupta und Kolleginnen nachgewiesen werden (133). Einen längeren Krankenhausaufenthalt fragiler Patientinnen und Patienten wiesen in einem systematischen Review und nachfolgender Meta-Analyse von zwölf Studien mit 7960 Patientinnen und Patienten verschiedenster operativer Disziplinen und unterschiedlicher Fragilitätsbestimmungsmethoden Oakland und Kolleginnen nach (3). Es zeigte sich in der Mehrzahl der sieben eingeschlossenen Studien, die auch postoperative Komplikationen betrachteten, eine positive Korrelation zwischen Fragilitätsstatus und postoperativen Komplikationen, obwohl ein Zusammenhang aufgrund zu großer Heterogenität der zugrundeliegenden Studien nicht Teil der Metaanalyse war (3). Dass der Fragilitätsstatus mit der postoperativen Komplikationsrate und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes korreliert, war ebenfalls Ergebnis eines systematischen Reviewprozesses von Lin und Kolleginnen 2016, der 23 Studien mit einem Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten von 75 bis 87 Jahren aus verschiedenen operativen Fächern umfasste (104). Der Einfluss des Fragilitätsstatus auf das Outcome onkologischer kolorektaler Operationen wurde anhand von

vier eingeschlossenen Studien mit insgesamt 486 Patientinnen und Patienten über 65 Jahren in einem systematischen Review von Fagard und Kolleginnen untersucht. Auch hier zeigte sich ein Zusammenhang mit der Komplikationsrate und einem längeren Krankenhausaufenthalt (134).

Dass das kalendarische Alter allein kein unabhängiger Prädiktor für postoperative Komplikationen ist, konnte 2008 an 460 Patientinnen und Patienten, die an verschiedenen Tumoren operiert wurden, prospektiv von Audisio gezeigt werden (136). 2009 wurde dies an 159 Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom ebenfalls prospektiv von Kristjansson bestätigt (135). Auch hinsichtlich eines längeren Krankenhausaufenthalts stellt das Alter keinen unabhängigen Prädiktor in Audisios Arbeit dar (136). Diese Befunde untermauern somit den Bedarf und die Bedeutung alternativer Methoden zur Patientinnenevaluation (135, 136). Auch die aktuelle Leitlinie Endometriumkarzinom misst dem Alter eine geringere Bedeutung zu (12).

4.2 Fragilitätsbewertungsinstrumente

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die fünf untersuchten Instrumente als Kandidaten für ein standardmäßiges Fragilitätsscreening vor Endometriumkarzinomoperationen bei älteren Patientinnen, wie es die Leitlinie vorsieht, in Frage kommen. Bisher existieren in der Literatur nur unterschiedlich geartete Empfehlungen der standardisierten Einschätzung des Allgemeinzustand von onkologischen Patientinnen und Patienten vor einem geplanten operativen Proceedere (12, 13, 137). Allerdings existiert kein einheitliches Vorgehen, welches einerseits validierte Screening-Instrumente vorschreibt und andererseits alltagstauglich im klinischen Setting angewendet werden kann. Die präoperative Einschätzung des ECOG PS als Screening-Instrument zeigte in unserer Untersuchung bei den meisten überprüften Parametern einen signifikanten Zusammenhang. Es könnte sich auch um eine zufällige Scheinkorrelation handeln, da die Einschätzung nach ECOG in unseren Daten erst seit 2014 erhoben wurde und somit nur wenige (93 / 60,78 %) Patientinnen mit diesem Instrument eingeschätzt wurden. Prospektive Daten sollten zur weiteren Interpretation diesen Zusammenhang weiter untersuchen. Noch existiert keine prospektive Analyse, welche die unterschiedlichen Fragilitätsbewertungsinstrumente direkt vergleicht und ausarbeitet, welches am geeignetsten wäre. Zumal durch die unterschiedlichen Schwerpunkte der Fragilitätsbewertungsinstrumente verschiedene Vor- und Nachteile bestehen. Eine Überprüfung der Ergebnisse muss in anschließenden prospektiven konfirmatorischen Studien erfolgen, die die Aussagekraft der verwendeten Gesundheitsbewertungsinstrumente genauer untersuchen und messen.

Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten ECOG PS und dem mittels G8-Scores ermittelten Fragilitätsstatus konnte in verschiedenen Arbeiten, die auch onkologische Patientinnen und Patienten einschlossen, bereits gezeigt werden (138). Zwar stellt die Subjektivität der Einschätzung beim ECOG PS eine Einschränkung dar, allerdings sind seine Einfachheit, große Verbreitung und die Möglichkeit, individuelle Einschränkungen in die Bewertung mit einzubeziehen, eine Stärke des Scores.

Die signifikante Relation des G8-Fragilitätsergebnisses zu postoperativen Komplikationen könnte sich aus dem besonderen Augenmerk, den dieser Score auf Ernährung und Gewicht legt, ergeben (3 von 8 Items). Deren Bedeutung ist speziell bei Patientinnen mit EC als Risikofaktor und durch die Prävalenz von Adipositas in der Patientinnengruppe wesentlich (siehe Kapitel 1.2 und Tabelle 3) (24, 36, 37). Somit könnte die Anwendung des G8-Scores insbesondere für das Endometriumkarzinom passend sein (12). Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein gewisser Konfundierungseffekt vorliegen könnte, da Patientinnen mit Typ II Karzinomen in eben jenen nutritiven Kategorien fragiler abschneiden könnten als Patientinnen mit Typ I Karzinomen. Eine solche eventuelle Konfundierung kann aber

vernachlässigt werden, da dieser Effekt eher bei langfristigen Parametern (wie Überlebenszeit) zu einer Divergenz führen würde und bei den überprüften kurzfristigen Parametern keine Rolle spielen sollte. Nur der G8-Score zeigte eine unabhängige Bedeutung als prognostischer Faktor für das DSS (HR: 4,58, 95%-CI [1,35 - 15,51], $p < 0,001$) und das Gesamtüberleben (OS) (HR: 2,89, 95%-CI [1,31 - 6,39], $p < 0,001$) in einer retrospektiven Untersuchung von Anic und Kolleginnen bei 153 Patientinnen mit EC, in welcher ASA PS, CCI, Lee-Index und G8-Score verglichen wurden (139).

Das ASA PS war 2009 in der prospektiven Studie von Kristjansson und Kolleginnen als prognostischer Marker für postoperative Komplikationen nicht signifikant (135). 2008 hatten in ihrer prospektiven Studie Audisio und Kolleginnen jedoch noch einen signifikanten Zusammenhang festgestellt (136). In der jetzigen Untersuchung hängt der Fragilitätsstatus im ASA PS deutlich signifikant mit postoperativen Komplikationen zusammen (20,0 % gegenüber 1,6 % ($p < 0,001$)). Diese formal widersprüchlichen Ergebnisse könnten durch Unterschiede in Operationstechnik, -gebiet und Tumorbiologie oder in einem - von Kristjansson und Kolleginnen auch als möglicher Grund genannt - Mangel an statistischer Power in ihrer Untersuchung begründet sein (135). Allerdings könnte die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse auch die dem Score inhärente Untersucherabhängigkeit und Inkonsistenz sein (122-124). Weitere Untersuchungen mit größerer Teilnehmerinnenzahl könnten hier Klarheit schaffen.

Ebenfalls vielversprechend sind die Ergebnisse für den CCI und den Lee-Index. Neben der Verwendung als Fragilitätsbewertungsinstrumente könnten beide auch als Überlebens-Prognosewerkzeug eingesetzt werden.

Die beiden bereits sehr bekannten und gut erforschten Instrumente zum Einschätzen von Fragilität, der Frailty Phenotype nach Fried und Kolleginnen (2001) und ein deficit based Frailty Index, der auf den Untersuchungen von Mitnitski und Rockwood (2008) basiert, sollen hier kurz vergleichend wieder aufgegriffen werden (10, 11). Für ersteres werden teilweise Daten – wie beispielsweise die Stärke des Händedrucks – verwendet, die nicht standardmäßig in deutschen Kliniken erfasst werden (10). Obwohl die benötigte Zeit laut Birkelbach und Kolleginnen unter 10 Minuten bleibt, kann man davon ausgehen, dass ein Assessment nach Fried länger als die Erfassung der fünf in dieser Studie verwendeten Gesundheitsbewertungsinstrumente dauert, da die Patientin eigenständig zu evaluierende Aufgaben ausführen muss (10, 105). Ein Vorgehen nach den Vorgaben von Mitnitski und Rockwood war nicht möglich, da die in dieser Studie verwendeten Assessmentinstrumente nicht neu entwickelt wurden, aber dennoch auch Defizite abbilden und damit Merkmale eines deficit based Frailty Index aufweisen (11). So ähnelt beispielsweise der ECOG PS dem

ebenfalls von Rockwood mitentwickelten Clinical Frailty Scale, der die Fragilität auf einer Skala von 1 bis 7 (1 bis 9 in der aktualisierten Version von 2020) einschätzt (140, 141).

4.2.1 Bedeutung für das Vorgehen im klinischen Alltag

Die Auswahl der verwendeten Instrumente zur Messung von Fragilität ist interdisziplinär erfolgt. Der ASA PS wurde von Anästhesistinnen erhoben. Der ECOG PS ist ein Standardinstrument der Onkologie und die onkologischen Operateurinnen sind damit vertraut. G8-Score, Lee-Index und CCI sind Instrumente der Geriatrie. Einem ersten Screening mittels einem dieser Instrumente kann bei so festgestellter Fragilität ein gemeinsamer Untersuchungsprozess im Rahmen eines umfassenden geriatrischen Assessments (CGA) folgen (12, 15-17). Präoperativ könnten dann im Rahmen eines patientenzentrierten, multidisziplinären Prähabilitationsprogramms, das auch schon das postoperative Vorgehen im Blick hat, bereits Maßnahmen zur Komplikationsminderung ergriffen werden. Diese sollten neben einer ggf. notwendigen Physiotherapie, Eisensubstitution und Ernährungsberatung auch gezielte Risikovermeidungsstrategien umfassen (142-144).

4.3 Studiendesign

Das retrospektive und unizentrische Design der hier vorliegenden Doktorarbeit limitiert ihre Aussagekraft. Dies liegt an möglichen Selektions- und Behandlerinnenbias. Es handelt sich hier jedoch um eine Hypothesen-generierende Arbeit, deren Ergebnisse auf ihre Generalisierbarkeit in weiteren prospektiven Arbeiten kontrolliert müssten. So können keine präzisen Aussagen zur Effektstärke und Schwellenwertoptimierung getroffen werden. Bemerkenswerterweise aber konnten trotz der mit 153 Frauen kleinen Stichprobe signifikante Zusammenhänge ermittelt werden, welches eine klinisch relevante Effektstärke erahnen lässt.

Zwölf Patientinnen mit unvollständigen bzw. widersprüchlichen Nachbeobachtungsinformationen wurden ausgeschlossen. Damit sollte einer Limitation des retrospektiven Charakters dieser Studie hier entgegen gewirkt werden. Andererseits aber bietet der retrospektive Charakter der Studie eine unverfälschte Sicht auf den klinischen Alltag. Aufgrund des homogenen Behandlungsteams und der durchgehend leitlinienkonformen Therapie konnte der im unizentrischen Design begründete potentielle Bias minimiert werden.

4.4 Besonderheiten des Tumor-/Patientinnenkollektivs

Die meisten Patientinnen wurden in einem niedrigen Tumorstadium operiert (80,9 % in Stadium I). Diese Beobachtung deckt sich zwar mit Literaturangaben und den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen, jedoch ist der Anteil in den Daten des deutschen Krebsregisters mit 67 % deutlich niedriger (24, 25, 37, 145). Dies liegt einerseits daran, dass in unserem Studienkollektiv auch ein großer Anteil akzidentieller Endometriumkarzinome, beispielsweise bei vaginalen Hysterektomien von Deszensus-Operationen, eingeschlossen wurde. Andererseits könnte dies auch auf das Patientinnenklientel der Universitätsmedizin zurückzuführen sein. Ein Hinweis auf eine weniger repräsentative Stichprobe ist diese Abweichung nicht, da über die Hälfte der durch das Krebsregister erfassten Tumore keinem Stadium zugeordnet wurde (24). Allerdings ist die Repräsentativität der Daten für Patientinnen höheren Tumorstadiums wegen ihrer geringen Zahl eingeschränkt. Insgesamt decken sich die Stichprobendaten mit der epidemiologischen Literatur (25, 36, 37, 146).

Der hohe Anteil an Patientinnen, die niemals geraucht haben, ist beachtenswert. Der Durchschnitt in der Altersgruppe der ≥ 65 -jährigen Frauen liegt in Deutschland bei 63,6 %. In der Stichprobe liegt er bei 90,6 %. Das könnte ein Ausdruck des protektiven Effektes, den Rauchen auf die Entstehung von Endometriumkarzinomen haben kann, sein (36, 86, 147).

Der durchschnittlich höhere BMI der Studienpopulation (im Median $30,19 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ (SD 7,7)) könnte demgegenüber der Rolle des Körpergewichts als Risikofaktor für NSMP-Typ/Typ I Karzinome geschuldet sein (siehe Kapitel 1.2 und Tabelle 3) (24, 36, 37).

Bei fast der Hälfte der Operationen erfolgte der operative Zugang per Laparotomie. Dies ist vor allem auf den Zeitraum zurückzuführen, in dem die Patientinnen operiert wurden (2008-2019). International gilt inzwischen, wenn möglich, der laparoskopische Zugangsweg als Mittel der Wahl (44). Auch die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt, wenn ein niedriges Tumorstadium zu erwarten ist, ein laparoskopisches Vorgehen (12). Studiendaten aus anderen deutschen Städten belegen in dem Zeitraum ebenfalls höhere Laparotomieraten (24, 148, 149). Es kann dementsprechend davon ausgegangen werden, dass eine mögliche Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse für Deutschland zwar aus dem Wandel hin zu laparoskopischen und roboterassistierten Operationstechniken resultiert, nicht jedoch aus einer Besonderheit des Standortes Universitätsmedizin Mainz. Es ist möglich, dass sich in zukünftigen Untersuchungen der Wandel zur laparoskopischen und robotergestützten Operationstechnik in den Ergebnissen, z. B. mit niedrigeren Komplikationsraten, bemerkbar macht und dann sogar möglicherweise ein höheres Maß an Fragilität präoperativ akzeptiert werden kann.

4.5 Ausblick

Ältere Patientinnen mit Endometriumkarzinom in Deutschland erhalten aufgrund ihres höheren Alters seltener die leitlinien-gerechte Therapie als jüngere Patientinnen (149). Angesichts der zunehmenden Alterung der Gesellschaft und gleichzeitig vorliegender Daten, die zeigen, dass das kalendarische Alter allein kein guter prognostischer Marker ist, wird eine evidenzbasierte patientinnenorientierte Therapie immer wichtiger (96, 135, 136). Fragilität kann hier als Entscheidungshilfe und impulsgebender Marker für weitere Untersuchungen und Maßnahmen im Rahmen eines umfassenden geriatrischen Assessments dienen. Denn im Gegensatz zu konventionellen prognostischen Parametern wie höherem BMI oder höherem Alter hängt der Fragilitätsstatus mit präoperativer Anämie, perioperativer Transfusionsrate und postoperativen Komplikationen bis zu 30 Tage postoperativ signifikant zusammen. Für das Screening auf Fragilität stehen viele verschiedene Instrumente zur Verfügung (104). Bisher konnte jedoch kein optimales Instrument identifiziert werden (150).

Die vorliegende Studie, die sich als erste ausschließlich auf ältere Patientinnen mit EC und den Zusammenhang zwischen präoperativem Fragilitätsstatus und perioperativen Parametern konzentriert, leistet daher einen Beitrag, ein solches zu erarbeiten. Die fünf verwendeten und bereits multidisziplinär etablierten Gesundheitsbewertungsinstrumente haben trotz unterschiedlicher Vor- und Nachteile alle mit dem signifikanten Zusammenhang des durch sie diagnostizierten Fragilitätsstatus zu wichtigen perioperativen Parametern eine wichtige Voraussetzung für ein Fragilitätsscreening erfüllt. Weitere prospektive Forschung sollte initiiert werden, um zu zeigen, ob diese Instrumente standardisiert präoperativ gebrechliche Patientinnen identifizieren können. Unabhängig davon, welches Instrument sich als Standardscreeninginstrument durchsetzen wird, ist zu erwarten, dass ältere Menschen letztlich von einem vereinheitlichten Vorgehen für eine individualisierte, gerechtere, interdisziplinäre Betreuung und Behandlung profitieren werden.

Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der vorliegenden Studie und einer weiteren retrospektiven Auswertung in Bezug auf die Einschätzung des präoperativen Allgemeinstatus von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen aus der Universitätsmedizin initiierte unsere Arbeitsgruppe eine prospektive Interventionsstudie (FRAIL-B), die untersucht, ob die präoperative standardisierte Erfassung des Allgemeinstatus einen Zusammenhang mit dem postoperativen Outcome gynäko-onkologischer Patientinnen zeigt (151).

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser retrospektiven hypothesengenerierenden, explorativen Kohortenstudie war die Untersuchung des Zusammenhangs von Fragilität und perioperativen Komplikationsraten bei älteren Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die sich im Zeitraum von 2008 bis 2019 einer primär chirurgischen Behandlung an der Universitätsmedizin Mainz unterzogen hatten. Dabei wurden fünf einfache und etablierte interdisziplinäre Gesundheitsbewertungsinstrumente zur Bestimmung des Fragilitätsstatus verwendet und hinsichtlich ihrer potentiellen Eignung als Screeninginstrument vergleichend evaluiert. Die verwendeten Gesundheitsbewertungsinstrumente waren der G8-geriatrische Screening-Fragebogen, der Charlson Comorbidity Index, der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, das American Society of Anesthesiologists Physical Status System und der Lee-Index. Bei allen fünf zeigte sich, dass der mit ihnen diagnostizierte Fragilitätsstatus mit der postoperativen Komplikationsrate und mit präoperativen Tumoranämie und mit der intraoperativen Transfusionsrate signifikant zusammenhing. Die verwendeten Gesundheitsbewertungsinstrumente hingen teilweise auch mit weiteren wichtigen perioperativen Parametern signifikant zusammen (postoperativer Intensivstationsaufenthalt (G8-Score und ECOG PS), längerer Krankenhausaufenthalt (ECOG PS und CCI)). Kalendarisches Alter und BMI allein erwiesen sich gegenüber keinem der überprüften Parameter als signifikant. Aufgrund des Studiendesigns als deskriptive retrospektive unizentrische Studie ist die Aussagekraft begrenzt. Auch könnte sich in zukünftigen Untersuchungen durch einen höheren Anteil an laparoskopischen und robotergestützten Operationstechniken die Auswirkung des Fragilitätsstatus bei Patientinnen mit EC verändert haben. Für die fünf Gesundheitsbewertungsinstrumente konnte dennoch gezeigt werden, dass sie als mögliche Kandidaten für ein standardisiertes Fragilitätsscreening für die Einschätzung der perioperativen Morbidität geeignet sind. So konnte unsere Arbeitsgruppe in weiteren Untersuchungen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem G8-Score und dem onkologischen Outcome nachweisen (139). Diese und weitere Arbeiten könnten in Zukunft einen interdisziplinären zweistufigen Untersuchungsprozess im Rahmen eines Screenings und umfassenden geriatrischen Assessments (CGA) etablieren, anhand dessen individualisierte Maßnahmen zur Reduktion von Untertherapie und Komplikationen ergriffen werden könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Martin FC, O'Halloran AM. Tools for Assessing Frailty in Older People: General Concepts. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:9-19.
2. Rohrmann S. Epidemiology of Frailty in Older People. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:21-7.
3. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, Jackson D, Coughlin PA. Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(2):80-5.
4. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92.
5. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
6. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev.* 2020;60:101047.
7. Ferreira JBB, Santos LLD, Ribeiro LC, Rodrigues Fracon BR, Wong S. Vulnerability and Primary Health Care: An Integrative Literature Review. *J Prim Care Community Health.* 2021;12:1-13.
8. Walston JD. Frailty [Internet]. Last updated 05/2021 [zitiert am 06.01.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/frailty/print>
9. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:1-7.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
11. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 032-034OL [Internet]. 2024 [zitiert am 03.12.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
13. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma 2024 - Gesamtdatei deutsch mit Vorspann [E-Book]. Taufkirchen: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V.; 2024. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf
14. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130861.
15. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, Culine S, Canoui-Poitrine F, Audureau E. Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2017;83:211-9.
16. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. 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.
17. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci.* 2020;35(3):e16.
18. Parker SG, McCue P, Phelps K, McCleod A, Arora S, Nockels K, Kennedy S, Roberts H, Conroy S. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing.* 2018;47(1):149-55.
19. Schippinger W. Comprehensive geriatric assessment. *Wien Med Wochenschr.* 2022;172:122-5.

20. Hofmann W, Nikolaus T, Pientka L, Stuck AE. Arbeitsgruppe „Geriatrisches Assessment“ (AGAST): Empfehlungen für den Einsatz von Assessment-Verfahren. *Z Gerontol Geriatr.* 1995;28(1):29-34.
21. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG). S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment der Stufe 2 - Living Guideline, AWMF-Registernummer 084 - 002LG [Internet]. Last updated 2022 [zitiert am 24.05.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-002LG>
22. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG). S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten , AWMF-Registernummer 084 - 003 [Internet]. 2024 [zitiert am 04.12.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-003>
23. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO - Strategy paper for Europe. Institute for Futures Studies, Arbeitsrapport. 1991;14.
24. Robert Koch-Institut, Hrsg., Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin; 2021.
25. Plaxe SC, Mundt AJ. Overview of endometrial carcinoma [Internet]. Last updated 12/2022 [zitiert am 01.02.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma>
26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL [Internet]. 2022 [zitiert am 03.11.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
27. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
28. Hiller GGR, Höhn AK, Mayr D, Brambs CE, Horn L-C. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms – ein kurzer Überblick. *Die Onkologie.* 2023;29(5):406-16.
29. World Health Organization. WHO Classification of Female Genital Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
30. Huvila J, McAlpine JN. Endometrial cancer: Pathology and classification [Internet]. Last updated 09/2022 [zitiert am 11.02.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification/print>
31. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1317-25.
32. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, Levitz M, Mittal KR, Raju U, Banerjee S, Toniolo P. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer.* 2001;84(7):975-81.
33. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, Dreisler A, Hagen C, Haug E. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(12):1115-9.
34. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2004;108(3):425-32.
35. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Persky V, Lurain JR. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1127-35.
36. Chen L-m, Berek JS. Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors, and prevention [Internet]. Last updated 02/2023 [zitiert am 13.03.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-risk-factors-and-prevention?search=Endometrial%20carcinoma>
37. Mahdy H, Casey MJ, Crotzer D. Endometrial Cancer [Internet]. Last updated 2023 [zitiert am 28.05.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/>
38. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER,

- Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
39. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis AN, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310.
40. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, Britton H, Kommoss F, Grevenkamp F, Karnezis A, Yang W, Lum A, Krämer B, Taran F, Staebler A, Lax S, Brucker SY, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN, Talhouk A. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180-8.
41. Carlson J, McCluggage WG. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(5):411-9.
42. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers*. 2021;13(6):1478.
43. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
44. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
45. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(Suppl 1):45-60.
46. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 8th Edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2017.
47. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):383-94.
48. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):874-81.
49. Kato MK, Fujii E, Yamaguchi M, Higuchi D, Asami Y, Hiranuma K, Komatsu M, Hamamoto R, Matumoto K, Kato T, Kohno T, Ishikawa M, Shiraishi K, Yoshida H. Excellent concordance of the molecular classification between preoperative biopsy and final hysterectomy in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2024;190:139-45.
50. Chen L-m, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening [Internet]. Last updated 02/2023 [zitiert am 20.03.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening>
51. Sueoka K, Umayahara K, Abe A, Usami T, Yamamoto A, Nomura H, Matoda M, Okamoto S, Omatsu K, Kondo E, Kato K, Takeshima N. Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(1):81-6.
52. Beckmann J, Becker T. Allgemeine postoperative Komplikationen. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*. 2012;6(02):119-40.
53. Mann WJ. Complications of gynecologic surgery [Internet]. Last updated 04/2021 [zitiert am 22.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/complications-of-gynecologic-surgery>
54. Krones C, Klink C, Lambertz A. Management häufiger postoperativer Probleme und Komplikationen - Teil 2. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*. 2015;9(02):137-53.
55. Krones C, Klink C, Lambertz A. Management häufiger postoperativer Probleme und Komplikationen - Teil 1. *Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date*. 2015;9(01):19-35.
56. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):259-84.
57. Reuter S, Woelber L, Trepte CC, Perez D, Zapf A, Cevirme S, Mueller V, Schmalfeldt B, Jaeger A. The impact of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) pathways with regard

- to perioperative outcome in patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(1):199-207.
58. Harper CM, Lyles YM. Physiology and complications of bed rest. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(11):1047-54.
59. Freeman R, Maley K. Mobilization of intensive care cardiac surgery patients on mechanical circulatory support. *Crit Care Nurs Q.* 2013;36(1):73-88.
60. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med.* 1993;118(3):219-23.
61. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.
62. Surkan MJ, Gibson W. Interventions to Mobilize Elderly Patients and Reduce Length of Hospital Stay. *Can J Cardiol.* 2018;34(7):881-8.
63. Canet J, Mazo V. Postoperative pulmonary complications. *Minerva anesthesiologica.* 2010;76(2):138-43.
64. Harris WJ. Early complications of abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol Surv.* 1995;50(11):795-805.
65. Spence RK, Erhard J. History of patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1):11-5.
66. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, Munsell MF, VonVille HM, Lairson DR, Bodurka DC. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev.* 2016;46:1-8.
67. Fischer D, Neb H, Choorapoikayil S, Zacharowski K, Meybohm P. Red blood cell transfusion and its alternatives in oncologic surgery - A critical evaluation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;134:1-9.
68. Tzounakas VL, Seghatchian J, Grouzi E, Kokoris S, Antonelou MH. Red blood cell transfusion in surgical cancer patients: Targets, risks, mechanistic understanding and further therapeutic opportunities. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):291-304.
69. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2020.
70. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2020;63(8):1022-4.
71. Anic K, Schmidt MW, Schmidt M, Krajnak S, Löwe A, Linz VC, Schwab R, Weikel W, Brenner W, Westphalen C, Rissel R, Hartmann EK, Conradi R, Hasenburg A, Battista MJ. Impact of perioperative red blood cell transfusion, anemia of cancer and global health status on the prognosis of elderly patients with endometrial and ovarian cancer. *Front Oncol.* 2022;12:967421.
72. Goldhill DR. Preventing surgical deaths: critical care and intensive care outreach services in the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):88-94.
73. Pelosi P, Ball L, Schultz MJ. How to optimize critical care resources in surgical patients: intensive care without physical borders. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(6):581-7.
74. Krawczyk P, Trojnarska D, Baran R, Lonc T, Swistek R, Tyszecki P, Jach R. Postoperative gynecologic oncology admissions to intensive care unit in the tertiary care center: an eight-year retrospective study. *Ginekol Pol.* 2023;94(8):599–604.
75. Thomakos N, Prodromidou A, Haidopoulos D, Machairas N, Rodolakis A. Postoperative Admission in Critical Care Units Following Gynecologic Oncology Surgery: Outcomes Based on a Systematic Review and Authors' Recommendations. *In Vivo.* 2020;34(5):2201-8.
76. Perreault L, Laferrère B. Overweight and obesity in adults: Health consequences [Internet]. Last updated 09/2022 [zitiert am 02.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overweight-and-obesity-in-adults-health-consequences>
77. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink G. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland-Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit.* 2022;7(3):23-31.

78. WHO Consultation on Obesity, World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. Genf: World Health Organization; 2000.
79. Quetelet A. Recherches sur le poids de l'homme aux différents âges. Nouveaux mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles. 1832;7:1-44.
80. Perreault L. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation [Internet]. Last updated 04/2021 [zitiert am 02.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation>
81. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points [Internet]. Last updated 06/2022 [zitiert am 02.04.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
82. Starker A, Kuhnert R, Hoebel J, Richter A. Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener—Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit.* 2022;7(3):7-22.
83. Rigotti NA. Benefits and consequences of smoking cessation [Internet]. Last updated 11/2022 [zitiert am 02.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/benefits-and-consequences-of-smoking-cessation>
84. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
85. Wienecke A, Kraywinkel K. Tabakassoziierte Krebserkrankungen in Deutschland—Entwicklung der Inzidenz und Mortalität seit 1995. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2018;61:1399–406.
86. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008;121(6):501-8.e3.
87. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, La Vasque ME. Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature. *Psychol Bull.* 1989;106(2):204-30.
88. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. *Wien Med Wochenschr.* 2022;172(5-6):109-13.
89. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17:230.
90. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432-44.
91. Zieme G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):218-23.
92. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging.* 2014;31(4):283-9.
93. McMahon CG, Cahir CA, Kenny RA, Bennett K. Inappropriate prescribing in older fallers presenting to an Irish emergency department. *Age Ageing.* 2014;43(1):44-50.
94. Trumic E, Pranjic N, Begic L, Becic F, Asceric M. Idiosyncratic adverse reactions of most frequent drug combinations longterm use among hospitalized patients with polypharmacy. *Med Arch.* 2012;66(4):243-8.
95. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology.* 2012;23(8):2166-72.
96. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland - 2021 bis 2070 [Internet]. 2022 [zitiert am 04.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/statistischer-bericht-bvb-deutschland-2070-5124202219005.html?nn=208696>

97. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-47.
98. Bourgin C, Saidani M, Poupon C, Cauchois A, Foucher F, Leveque J, Lavoue V. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(2):166-75.
99. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, Colonna M, Grande E, Grosclaude P, Vercelli M. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):1006-16.
100. Deiner S, Silverstein JH. Anesthesia for geriatric patients. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(2):180-9.
101. El-Haddawi F, Abu-Zidan FM, Jones W. Factors affecting surgical outcome in the elderly at Auckland Hospital. *ANZ J Surg*. 2002;72(8):537-41.
102. Nadaraja S, Jørgensen TL, Matzen LE, Herrstedt J. Impact of Age, Comorbidity, and FIGO Stage on Treatment Choice and Mortality in Older Danish Patients with Gynecological Cancer: A Retrospective Register-Based Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2018;5(4):225-35.
103. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, Housman MG, Escarce JJ. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1383-9.
104. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):157.
105. Birkelbach O, Mörgeli R, Spies C, Olbert M, Weiss B, Brauner M, Neuner B, Francis RCE, Treskatsch S, Balzer F. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines - a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):204.
106. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 032/034-OL [Internet]. 2018 [zitiert am 04.12.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
107. 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.
108. Cohen HJ, Wong ML. Comprehensive geriatric assessment for patients with cancer [Internet]. Last updated 11/2021 [zitiert am 18.01.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/comprehensive-geriatric-assessment-for-patients-with-cancer?search=comprehensive-geriatric-assessment%20for%20patients%20with%20cancer>
109. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1582-7.
110. Moltó A, Dougados M. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5, Suppl 85):131-4.
111. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
112. Mehta HB, Dimou F, Adhikari D, Tamirisa NP, Sieloff E, Williams TP, Kuo YF, Riall TS. Comparison of Comorbidity Scores in Predicting Surgical Outcomes. *Med Care*. 2016;54(2):180-7.
113. ECOG-ACRIN cancer research group. ECOG Performance Status Scale [Internet]. o. J. [zitiert am 18.01.2023]. URL: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
114. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, Oviedo R, Gorman J, Jones R, Jonsson U, Colsky J, Chalmers T, Ferguson B, Dederick M, Holland J, Selawry O, Regelson W, Lasagna L, Owens AH. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *Journal of Chronic Diseases*. 1960;11(1):7-33.

115. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634-56.
116. 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.
117. Lee SJ, Boscardin WJ, Kirby KA, Covinsky KE. Individualizing life expectancy estimates for older adults using the Gompertz Law of Human Mortality. *PLoS One*. 2014;9(9):e108540.
118. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. Index to predict 5-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older using data from the National Health Interview Survey. *J Gen Intern Med*. 2009;24(10):1115-22.
119. Lee S, Schonberg MA, Smith A, Eric W. Lee Schonberg Index [Internet]. 2023 [zitiert am 23.11.2023]. URL: <https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg.php>
120. Lee S, Schoenborn N, Schonberg MA, Smith A, Eric W, Yourman L. What is ePrognosis? [Internet]. 2023 [zitiert am 23.11.2023]. URL: <https://eprognosis.ucsf.edu/about.php>
121. Saklad M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology*. 1941;2(3):281-4.
122. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 1995;50(3):195-9.
123. Owens William D, Felts James A, Spitznagel Edward L. ASA Physical Status Classifications: A Study of Consistency of Ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
124. Silveira SQ, da Silva LM, Gomes RF, de Campos Vieira Abib A, Vieira JE, Ho AMH, de Oliveira Lima H, Bellicieri FN, Camire D, Nersessian RSF, Mizubuti GB. An evaluation of the accuracy and self-reported confidence of clinicians in using the ASA-PS Classification System. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2022;79:110794.
125. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(3):185-7.
126. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC, Jr., Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg*. 2013;206(4):544-50.
127. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Demakis J, Aust JB, Chong V, Fabri PJ, Gibbs JO, Grover F, Hammermeister K, Irvin G, 3rd, McDonald G, Passaro E, Jr., Phillips L, Scamman F, Spencer J, Stremple JF. The Department of Veterans Affairs' NSQIP: the first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. *Ann Surg*. 1998;228(4):491-507.
128. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10. Revision, 5. Edition, 2016. Genf: World Health Organization; 2015.
129. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72.
130. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede JL. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116-22.
131. World Medical Association. WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Fortaleza: World Medical Association; 2013.
132. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*. 2010;121(8):973-8.
133. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(1):78-83.
134. Fagard K, Leonard S, Deschodt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, Flamaing J, Milisen K, Wildiers H, Kenis C. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals

- aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(6):479-91.
135. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, Bakka A, Wyller TB. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(3):208-17.
136. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. 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.
137. Geldner G, Karst J, Wappler F, Zwissler B, Kalbe P, Obertacke U, Schwenk W, Pauschinger M. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herzthoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM. *Anästh Intensivmed.* 2017;58:349-64.
138. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, Okita A, Ito S, Ouchi K, Okada Y, Imai H, Saijo K, Shirota H, Takahashi S, Mori T, Shimodaira H, Ishioka C. 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.
139. Anic K, Althoefer C, Krajnak S, Schmidt MW, Schwab R, Linz VC, Schmidt M, Westphalen C, Hartmann EK, Hasenburg A, Battista MJ. 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.
140. Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine. *Age Ageing.* 2020;49(6):1071-9.
141. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj.* 2005;173(5):489-95.
142. aerzteblatt.de. „Prähabilitation“ soll OP-Risiken mindern [Internet]. 2021 [zitiert am 29.05.2023]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/126891/Praehabilitation-soll-OP-Risiken-mindern>
143. Kiselev J, Schaller SJ, Schmidt K, Spies C. Prähabilitation als OP-Vorbereitung bei Patienten mit Frailty. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie.* 2022;57(11/12):697-708.
144. Mörgeli R, Wollersheim T, Spies C, Balzer F, Koch S, Treskatsch S. Wie können postoperative Komplikationen bei Patienten mit Frailty vermieden werden?. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52(11-12):785-97.
145. Palomba S, Falbo A, Mocciano R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):415-21.
146. Ouassou K, Klingelhöfer D, Brüggmann D. Endometriumkarzinom. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie.* 2020;70(6):287-91.
147. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, Colditz GA, Hankinson SE. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2005;114(6):996-1001.
148. Oppermann HR. Vergleich der Langzeitergebnisse von Patientinnen mit laparoskopischer und Patientinnen mit offen chirurgischer paraaortaler und pelviner Lymphadenektomie bei Intermediate-und High Risk Endometriumkarzinom [Inaugural – Dissertation]. Universität Regensburg: Fakultät der Medizin; 2021.
149. Eggemann H, Ignatov T, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Management of elderly women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):519-24.
150. Richards SJG, Frizelle FA, Geddes JA, Eglinton TW, Hampton MB. Frailty in surgical patients. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(12):1657-66.

151. Anic K, Varchola J, Schmidt MW, Schwab R, Linz VC, Schmidt M, Hardt R, Hartmann EK, Ruckes C, Hasenburg A, Battista MJ. 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.

7 Danksagung

8 Tabellarischer Lebenslauf