

Aus der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der

Kliniken Essen-Mitte

Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois

**Sarkopenie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit
fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Teresa Anna González Luengo, geb. Becker

aus Münster

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Beyhan Ataseven

Mitberichterstatter: PD Dr. Julia Jückstock

PD Dr. Steffen Ormanns

Prof. Dr. Miriam Lenhard

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Sven Mahner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2019

Inhalt

Publikationen	1
Abkürzungsverzeichnis.....	1
1 Einleitung	2
1.1 Das epitheliale Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom.....	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Klinik	3
1.1.3 Ausbreitungsmuster	4
1.1.4 Ätiologie, Risikofaktoren und protektive Faktoren	4
1.1.5 Histologie	6
1.1.6 Stadieneinteilung	9
1.1.7 Diagnostik	11
1.1.8 Therapie.....	13
1.1.9 Prognose.....	16
1.1.10 Peri-/postoperative Morbidität und Mortalität.....	16
1.2 Sarkopenie	19
1.2.1 Historie und Definitionen.....	19
1.2.2 Ätiologie	23
1.2.3 Epidemiologie	25
1.2.4 Diagnostik	26
1.2.5 Prognostische und klinische Bedeutung	29
2 Zielsetzung.....	31
3 Patienten und Methodik	32
3.1 Untersuchungskollektiv.....	32
3.1.1 Erfassung der Komorbidität.....	33
3.1.2 Erfassung des Patientenstatus (Performance Status)	34
3.1.3 Erfassung der operativen Komplexität	34
3.1.4 Erfassung der postoperativen Komplikationen.....	35

3.2	Methoden	36
3.2.1	Messung der Body Composition (Körperzusammensetzung)	36
3.2.2	Statistik	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Patientencharakteristik	43
4.2	Messung der Body Composition Parameter	46
4.2.1	Messung des Skelettmuskelindex (SMI)	46
4.2.2	Messung der Skelettmuskeldichte (MA).....	46
4.2.3	Interobserver Reliabilität	47
4.3	Zusammenhang der Body Composition Parameter mit klinischen und histopathologischen Parametern	48
4.4	Zusammenhang zwischen Body Composition und postoperativer Morbidität/Mortalität.....	51
4.4.1	Uni- und Multivariate Analysen zum Komplikationsrisiko	52
4.4.2	Uni- und Multivariate Analysen zum 12-Monats PFS (Progressionsfreies Überleben)	53
4.5	Zusammenhang zwischen Body Composition und Gesamtüberleben.....	55
4.5.1	Univariate Analysen zum Gesamtüberleben.....	56
4.5.2	Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben.....	58
5	Diskussion.....	62
6	Zusammenfassung.....	74
7	Tabellenverzeichnis	76
8	Abbildungsverzeichnis	78
9	Literaturverzeichnis	79
10	Eidesstattliche Versicherung.....	100
11	Danksagung.....	101

Publikationen

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ataseven Beyhan, González Luengo Teresa, du Bois Andreas, Waltering Kai-Uwe, Traut Andreas, Heitz Florian, Alesina Pier Francesco, Prader Sonia, Meier Beate, Schneider Stephanie, Koch Jens-Albrecht, Walz Martin, Groeben Harald-Thomas, Pauly Nina, Brunkhorst Vanessa, Heikaus Sebastian, and Harter Philipp, Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(11): p. 3372-3379

Teile dieser Arbeit befinden sich in einem Review-Prozess zur Publikation:

Ataseven Beyhan, du Bois Andreas, González Luengo Teresa, Waltering Kai-Uwe, Traut Alexander, Heitz Florian, Alesina Pier Francesco, Prader Sonia, Meier Beate, Schneider Stephanie, Koch Jens-Albrecht, Walz Martin, Groeben Harald-Thomas, Nina Pauly, Heikaus Sebastian, Harter Philipp, Low mean skeletal muscle attenuation (sarcopenia) is a risk factor for severe postoperative complications and worse progression-free survival at 12 months after primary debulking surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ACCI	Age Adjusted Charlson Comorbidity Index
ASM	appendicular skeletal muscle mass
BMI	Body Mass Index
BOT	Borderline Tumore des Ovars
BRCA-1	BReast CAncer 1 early-onset, Brustkrebsgen 1
BRCA-2	BReast CAncer 2 early-onset, Brustkrebsgen 2
BRIP1	BRCA1-interacting protein 1
CA-125	Cancer-Antigen 125
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DICOM	digital Imaging and Communications in Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
ESPEN-SIG	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism - Special Interest Groups
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM	fat free mass
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie d'Obstétrique
GH	Growth hormone = Wachstumshormon / Somatotropin
HBOC	hereditary breast ovarian cancer syndrome
HE	Hounsfield Einheiten
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome
HR	hazard ratio
HU	Hounsfield-Units
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 = Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 / Somatomedin C
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
ISI	International Sarcopenia Initiative
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
KI	Konfidenzintervall
L3	dritter Lendenwirbel
LK	Lymphknoten
LST	lean soft tissue
M	Musculus
MA	Muscle attenuation, Skelettmuskeldichte
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
NMCUES	National Medical Care Utilization and Expenditure Survey
OS	Overall Survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival
SCS	Surgical Complexity Score
SD	standard deviation
SMA	Skeletal muscle area
SMI	Skelettmuskelindex
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor alpha
TNM	Tumor Nodus (Lymphknoten) Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
VGEF	Vascular endothelial growth factor
ZNS	zentrales Nervensystem

Einleitung

1 Einleitung

1.1 Das epitheliale Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Bei Frauen ist eine Krebserkrankung weltweit die zweithäufigste Todesursache, wobei das Ovarialkarzinom die siebthäufigste maligne Neoplasie sowie die achthäufigste Todesursache unter allen malignen Tumoren [237] darstellt.

Global wird die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem Ovarialkarzinom mit unter 45 % [73, 251] angegeben, was der Tatsache geschuldet ist, dass das epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) beim größten Teil der Patientinnen (ca. 75 %) in einem fortgeschrittenen Stadium detektiert wird. Die Prognose variiert jedoch nach Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose (5-Jahres-Überlebensrate bei Stadium IA und IB: 92 %; bei Stadium IC bis IIC: 73 %; bei Stadium IIIA bis IV: 28 %) [175]. Etwa 75 % der epithelialen Ovarialkarzinome werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO IIB-IV), und nur 25-30 % in einem frühen Stadium (FIGO I-IIA, mit einer günstigeren Prognose) diagnostiziert (Stadium bei Erstdiagnose 2005-2011 aus der SEER-Datenbank: Stadium IA und IB: 15 %; Stadium IC bis IIC: 20 %; Stadium IIIA bis IV: 59 %) [175].

In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 7.250 Frauen an Eierstockkrebs, 5.354 Frauen starben an der Erkrankung. Mit 3,2 % aller bösartigen Neubildungen und 5,3 % aller Krebssterbefälle zählt das Ovarialkarzinom zu den acht häufigsten Malignomen der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter betrug 70 Jahre bei Erstdiagnose mit einem mittleren Sterbealter von 74 Jahren. Statistisch betrachtet beträgt das Lebenszeitrisiko, in einem unselektierten Kollektiv in Deutschland an Eierstockkrebs zu erkranken bzw. zu versterben, 1,4 % (eine von 71 Frauen) bzw. 1,0 % (eine von 95 Frauen). Analog zu internationalen Daten überlebt weniger als die Hälfte der Patientinnen die ersten 5 Jahre nach der Diagnose (das relative 5-Jahres-Überleben lag im Jahr 2014 bei 41 %).

Einleitung

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C56 (Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes, 28.05.2018)

Inzidenz	2013	2014	Prognose für 2018
Neuerkrankungen	7.560	7.250	6.900
Rohe Erkrankungsrate (je 100.000 Personen)	18,4	17,6	16,5
Standardisierte Erkrankungsrate (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung)	11,6	11,0	10,1
Medianes Erkrankungsalter	69	70	
Mortalität	2013	2014	2015
Sterbefälle	5.466	5.354	5.431
rohe Sterberate (je 100.000 Personen)	13,3	13,0	13,1
standardisierte Sterberate (je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung)	7,1	6,9	6,9
mittleres Sterbealter (altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung)	74	74	75

1.1.2 Klinik

Das epitheliale Ovarialkarzinom wird, wie bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben, oft erst in fortgeschrittenem Tumorstadium (FIGO-Stadium IIIA bis IV in 59 %) diagnostiziert. Ursächlich hierfür wird neben einem meist raschen Tumorwachstum auch die, bei fehlenden Frühsymptomen, mangelhafte Früherkennungsoption diskutiert [85]. Die klinischen Beschwerden von Patientinnen sind eher unspezifisch und können sich beispielsweise als Blähungen, abdominale oder pelvine Schmerzen, urologische oder gastrointestinale Beschwerden, vaginaler Ausfluss oder vermehrte vaginale Blutung äußern.

Eine Studie, in der 1.725 an Ovarialkarzinom erkrankte Patientinnen befragt wurden, ergab, dass 95 % der Patientinnen vor der Diagnose unspezifische Symptome wahrnahmen. Diese waren meist abdominal (77 %), pelvin (26 %), gastrointestinal (70 %), Schmerzen (58 %), konstitutionell (50 %), urologische (34 %) und

Einleitung

Beschwerden im Becken [85]. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde die Dauer der Beschwerden vor der Diagnose evaluiert. Sie betrug bei 36 % zwei Monate oder weniger, bei 24 % zwei bis drei Monate, bei 3 % fünf bis sechs Monate, bei 8 % ein halbes bis ein Jahr und bei 14 % über ein Jahr [86].

1.1.3 Ausbreitungsmuster

Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt durch Zellexfoliation in die gesamte Peritoneal-Abdominalhöhle [34, 72, 225]. Peritoneale Metastasen bilden sich insbesondere im Verlauf des Stromes der Peritonealflüssigkeit, welcher vom Douglas-Raum entlang der parakolischen Rinnen, dem Mesenterium folgend bis zur rechten Zwerchfellkuppe verläuft [14]. Die Ausbreitung über das Lymphabflusssystem betrifft in erster Linie die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten bis zum Nierenstiel [31, 39, 184, 259, 261]. Extraabdominale Lymphknotenmetastasen (z.B. inguinale, cardiophrenisch, mediastinale, cervikale) werden als Fernmetastasierung gewertet (Stadium FIGO IV).

Deng et al führten eine SEER-Daten-Analyse mit 1.481 Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium IV durch. Die lymphatische Fernmetastasierung trat in etwa 30 % auf. Darüber hinaus beschrieben die Autoren eine Metastasierung in parenchymatöse Organe wie Leber (38 %) oder Lungen (28 %), zu Knochen- (4 %) und zerebralen Metastasen (in etwa 1 %) führen [51].

1.1.4 Ätiologie, Risikofaktoren und protektive Faktoren

Ätiologisch werden als Vorläuferläsionen von High grade serösen Ovarialkarzinomen (HGSC) seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC) diskutiert [125, 136, 185]. Beim Low grade serösen Karzinom wird eine Genese über maligne Transformation von serösen Borderline-Tumoren (atypischer proliferativer seröser Tumor) angenommen [218]. Im Falle von klarzelligen und endometrioiden Ovarialkarzinomen scheint eine Assoziation zur Endometriose vorzuliegen [116, 135, 255].

Im Zusammenhang mit der Entstehung von Ovarialkarzinomen werden folgende Risikofaktoren diskutiert:

Wie auch bei vielen anderen Malignomen stellt das zunehmende Alter ein nicht änderbares Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms dar [186]. Darüber

Einleitung

hinaus wird eine Risikosteigerung mit einer Adipositas assoziiert [46, 143, 146]. Unbestritten scheinen hormonelle Faktoren und die Anzahl der ovulatorischen Zyklen das Erkrankungsrisiko zu beeinflussen. So wurden orale Kontrazeptiva [47] und Sterilisation [44, 203] als protektiv bewertet. Dahingegen wurden Multiparität und lange Stillperioden mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von serösen epithelialen Ovarialkarzinome in Verbindung gebracht [118].

Gemäß einer Meta-Analyse der „Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer“ aus dem Jahre 2015 wird der Einsatz andauernder oder zurückliegender menopausaler Hormontherapie und das Eierstockkrebsrisiko mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (RR 1,43, 95 % KI 1,31-1,56; $p < 0,0001$) (insbesondere des serösen und endometrioiden histologischen Typs) in Zusammenhang gesehen [45]. Daher wird in der aktuellen Leitlinie der AWMF „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)“ auf eine Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos hingewiesen und empfohlen, im Rahmen der Aufklärung mit der Patientin auf die Nutzen-Risiko-Bewertung hinzuweisen [181].

Ein definitiv etablierter Risikofaktor für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms ist die familiäre Häufung von Tumoren im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome. Als Hauptrisikogene sind hier insbesondere das BRCA-1 oder BRCA-2 Gen (mit Mutationen im Rahmen des hereditären Mamma-Ovarialkarzinom-Syndroms HBOC), Gene die mit dem Lynch-Syndrom (hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom HNPCC) assoziiert sind, RAD51D und RAD51C wie auch ganz aktuell das BRIP1 Gen zu nennen.

Im Rahmen der deutschen AGO-TR1 Studie konnte gezeigt werden, dass neben BRCA1 und BRCA2 (mit einer Prävalenz von 20,8 % für eine Keimbahnmutation beim EOC) auch weitere, moderat penetrante prädisponierende Gene (RAD51C, Prävalenz 2,5 %, PALB2, Prävalenz 1,1 %) als pathogen mutiert detektiert werden konnten [94].

Gemäß dem deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) wurden folgende Lebenszeitriskien für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms in Abhängigkeit der zugrundeliegenden pathogenen Genmutation veröffentlicht (Tabelle 2):

Einleitung

Tabelle 2: nach den Konsensusempfehlungen des deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Quelle: [104]

Gen	Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms
BRCA1	35-59 %
BRCA2	11-17 %
BRIP1	ca. 5 % bis 70.Lebensjahr
RAD51C und RAD51D	ca. 10 %

Diese Angaben decken sich mit internationalen Daten zum Lebenszeitrisiko bei pathogener Gen-Mutation (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Angaben zum Lebenszeitrisiko von Mutationsträgerinnen, an Eierstockkrebs zu erkranken

Gen	Lebenszeitrisiko
ATM	<5 % [97]
BRCA1 / BRCA2	40 % / 20 % [6, 129]
BRIP1	10 % [149, 199, 252]
MSH2 / MSH6	>10 % / ca.10% [149]
NBN	<5 % [97]
PALB2	<5 % [156]
RAD51C	ca. 10 % [151]
RAD51D	ca. 10 % [150]

1.1.5 Histologie

1.1.5.1 Histogenese

Ovarialtumore entstehen aus drei histogenetisch unterschiedlichen Geweben: Oberflächenepithel, Stroma und Keimzellen. Der größte Anteil (ca. 90 %) der malignen ovariellen Neoplasien sind epithelialen Ursprungs [194]. In der Vergangenheit wurde angenommen, dass das Tubenkarzinom genauso wie das Peritonealkarzinom seltener Entitäten sind, sich aber biologisch wie das Ovarialkarzinom verhalten, daher werden diese drei Ausprägungen unter dem klassischen Begriff des „Ovarialkarzinoms“ subsummiert [33, 133, 194]. Die Lokalisation des Tumorursprungs wird als Suffix angegeben.

Einleitung

Ovarialtumoren nicht-epithelialen Ursprungs sind Keimzelltumoren und Keimstrang-/Stroma-Tumoren. Diese, sowie Borderline-Tumoren und Ovarialmetastasen anderer Primärtumoren werden separat klassifiziert.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden ausschließlich Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom (EOC) untersucht.

1.1.5.2 WHO-Klassifikation

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterteilt die Ovarialtumore je nach histologischen Kriterien in benigne, Borderline und maligne Gruppen. Eine tabellarische Darstellung der aktuell gültigen WHO-Klassifikation [133] ist in der folgenden Tabelle abgebildet.

Gemischte Karzinome werden nach ihrem prädominanten Typ graduiert.

Tabelle 4: histopathologische Typisierung der epithelialen malignen Tumoren auf Grundlage der WHO-Klassifikation von 2014 [133]

	Benigne	Borderline (BOT)	Maligne
Seröse Tumoren	Zystadenom Adenofibrom Oberflächliches Papillom	Seröser BOT (SBOT) / atypischer proliferierender seröser Tumor SBOT, mikropapilläre Variante/nicht-invasives low- grade Karzinom	Seröses low-grade Karzinom Seröses high-grade Karzinom
Muzinöse Tumoren	Zystadenom Adenofibrom	Muzinöser BOT (MBOT) / atypischer proliferierender muzinöser Tumor	Muzinöses Karzinom
Endometrioiden Tumoren	Endometriose Zyste Endometriose Zystadenom Endometriose Zystadenofibrom	Endometrioider BOT (EBOT) / atypischer proliferierender endometrioider Tumor	Endometrioides Karzinom
Klarzellige Tumoren	Zystadenom	Klarzelliger BOT (CBOT) / atypischer proliferierender klarzelliger Tumor	Klarzelliges Karzinom
Brenner Tumoren	Brenner Tumor	Borderline Brenner Tumor / atypischer proliferierender Brenner Tumor	Maligner Brenner Tumor
Seromuzinöse Tumoren	Seromuzinöses Zystadenom Seromuzinöses Adenofibrom	Seromuzinöser BOT / atypischer proliferierender seromuzinöser Tumor	Seromuzinöses Karzinom
			Undifferenziertes Karzinom

Einleitung

Shih, Kurman et al entwickelten ein dualistisches Modell der Ovarialkarzinogenese: Die malignen epithelialen Ovarialtumoren wurden nach ihren Eigenschaften und Ihrer Entstehung in Typ I und Typ II Tumore eingeteilt [218]. Die Typ I-Tumoren (etwa 25 % aller Ovarialkarzinome) gelten demnach als klinisch weniger aggressiv, langsam wachsend, entwickeln sich aus Borderline Tumoren und sind daher häufig auf das Organ begrenzt. Hier werden klassischerweise die low-grade Karzinome subsummiert. Dahingehend werden Typ II-Tumoren (etwa 75 % aller Ovarialkarzinome) als hochmaligne Tumoren betrachtet, sie wachsen schnell und verhalten sich klinisch aggressiv [218].

Tabelle 5: Übersicht über Typ I und Typ II Tumoren des Ovars nach Shih, Kurman et al 2004

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Histologische Typen	Low-grade serös (LGSC) Muzinös Seromuzinös Low-grade endometrioid Klarzellig Maligner Brenner Tumor	High-grade serös (HGSC) High-grade endometrioid Undifferenzierte Karzinome Karzinom Sarkome
Entstehung	Adenom > Borderline > Karzinom Entstehen schrittweise aus / sind assoziiert mit definierten Vorstufen	De-novo-Entstehung
Stadium bei Diagnose	Niedrige Stadien	Hohe Stadien
Molekulare Alterationen	Mutationen in KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, ARID1A Selten p53-Mutationen	TP53-Mutationen Hohe genetische Instabilität
Prognose	5-Jahres Überleben ca. 55 %	5-Jahres Überleben ca. 30 %

Diese ursprüngliche Klassifikation wurde durch die Autoren auf mindestens fünf pathogenetische Typen erweitert, und zwar HGSC, Endometrioid Karzinome, Klarzellige Karzinome, Muzinöse Karzinome und LGSC [134].

Den fünf Haupttypen von Ovarialkarzinomen werden nicht nur unterschiedliche histomorphologische, sondern auch molekularbiologische und klinische Charaktermerkmale zugeteilt (Tabelle 6):

Einleitung

Tabelle 6: fünf Haupttypen von Ovarialkarzinomen nach Prat et al [195]

	HGSC High Grade Serous Carcinoma	LGSC Low Grade Serous Carcinoma	MC Mucinous Carcinoma	EC Endometrioid Carcinoma	CCC Clear Cell Carcinoma
Überwiegendes Stadium bei ED	Fortgeschritten	Früh- oder Fortgeschrittenes Stadium	Frühes Stadium	Frühes Stadium	Frühes Stadium
Vermutetes Ursprungsgewebe /Vorläuferläsion	Eileiter	Seröser Borderlinetumor	Adenom-Borderline-Carcinom-Sequenz, Teratom	Endometriose, Adenofibrom	Endometriose, Adenofibrom
Genetisches Risiko	BRCA1/2	Nicht bekannt	nicht bekannt	HNPCC	nicht bekannt
Signifikante molekulare Anomalien	TP53 und BRCA	B-RAF oder K-RAS	K-RAS und ERBB2	PTEN, CTNNB1, ARID1A, PIK3CA, K-RAS, MI	HNF-1 β , ARID1A, PTEN, PIK3CA
Proliferation	rasch	Gering	intermediär	Gering	Gering
Ansprache auf die primäre Chemotherapie	80 %	26-28 %	15 %	Nicht bekannt	15 %
Prognose	Schlecht	Günstig	Günstig	Günstig	

1.1.6 Stadieneinteilung

Zur stadiengerechten Einteilung werden neben der TNM-Klassifikation der UICC [90] die Einteilung nach der der FIGO [194] herangezogen. Die FIGO-Klassifikation basieren auf einem sachgemäßen chirurgischen Staging, die TNM-Stadien auf klinischer und/oder pathologischer Klassifikation.

Einleitung

Tabelle 7: TNM und FIGO-Klassifikation [194, 196]

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Nachweis eines Primärtumors
T1N0M0	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben begrenzt
T1aN0M0	IA	Tumor auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) begrenzt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1bN0M0	IB	Tumorbefall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1cN0M0	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
	IC1	Iatrogene Kapsel- (Serosa-)Ruptur
	IC2	Präoperative Kapsel- (Serosa-)Ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
	IC3	Maligne Zellen im Aszites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2N0M0	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2aN0M0	IIA	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2bN0M0	IIB	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens (zum Beispiel Sigma/Rektum, Peritoneum, nicht Lymphknoten oder Dünndarm)
T3N0M0 T1/2N1M0	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesenen peritonealen Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen.
T1/2N1M0	IIIA1	Tumor begrenzt auf das kleine Becken, aber positive Lymphknoten IIIA1(i) LK Metastasen bis 10mm IIIA1(ii) LK Metastasen größer als 10mm
T3a2N0/1M0	IIIA2	Mikroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des kleinen Beckens mit oder ohne Lymphknotenmetastasen
T3bN0/1M0	IIIB	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des kleinen Beckens bis maximal 2cm Größe mit oder ohne Lymphknotenmetastasen
T3cN0/1M0	IIIC	Makroskopischer Tumor intraabdominal jenseits des kleinen Beckens größer als 2cm mit oder ohne Lymphknotenmetastasen
T1-3N0/1M1	IV	Fernmetastasen jenseits des Peritoneums oder der abdominalen Lymphknoten
	IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss
	IVB	Parenchymmetastasen (inklusive Mucosabefall des Darms) / extraabdominale Metastasen (inklusive inguinale und präkordiale Lymphknoten), extraperitoneale Bauchdecken- / Nabelmetastasen

Einleitung

1.1.7 Diagnostik

1.1.7.1 Früherkennung

Es gibt bisher keine etablierte Methode zur verlässlichen Früherkennung maligner Ovarialtumore, ein generelles Screening wird daher derzeit weder bei der Normalbevölkerung noch bei Risikopopulationen empfohlen. Keine der abgeschlossenen prospektiv randomisierten Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Mortalität durch CA-125-Bestimmungen und/oder transvaginale Sonographie nachweisen [32, 108, 157-159]. Die potenziellen Gefahren durch das Screening überwiegen die potenziellen Vorteile einer Früherkennung. Mögliche Risiken durch ein Screening sind insbesondere eine hohe Anzahl unnötiger operativer Eingriffe basierend auf falsch positiven Befunden, die schließlich kein Ovarialkarzinom aufweisen, aber dennoch teilweise zur Entfernung einer oder beider Ovarien und/oder Tuben führten [32, 108].

Für Frauen, die nach den gängigen Kriterien als Hochrisikopatientinnen gelten (z.B. bei pathogener Mutation in BRCA1/2) wird nach eingehender multidisziplinärer Beratung und abgeschlossener Familienplanung die prophylaktische Entfernung der Adnexe angeraten [249].

1.1.7.2 CA-125

Das Cancer-Antigen 125 ist ein Glykoprotein. Es wird im Amnion und in Derivaten des fetalen Zölomepithels (Pleura, Peritoneum, Perikard) exprimiert. Beim Erwachsenen ist es im Tubenepithel, Endometrium, Endozervix sowie in der Pleura und im Peritoneum nachweisbar.

Die Erhöhung des CA-125-Spiegels kann verschiedene benigne und maligne Ursachen haben, daher eignet sich dieser Marker nicht als Screeningmethode. Er kann physiologisch während der Menstruation, vor der Menopause und während der Schwangerschaft erhöht sein. Auch benigne Erkrankungen wie Endometriose, gutartige Neoplasien des Ovars, Adnexitis, Entzündungen im Beckenbereich [84], Leberparenchymerkrankungen [53], Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen und Pleuraergüsse [161] können zu erhöhten Werten führen. Die Erhöhung des Tumormarkers kann auch durch andere bösartige Neoplasien (Tumoren des Endometriums, Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom und Tumoren des Gastrointestinaltrakts) [107, 161] bedingt sein.

Einleitung

1.1.7.3 Sonographie

Im Rahmen der Diagnostik und Abklärung von Adnextumoren stellt die transvaginale Sonographie aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und fehlender Strahlenbelastung für die Patientin eine einfach handhabbare Methode dar. Die Aussagekraft der transvaginalen Sonographie ist jedoch stark abhängig von der Expertise des Untersuchers. Durch die Anwendung der IOTA-Kriterien soll durch den Einsatz von standardisierten Merkmalen die Malignitätseinschätzung optimiert werden [120, 176, 235]. Sie beinhalten 10 sonographische Kriterien [233] deren Malignitätsrate und -risiko durch eine Risikoabschätzung [234] beurteilt werden. Bei nicht klassifizierbaren Tumoren wird eine zweistufige Strategie verfolgt, bei welcher der Befund durch einen erfahrenen Ultraschalluntersucher kontrolliert wird [232]. Angaben zur Sensitivität und Spezifität des Ultraschallscreening betragen zwischen 73-84,9 % und 98,2 % (UKCTOCS Studie / UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) sowie 86,4 % und 98,8 % im Kentucky Ovarian Cancer Screening Trial [108, 157, 244].

1.1.7.4 Weiterführende bildgebende Diagnostik

Es existiert keine apparative diagnostische Maßnahme die ein operatives Staging ersetzen und die Operabilität verlässlich einschätzen kann [249].

Die Leitlinien empfehlen neben dem transvaginalen Ultraschall weitere bildgebende Diagnostik (z.B. durch CT, MRT, PET/CT und PET bei speziellen Fragenstellungen) zur Ausbreitungsdiagnostik und zur differentialdiagnostischen Abklärung [249].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher radiologischer Verfahren intensiv untersucht und dabei für die PET/CT-Untersuchung die höchsten Raten detektiert (Sensitivität: 62 % - 100 %; Spezifität: 85 % - 100 %) [35, 126, 172, 204, 262]. In einer prospektiven Studie, welche die Korrelation zwischen PET/CT, Dopplersonographie und CT oder MRT bei Diagnose und Staging des Ovarialkarzinoms untersuchte, waren die Ergebnisse wie folgt: Die höchste Sensitivität bei der Unterscheidung von benignen/borderline und malignen Ovarialtumoren zeigte die PET/CT (91,6 %) bei einer Spezifität von 81,6 %, gefolgt von CT oder MRT (Sensitivität 82,5 %, Spezifität 63,6 %) und Dopplersonographie (Sensitivität 79,5 %, Spezifität 75,9 %) [172]. In der klinische Routine hat sich vornehmlich die Kombination von Ultraschall- und konventioneller CT-Diagnostik als präoperative Standardverfahren zur Diagnose und Tumorausbreitung etabliert.

Einleitung

Klinisch relevant ist allerdings auch, inwieweit mittels der prä-operativen Bildgebung eine Treffgenauigkeit für die operative Resektabilität eines ausgedehnten Tumors gegeben ist. Hierzu haben verschiedene Arbeitsgruppen auf der Basis von computertomographischen Markern Modelle für die Vorhersagbarkeit einer suboptimalen Zytoreduktion erarbeitet [25, 57, 160, 174].

Suidan et al identifizierten in einer prospektiven Multicenterstudie neun Kriterien, die signifikant mit (operativ) suboptimaler Zytoreduktion assoziiert waren, um auf diese Weise ein Vorhersagemodell zu entwickeln, welches zu einer besseren präoperativen Selektion von Patientinnen führen sollte. Es basiert auf drei klinischen und sechs radiologischen Kriterien (Klinische Parameter: Alter >60 Jahre; CA-125 >500U/ml; ASA 3-4; radiologische Kriterien: suprarenale retroperitoneale Lymphknoten >1cm; diffuse Dünndarmadhäsionen/-verdickungen; und Läsionen >1cm im Dünndarmmesenterium, an der Wurzel der Arteria mesenterica superior, im perisplenischen Bereich und in der Bursa omentalis) [226].

1.1.8 Therapie

Die Therapie des epithelialen Ovarialkarzinoms fußt auf zwei Säulen: Operation und Systemtherapie. Das Ziel der Operation ist neben einer Diagnosesicherung und einem intraoperativen Staging insbesondere die komplette makroskopische Tumorsektion [249]. Da die meisten epithelialen Ovarialkarzinome im fortgeschrittenen Stadium (FIGO IIB-IV) diagnostiziert werden, ist zur Erzielung einer makroskopischen Tumorfreiheit in einem hohen Prozentsatz ein multiviszeraler Eingriff, insbesondere mit ausgedehnter Oberbauchchirurgie [95] erforderlich.

1.1.8.1 Therapie im Frühstadium

In den Frühstadien (FIGO I-IIA) wird eine Staging-Längsschnittlaparotomie durchgeführt, welche in der Regel die im Folgenden aufgeführten Prozeduren umfasst: Exploration der gesamten Abdominalhöhle mit Palpation und Inspektion; Entnahme einer Peritonealzytologie; Peritonealbiopsien aus allen auffälligen Arealen, mindestens jedoch aus Douglas-Raum, Blasenperitoneum, Beckenwände, parakolische Rinnen beidseits und Zwerchfellkuppen beidseits; bilaterale Adnexektomie und Hysterektomie; infragastrische oder infrakolische Omentektomie; bilaterale pelvine und paraortale Lymphonodektomie. Bei muzinösem oder unklarem histologischen Subtyp erfolgt darüber hinaus eine Appendektomie. Ein

Einleitung

fertilitätserhaltenes Vorgehen kann bei bestehendem Kinderwunsch und unilateralem Tumor im Stadium I im individuellen Fall erwogen werden [249].

Patientinnen ab einem Stadium IC oder IA/B und Grad 3 wird eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen empfohlen [239, 249], bei einem Stadium IA G2, IB G1/2 kann sie angeboten werden [249, 258].

1.1.8.2 Therapie im Spätstadium

Der Goldstandard beim fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom ist derzeit eine Abfolge von primärer Debulking-Operation und darauffolgender platinbasierter Kombinationschemotherapie [58, 249].

Eine kontroverse Diskussion zum optimalen Zeitpunkt der Debulking-Operation kam nach der Publikation der Daten von zwei prospektiv randomisierten Studien (EORTC- und CHORUS-Studie [121, 246] auf. Zusammengefasst untersuchten beide Studien das Überleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die entweder nach dem herkömmlichen Standard zunächst eine primäre Debulking-OP gefolgt von der firstline Systemtherapie erhielten oder nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) die Operation im Intervall. Beide Studien konnten die Nicht-Unterlegenheit der neoadjuvanten Therapieweise belegen; das Überleben der Patientinnen unterschied sich in den beiden Therapiearmen nicht signifikant. Als positiver Begleiteffekt schien die Herangehensweise im Neoadjuvanzarm sogar mit signifikant niedrigerer peri-/postoperativer Morbidität einherzugehen. Eine kritiklose Anerkennung dieser Daten hat sich international nicht durchgesetzt, da insbesondere die operative Radikalität in beiden Studien nicht akzeptabel ist. Zusammenfassend ergaben sich auf Basis der bisherigen Studienergebnisse [201, 208, 241, 246] keine Vorteile für eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer Intervalloperation, daher wird aktuell von der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ die primäre Debulkingoperation gefolgt von der stadiengerechten Systemtherapie empfohlen [249]. In Anbetracht der kontroversen Diskussion um den optimalen Zeitpunkt der Debulking-Operation rekrutiert derzeit die AGO-TRUST-Studie (NCT02828618), die unter strengen Kriterien der operativen Qualitätsstandards zur Klärung der Frage beitragen soll. An dieser Studie nehmen nur Zentren teil, die sich im Vorfeld durch eine ausgesprochen hohe operative Operations-Qualität und einem operativen Audit qualifizieren mussten.

Einleitung

Die primäre Operation im Spätstadium beinhaltet meist über die Operationsprozeduren bei Frühstadien hinaus multiviszzerale Resektionen, um eine makroskopisch vollständige Resektion zu erreichen. Mehrere prospektive Studien haben nachgewiesen, dass bei fortgeschrittenem EOC das mediane Gesamtüberleben durch eine Erweiterung von Operationsprozeduren mit konsekutiv verbesserter Komplettresektionsrate signifikant verlängert wird [27, 40, 59, 62, 95, 127]. Diese komplexen operativen Eingriffe beinhalten beispielsweise eine komplette Deperitonealisierung; en-bloc-Resektion des Beckens; ausgedehnte Oberbauchchirurgie (Zwerchfell(-teil)resektion; Leberteileresektion; Pankreasteileresektion; Cholezystektomie; Resektion des Omentum minus; Splenektomie); Darmteileresektionen über die Sigmaresektion und Appendektomie hinaus; Resektion von makroskopischen Bauchwandmetastasen; Magenteileresektion; ggf. Nephrektomie; Resektion von Blase oder Ureter; sowie teilweise Lymphonodektomien jenseits des Beckens oder paraaortal oberhalb der Nierengefäße.

Bei über 60 % (64,8 %) der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sind Darmeingriffe, bei etwa 30 % sogar multiple Darmeingriffe notwendig [91].

Der Stellenwert einer systematische Lymphonodektomie war lange Zeit unklar. Nach der Publikation der Ergebnisse der LION-Studie ist nun klar, dass bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, bei denen eine makroskopische komplette Tumorsektion erreicht werden konnte und die weder palpatorisch noch radiologisch suspekte Lymphknoten aufwiesen, kein zusätzlicher Benefit durch eine ergänzende systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie erzielt werden konnte. Im Gegenteil waren die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität signifikant höher. [96].

Im Anschluss an die primäre Debulking-Operation wird beim Ovarialkarzinom Stadium IIb bis IV die first-line Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen durchgeführt. Zudem kann im Stadium FIGO IIIB bis IV eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen VEGF, hinzugenommen werden [23, 249].

Einleitung

1.1.9 Prognose

Die stärksten unabhängigen Prognoseparameter sind das initiale Tumorstadium und der verbliebene Tumorrest nach der Operation. Du Bois et al zeigten in ihrer Metaanalyse aus drei prospektiven Studien mit insgesamt 3126 Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC, welchen bedeutenden Stellenwert der postoperative Tumorrest besitzt. Die Patientinnen wurden nach dem verbliebenen Resttumor eingeteilt (Makroskopische Komplettresektion, geringer Residualtumor 1-10 mm und Residualtumor mit einem Durchmesser von >10 mm). In multivariater Analyse zeigten die Patientinnen mit makroskopischer Komplettresektion ein längeres Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu den beiden anderen Patientengruppen. Für die Tumorreduktion auf 1-10 mm konnte eine geringe, aber dennoch signifikante prognostische Bedeutung gegenüber der Tumorreduktion auf >10 mm nachgewiesen werden. Weitere unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren Alter, Allgemeinzustand, Differenzierungsgrad, FIGO-Stadium und Histologie (der muzinöse Subtyp). Die Analysen zeigen, dass das Vorhandensein eines postoperativen Resttumors die meisten prognostischen Faktoren außer Kraft setzt. Nur das FIGO-Stadium und muzinöse Histologie verbleiben als signifikante prognostische Faktoren [59]. Auch für Patientinnen im FIGO Stadium IV konnte der signifikante Überlebensvorteil durch eine Komplettresektion durch mehrere Arbeitsgruppen eindeutig belegt werden [10, 257, 260]. Aus klinischer Sicht ist es daher bedeutend, eine makroskopisch komplette Resektion zu erzielen.

1.1.10 Peri-/postoperative Morbidität und Mortalität

Wie bereits dargestellt ist zur Erzielung einer optimalen Tumorresektion im Rahmen der Debulking-Operation eine ausgedehnte und multiple Organe betreffende und großflächige Deperitonealisierung erforderlich. So ist es nachvollziehbar, dass nicht nur wegen dieser Radikalität, sondern auch insbesondere aufgrund heterogener Patientenmerkmale und -belastbarkeit die Gefahr für relevante postoperative Komplikationen/Mortalität besteht.

Gerestein et al analysierten vielseitige Faktoren, die mit postoperativer Mortalität/Morbidität einhergehen. Drei bevölkerungsbezogene Studien wiesen eine post-operative Mortalitätsrate von 3,7 % (2,5-4,8 %) auf. Erfahrungsberichte von

Einleitung

Single-Center-Studien beziffern die post-operative Mortalitätsraten auf 2,5 % (0-6,7 %). Studien, die sich auf spezifische chirurgische Fragestellungen im Rahmen der primären Debulkingoperation fokussierten berichten von post-operativen Mortalitätsraten um 2,7 % (0-5,9 %), wobei hier zwei Studien bei Patientinnen mit Splenektomie eine auffallend hohe post-operative Mortalitätsrate von 8,8 % und 17 % aufwiesen. [83]. Eine klinisch relevante post-operative Morbidität nach radikaler primärer Debulking-Operation wird zentren-/erfahrungsspezifisch bei zwischen 18-66 % angegeben (siehe Tabelle 8).

Zu beachten ist, dass in diesem Zusammenhang eine Reihe von Komplikationen nicht allein durch die chirurgische Prozedur, sondern vielmehr im Kontext eines recht vulnerablen und tumor-/patientengetriggerten Gefüges bedingt sind. Daher ist es von ganz besonderer Bedeutung idealerweise präoperativ zutreffend abzuschätzen, inwieweit eine Patientin gefährdet ist, eine höhergradige Morbidität/Mortalität zu erleiden. Hierzu werden im nachfolgenden Kapitel etablierte Prognosefaktoren aufgezeigt.

Einleitung

Tabelle 8: Vergleich von Studien zur Morbidität und / oder Mortalität

Autor	Journal	Jahr	Patienten- zahl	Morbidität / Komplikatio- nen	Mortalität
Chen et al [38]	Gynecologic Oncology	1985	84	66,6 %	
Eisenkop et al [64]	Gynecologic Oncology	1992	263	34,2 %	6,1 %
Bristow et al [26]	Gynecologic Oncology	1999	84	32 %	6 %
Uttler et al [240]	Geburtshilfe und Frauenheilkunde	2005	99	31 %	3 %
Aletti et al [4]	Gynecologic Oncology	2007	564	18,4 %	4,8 %
Gerestein et al [82]	European Journal of Cancer	2010	293	34 %	4,8 %
Panici et al [182]	Gynecologic Oncology	2015	121	29,7 %	0,8 %
Heintz et al [98]	International Journal of Gynecology and Obstetrics	1987	70		2,9 %
Kuhn et al [130]	Geburtshilfe und Frauenheilkunde	1993	103		1 %
Tamussino et al [227]	Gynecologic Oncology	2001	364		3,9 %
Eisenkop et al [63]	Gynecologic Oncology	2003	408		2,5 %
Chi et al [41]	Gynecologic Oncology	2004	140		0,71 %
Aletti et al [1]	Gynecologic Oncology	2006	244		1,2 %
Harter et al [95]	Gynecologic Oncology	2011	396		1,6-2,3 %
Kumar et al [131]	Gynecologic Oncology	2015	620		3,2 %

1.1.10.1 Prognostische Faktoren für die postoperative Morbidität und Mortalität

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich der Evaluierung von prä-/intraoperativen Variablen, die einen hohen Stellenwert in der Prädiktion einer postoperativen Morbidität und Mortalität einnehmen, gewidmet.

Als Prädiktoren für höhergradige Morbidität und Mortalität wurden hierbei unter anderem eine Hypoalbuminämie, ein höheres Patientenalter, ein höheres FIGO-Stadium, ein schlechter Performance-Status, die operative Komplexität und die Operationsdauer als statistisch signifikante Prädiktoren evaluiert [4] [131] [9] [82] [4] [231].

Einleitung

1.2 Sarkopenie

1.2.1 Historie und Definitionen

1.2.1.1 Historie

Der Begriff Sarkopenie leitet sich aus den griechischen Wörtern „sarx“ für Fleisch und „penia“ für Verlust ab und wurde 1989 durch Irwin H. Rosenberg geprägt [209]. Im Jahr 1998 definierte Baumgartner Sarkopenie als Muskelmasse (ermittelt durch Duale Röntgenabsorptiometrie in den Gliedmaßen) welche zwei Standardabweichungen unter der eines durchschnittlichen gesunden jungen Erwachsenen liegt. Als Referenzgruppe wurden 18-40-jährige Teilnehmer der Rosetta Studie genutzt [18].

1.2.1.2 Konsensusdefinitionen

Im Jahr 2009 wurde von der IWGS (International Working Group on Sarcopenia) die folgende Definition erarbeitet: „Sarkopenie ist ein altersassoziierter Verlust von Skelettmuskelmasse und Funktion. Sarkopenie ist ein komplexes Syndrom, das mit Muskelmasseverlust allein oder in Verbindung mit erhöhter Fettmasse verbunden ist. Die Ursachen der Sarkopenie sind multifaktoriell und können neben Inaktivierung, Veränderungen der endokrinen Funktion, chronische Krankheiten, Entzündungen, Insulinresistenz und Mangelerscheinungen umfassen. Obwohl die Kachexie eine Komponente der Sarkopenie sein kann, sind die beiden Bedingungen nicht gleich.“ [74].

Die ESPEN-SIG (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups) definierte 2009 Sarkopenie als Vorhandensein niedriger Skelettmuskelmasse und geringer Muskelkraft (letztere, so wird empfohlen, kann durch die Schrittgeschwindigkeit ermittelt werden) [170].

Im Jahr 2010 wurde von der EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), unterstützt von der ESPEN, der IANA (International Academy of Nutrition and Metabolism) und der IAGG-ER (International Association of Gerontology and Geriatrics), ein europäischer Konsens über die Definition und Diagnose von Sarkopenie erarbeitet: Das Syndrom Sarkopenie beschreibt den Verlust von Muskelmasse und Muskelfunktion [49]. Die Diagnose basiert auf den in Tabelle 9 aufgeführten Kriterien:

Einleitung

Tabelle 9: : Diagnosekriterien für Sarkopenie festgelegt durch die EWGSOP im Jahr 2010 [49]

Die Diagnose basiert auf der Feststellung von Kriterium 1 plus (Kriterium 2 oder Kriterium 3)	Zur Ermittlung der Kriterien empfohlene Messtechniken
1. Geringe Muskelmasse	Das Kriterium Muskelmasse wird durch bildgebende Verfahren (CT, MRT, DXA) oder alternativ durch bioelektrische Impedanzanalyse ermittelt. Diese Verfahren werden unter 1.2.4 (Diagnostik) erläutert.
2. Geringe Muskelstärke	Messung der Muskelstärke durch Ermittlung der Handgriffstärke: die maximale isometrische Kraft der Hand und Unterarmmuskeln wird durch ein Hand-Dynamometer ermittelt [144, 205].
3. Geringe körperliche Leistungsfähigkeit	Der „Short Physical Performance Battery“ Test [93] überprüft die Bereiche, Gehgeschwindigkeit, Beinkraft und Ausdauer. Der „Usual gait speed“ testet die gewöhnliche Gehgeschwindigkeit [29] Der „Timed get-up-and-go“ Test beurteilt die Leistungsfähigkeit anhand von Gleichgewicht, Gehgeschwindigkeit und der Fähigkeit aufzustehen und sich zu setzen [153].

Es erfolgte eine Einteilung in primäre (altersbedingte) und sekundäre Sarkopenie, welche auch außerhalb des Alterungsprozesses nachgewiesen werden kann.

Tabelle 10: primäre und sekundäre Ursachen für Sarkopenie [49]

Primäre Sarkopenie	
Altersbedingte Sarkopenie	Nur durch Alterung bedingt
Sekundäre Sarkopenie	
Aktivitätsbezogene Sarkopenie	Kann durch Immobilität oder durch einen bewegungsarmen Lebensstil bedingt sein
Krankheitsbezogene Sarkopenie	Bei fortgeschrittenen Organschäden (von Herz, Lunge, Leber, Niere, Hirn), entzündlichen, malignen oder endokrinen Erkrankungen
Ernährungsbezogene Sarkopenie	Resultiert durch mangelnde Aufnahme von Energie und/oder Eiweiß, wie beispielsweise bei Malabsorption, gastrointestinalen Erkrankungen oder medikamentös bedingt

EWGSOP und IWGS beschreiben als klinischen Grenzwert für eine Verringerung der Skelettmuskulatur eine Abweichung von 2 Standardabweichungen der Muskelmasse bezogen auf die Körpergröße (Skelettmuskelmassenindex, kg/m^2) unterhalb des Mittelwertes einer gesunden jungen Referenzgruppe gleichen Geschlechts.

Einleitung

1.2.1.3 *Sarcopenic obesity*

Ein weiteres Phänomen ist eine Veränderung der Muskelzusammensetzung und -qualität, die mit erhöhter Menge des Fettgewebes einhergeht [192, 247]. Dieses pathophysiologische Phänomen wird als sarcopenic obesity bezeichnet. Hierbei kann im Verlauf das Körpergewicht gleichbleibend sein oder zunehmen, so dass der Muskelverlust maskiert wird [17, 270].

1.2.1.4 *Kachexie*

Vereinbartes diagnostisches Kriterium für Kachexie ist ein Gewichtsverlust von mehr als 5 % in den letzten 6 Monaten oder von mehr als 2 % bei Personen, die bereits Untergewicht (BMI <20 kg / m²) oder eine Sarkopenie aufweisen. Ein internationaler Konsens eines Expertengremiums definiert Sarkopenie bei Krebspatienten als grundlegenden Teil der Krebskachexie und als wichtigen Teil der Beurteilung von Krebspatienten [71, 170].

Kachexie ist seit langem als Begleiterscheinung von Krebs bekannt. Krebskachexie wurde als multifaktorielles Syndrom definiert, welches sich durch einen fortwährenden Verlust der Skelettmuskelmasse (mit oder ohne Verlust der Fettmasse) kennzeichnet. Dieser Zustand ist durch herkömmliche Ernährungsunterstützung nicht vollständig reversibel und kann zu fortschreitenden funktionellen Beeinträchtigungen führen. Es herrscht eine negative Protein- und Energiebilanz. Ursache hierfür kann variabel eine Kombination von reduzierter Nahrungsaufnahme und abnormalem Stoffwechsel sein. Eine Kachexie wird mit reduzierter körperlicher Funktion, verminderter Toleranz gegenüber systemischer Therapie und verminderter Überlebensrate in Verbindung gebracht [71].

Der Unterschied einer Krebs-assoziierten Kachexie zur Sarkopenie bei Krebserkrankungen definiert sich dadurch, dass bei ersterer eine Sarkopenie mit Gewichtsverlust vorliegen muss [71].

1.2.1.5 *Frailty*

Frailty (Gebrechlichkeit) wurde von Fried et al als klinisches Syndrom definiert, bei welchem drei oder mehr der folgenden Kriterien vorliegen: ungewollter Gewichtsverlust (ca. 5 kg im vergangenen Jahr), subjektiv empfundene Erschöpfung, objektivierte Muskelschwäche (Handkraftmessung), reduzierte Gehgeschwindigkeit und herabgesetzte körperliche Aktivität [77]. Frailty ist mit einer Verschlechterung der

Einleitung

Mobilität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, Krankenhausaufenthalten und erhöhter Mortalität assoziiert [77].

1.2.1.6 *Adipositas*

Übergewicht wird definiert als Body Mass Index von 25 - 29,9 kg/m² und Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m² [115, 173]. Adipositas schließt die Anwesenheit von Krebskachexie nicht aus und kann vielmehr ihr Erscheinungsbild maskieren [191, 192].

1.2.1.7 *Body Mass Index (BMI)*

Üblicherweise wird zur Beurteilung des Körperhabitus bei Krebspatienten das Gewicht und der BMI (Body Mass Index, gewichtsadjustiert für die Körpergröße, kg/m²) verwendet, um Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und drei Klassen von Adipositas zu beschreiben [254]. Das Körpergewicht und der Body-Mass-Index sind zwar anerkannte Indizes für den Gesundheitszustand, können aber insbesondere für Menschen mit spezifischen klinischen Bedingungen potenzielle Verschiebungen zwischen mageren und Fettgewebekompartimenten nicht genau darstellen [191]. Die Korrelation von BMI zu Fettanteil oder Muskelmasse ist beispielsweise bei Krebspatienten durch Änderung der Körperzusammensetzung durch Muskelabbau, Wassereinlagerungen im Gewebe oder Aszites nicht gegeben.

Bei Gewichtsänderungen gewinnen oder verlieren Krebspatienten nicht notwendigerweise Fett- und Skelettmuskelmasse zu gleichen Proportionen. Auch kann eine Gewichtsstabilität bei Fettzunahme und Verlust von magerer Masse vorliegen. Sarkopenie, Sarkopenische Adipositas (sarcopenic obesity) und Krebskachexie können sich bei jedem gegebenen BMI und Körpergewicht manifestieren, sie werden durch die Verwendung dieser anthropometrischen Mittel allein nicht erkannt. Daher ist die Bewertung der Körperzusammensetzung unter Verwendung von zusätzlichen Techniken von großer Bedeutung [190].

1.2.1.8 *Bodycomposition*

Bodycomposition (Körperzusammensetzung) als wissenschaftlicher Begriff bezieht sich auf die Menge an Fett und magerem Gewebe im menschlichen Körper. Die Anteile der verschiedenen Gewebe werden hinsichtlich Proportion und Verteilung quantifiziert.

Einleitung

Tabelle 11: Body composition Terminologie [191, 250]

Bezeichnung		Gewebe
FFM (Fat-free mass) Fettfreie Masse	LST (lean soft tissue) mageres Weichteilgewebe	Muskulatur, Organe, Bindegewebe
	Knochen	
Fettmasse		Fettgewebe

Mageres Weichteilgewebe (LST) beinhaltet das gesamte Körperwasser, Gesamtkörperprotein, Kohlenhydrate, fettfreie Lipide und Weichteilmineralien mit Ausnahme des Knochenmineralgehalts (Muskulatur, Organe, Bindegewebe); Fett und Knochen sind ausgeschlossen. Die fettfreie Masse (FFM) wird gebildet von Skelett- und Viszeralmuskulatur, Organen, Bindegewebe und Knochen. Mit andere Worten, FFM ist die Summe von LST und Knochen. Muskelmasse oder Skelettmuskelmasse sind ein wichtiger Bestandteil von LST und FFM [191, 250].

1.2.2 Ätiologie

Ätiologisch werden mehrere Faktoren und Mechanismen, die zur Entstehung einer Sarkopenie führen können, diskutiert. Nachfolgend werden einige Erklärungsansätze, die wissenschaftlich durch Experimente belegt wurden, dargestellt.

1.2.2.1 Altersbedingte Veränderungen der Muskelzusammensetzung

Die altersbedingten Veränderungen des Muskelgewebes können bereits um das 25. Lebensjahr beginnen, mit einer Progredienz ab dem 40. Lebensjahr mit einem Verlust von sowohl Typ I als auch Typ II-Muskelfasern und einer Atrophie der Typ II-Muskelfasern [70, 123, 147]. Die Muskelkraft nimmt ebenfalls ab dem vierten Jahrzehnt ab [55, 128, 168, 169, 267, 268]. Die durchschnittliche altersbedingte Abnahme der Muskelstärke liegt in der siebten und achten Dekade in der Größenordnung von 20 bis 40 %. Noch größere Verluste (50 % oder mehr) wurden für Personen in der neunten Dekade und darüber hinaus berichtet [55].

Satellitenzellen, die myogenen Vorläuferzellen, so wird diskutiert, verlieren mit dem Alter ihr regeneratives Potential. Die Anzahl der Satellitenzellen nimmt mit zunehmendem Alter in Muskelfasern ab [216].

Einleitung

Forsberg et al haben 1991 bei 50 gesunden normalgewichtigen Probanden im Alter von 19 bis 85 Jahren die Muskelzusammensetzung mittels Muskelbiopsien im Hinblick auf Alter und Geschlecht untersucht. Die Studie zeigt, dass Altern und weibliches Geschlecht mit erhöhten Muskelfettanteilen assoziiert sind: Die Altersgruppe ab 61 Jahren zeigte im Vergleich zu den Altersgruppen 19-40 und 41-60 Jahre einen erhöhten Fettanteil in der Muskulatur. Ein Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Probanden der Altersgruppen unter 60 Jahren zeigte einen höheren Fettanteil der Muskulatur der Frauen [75].

Die Skelettmuskeln beinhalten Kollagen und andere extrazelluläre Matrixproteine, von denen ebenfalls berichtet wird, dass sie im höheren Alter zunehmen [99, 154, 202].

1.2.2.2 Neuromuskuläre Alterungsprozesse

Es kommt zu einem Verlust von alpha-Motoneuronen im Rückenmark [236], und zur Degeneration der neuromuskulären Endplatten (die präterminalen Anteile der motorischen Axone zeigen Anteile abnormer Ausdünnung, Dehnung und Aussprossung, während die postsynaptischen Endplatten in Größe abnehmen und sich die Anzahl, Länge und Dichte des subneuronalen Faltenapparates verringern) [109]. Altersbedingte Verluste der motorischen Einheiten sind ein Hauptfaktor für die Verringerung der Kontraktionsstärke [56].

1.2.2.3 Altersbedingte Veränderungen des Hormonsystems

Im Alterungsprozess verändern sich hormonelle Faktoren: GH , IGF-1 [269] und Testosteron-Spiegel nehmen ab, und hiermit ihre anabolen Funktionen ebenfalls. Die Hormonsensibilität verringert sich ebenfalls. Die Proteinsynthese im Skelettmuskel wird bei älteren Patienten zunehmend resistent gegen die anabole Wirkung von Insulin [124, 200].

1.2.2.4 Altersbedingte Veränderungen des Immunsystems

Das menschliche Altern ist durch eine chronische, niedriggradige Entzündung charakterisiert [76]. Sie geht mit einer Dysregulation der Zytokine TNF-alpha, IL-6, IL-1 und CRP einher. Die proinflammatorischen Zytokine (TNF, IL1 und IL6) fördern den Muskelabbau direkt durch Erhöhung des myofibrillären Proteinabbaus und durch Verringerung der Proteinsynthese. Sie sind auch mit der Abnahme der Muskelstärke assoziiert [124, 141, 213].

Einleitung

1.2.2.5 Metabolische Ursachen für Sarkopenie

Weitere Ursachen für den Muskelabbau oder -umbau sind Mangel- und Fehlernährung. So zeigen Studien, dass sich Veränderungen in der Zusammensetzung von Mahlzeiten auf die Muskelproteinsyntheserate und den Proteinumsatz auswirken [155, 177, 248]. Im Alter finden Änderungen im Proteinstoffwechsel statt. Die Skelettmuskulatur zeigt beispielsweise eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber der anabolen Wirkung von Proteinzufuhr [17, 43, 81] sowie auch gegenüber der antikatabolen Wirkung von Insulin [256]. Zahlreiche Studien berichten über eine Gesamtabnahme der Skelettmuskel-Proteinsyntheserate im Alter [15, 207, 219, 264, 265].

1.2.2.6 Mobilitätsbedingte Ursachen für Sarkopenie

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass die Muskelproteinsyntheserate durch Bewegung angeregt wird [49, 171, 263, 266]. Immobilität führt im Gegensatz dazu zum Verlust von Muskelmasse [122] und im fortgeschrittenen Alter ist ein Muskelaufbau nach immobilitätsinduzierter Muskelatrophie reduziert [224].

1.2.3 Epidemiologie

Eine systematische Literaturrecherche der Arbeitsgruppe ISI (International Sarcopenia Initiative, bestehend aus Repräsentanten der EWGSOP und der IWGS) aus dem Jahr 2014 analysiert 18 internationale Studien, welche sich unter anderem mit der Prävalenz von Sarkopenie (durch die EWSOP definiert) bei Erwachsenen ab 50 Jahren befassen. Die ISI zeigt, dass die Prävalenz von Sarkopenie bei in häuslicher Umgebung lebenden Individuen zwischen 1-29 % (bis zu 30 % bei Frauen) variiert, bei Patienten in Langzeitpflege Institutionen zwischen 14-33 % (bis zu 68 % bei Männern) und bei Patienten im stationären Setting bei ca. 10 % liegt. Die meisten untersuchten Studien zeigten einen Anstieg der Prävalenz von Sarkopenie bei zunehmendem Alter [50].

Die große Varianz erklärt sich durch die Nutzung verschiedener Sarkopenie Definitionen [16, 22] und diagnostischer Tools [19]. Janssen et al haben im Jahr 2004 anhand der Daten der nationalen Umfragen NHANES III und NMCUES die Kosten für das US-amerikanische Gesundheitssystem im Jahr 2000 auf 18,5 Milliarden US-Dollar geschätzt [113].

Einleitung

1.2.4 Diagnostik

Zur Erfassung einer Sarkopenie werden verschiedene diagnostische Verfahren (CT, MRT, BIA und DXA) von der EWGSOP als die diagnostischen Techniken der ersten Wahl empfohlen, um die Körperzusammensetzung zu ermitteln [49]. Tabelle 12 zeigt die verschiedenen Verfahren im Vergleich.

Tabelle 12: Apparative diagnostische Verfahren zur Erfassung von Sarkopenie

	Diagnostisches Verfahren	Vorteile	Nachteile
BIA	ermittelt die Körperkompartimente (Fettfreie Masse; Körperfett; Körperzellmasse; Gesamtkörperwasser; extra- und intrazelluläres Wasser) durch Ermittlung der Gewebsleitfähigkeit mit Hilfe von Wechselstrom bei Individuen ohne signifikante Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen [138].	Geringe Kosten. Nicht-invasiv. leicht verfügbar, tragbares Gerät. leicht durchführbar.	Nicht geeignet bei Aszites oder Alterationen im Hydrationsstatus [139, 166, 178]. BIA über- oder unterschätzt die Fettfreie Masse bei Krebspatienten im Vergleich zu DXA [166]. Nicht validiert für Krebspatienten [65].
DXA	röntgendiagnostisches Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung. Die Messung beruht auf der unterschiedlichen Röntgenabsorption von Mineralgewebe, Fettgewebe und Weichteilgewebe [66, 114].	Reproduzierbar. Schnell durchführbar.	Strahlenexposition. Eingeschränkte Genauigkeit bei der Differenzierung von Fett- und magerem Weichteilgewebe insbesondere bei schlanken Individuen [242].
CT	röntgendiagnostisches Schnittbildverfahren. Eine Körperrregion wird durch Detektion der Schwächungsprofile von Röntgenstrahlen aus verschiedenen Richtungen bildlich dargestellt. Die Messung beruht auf der Ermittlung der lumbalen Querschnittsfläche der Skelettmuskulatur.	Integration in der Routineversorgung von Krebspatienten. Validierung der Messergebnisse im Vergleich mit DXA bei Krebspatienten [166]. Goldstandard als bildgebendes Verfahren zur Analyse der Körperzusammensetzung auf der Ebene Gewebe/Organe [100]. Die Messergebnisse zeigen eine hohe Korrelation mit der gesamten Skelettmuskulatur des Körpers [162, 217]. Die Skelettmuskeldichte im CT korreliert mit dem Fettanteil der Skelettmuskulatur [87].	Strahlenexposition. Spezielle Software notwendig.

Einleitung

<p>MRT</p>	<p>Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, welches Magnetfelder und Radiowellen nutzt, um Gewebetypen darzustellen.</p>	<p>Keine Strahlenexposition. Guter Gewebekontrast.</p> <p>Die MRT erlaubt eine exakte Darstellung von Körperzusammensetzung und Muskelquerschnittsfläche [21, 162].</p> <p>Die MRT kann zur Quantifizierung des intramuskulären Fettgehaltes genutzt werden [87, 88].</p> <p>Validierung der Methode im Vergleich zur CT [68, 220].</p>	<p>Hohe Kosten. Geringere Verfügbarkeit. Zeitaufwendig. Spezielle Software notwendig. Messung der Skelettmuskeldichte (siehe Kapitel 1.2.4.2) ist nicht möglich.</p>
-------------------	---	---	--

In der Sarkopenieforschung werden zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik klinische Parameter zur Objektivierung der Muskelkraft getestet (siehe Tabelle 9).

Bei Krebspatienten wird aufgrund der Verfügbarkeit empfohlen, die im Rahmen der Diagnosestellung durchgeführte Computertomographie zur Messung zu nutzen [166, 230].

1.2.4.1 Skelettmuskelindex (SMI)

Der Skelettmuskelindex ist eine Kennzahl, die verwendet wird, um den Anteil der Skelettmuskelmasse an der Körpermasse darzustellen (Skelettmuskelindex (SMI) = absolute Skelettmuskelmasse / Körpermasse x 100). Bei Sarkopenie ist der Skelettmuskelindex verringert: Eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt von gesunden Erwachsenen gleichen Geschlechts entspricht dem Schweregrad Sarkopenie Klasse I. Wenn 2 Standardabweichungen oder mehr unter dem Durchschnitt gesunder Erwachsener vorliegen, spricht man von Sarkopenie Klasse II [18, 112].

1998 etablierten Baumgartner et al die Kalkulation des Index der relativen Skelettmuskelmasse: $SMI = ASM \text{ (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ als Methode analog zum Body-Mass-Index, um Sarkopenie zu definieren. Die Skelettmuskelmasse der Extremitäten (ASM) wird hierbei nach Heymsfield et al mittels DXA evaluiert [102] [18].

Janssen et al entwickelten eine Gleichung, um die Skelettmuskelmasse mittels BIA zu kalkulieren: $\text{Skelettmuskelmasse (kg)} = [(\text{Körpergröße in cm}^2 / \text{BIA-Widerstand in Ohm} \times 0,401) + (\text{Geschlecht} \times 3,825) + (\text{Alter in Jahren} \times -0,071)] + 5,102$. (Geschlecht: männlich= 1 und weiblich= 0) [111]. Auf Basis der Skelettmuskelmasse kann so nach der Formel von Baumgartner et al ebenfalls der SMI errechnet werden [112].

Einleitung

Mit bildgebenden Verfahren wie CT und MRT kann eine Messung der Körperzusammensetzung beispielweise anhand der lumbalen Muskelquerschnittsfläche (cm^2) ermittelt werden. Da dieser Wert in einem linearen Zusammenhang mit der Gesamtkörper-Muskelmasse steht [162, 217], wird die Körpergröße in die Berechnung des lumbalen SMI einbezogen: $L3\text{-SMI} = \text{lumbale Muskelquerschnittsfläche (cm}^2\text{)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$ [192].

1.2.4.2 Skelettmuskeldichte (MA) und Hounsfield-Einheiten (HU)

Die in der Computertomographie ermittelten Schwächungswerte der Röntgenstrahlen werden einem Computer zugeleitet. Die Schwächungswerte entstehen durch die Verringerung der Intensität des Röntgenstrahls beim Durchgang durch das Gewebe, entweder durch Absorption oder Ablenkung. Die Bildrekonstruktion erfolgt über einen Rechenprozess: die Schwächungswerte werden in Form einer Zahlenmatrix dargestellt, welche in analoge Grauwerte umgesetzt werden. Die kleinste Einheit, der einzelne errechnete Bildpunkt „Pixel“, repräsentiert ein Volumen, welches durch Schichtdicke, Matrixgröße und Scanfelddurchmesser determiniert ist. Jedes Volumenelement ist durch einen Zahlenwert charakterisiert, dem Dichtewert. Der Dichtewert entspricht der durchschnittlichen Schwächung eingebrachter Röntgenstrahlung durch das in ihm enthaltene Gewebe. Durch Kalibrierung der Geräte wird der Dichtewert von Wasser auf 0 und derjenige von Luft auf -1000 festgesetzt. Die Auswerteeinheiten der CT-Geräte ermöglichen eine quantitative Dichtemessung von ausgewählten Arealen (Region of interest). Die errechnete Dichte entspricht dem arithmetischen Mittel der Dichtewerte der einzelnen Volumenelemente [253].

Die Computertomographie ermöglicht es, verschiedene Gewebetypen in vivo anhand ihrer charakteristischen Dichtewerte zu unterscheiden. Die Schwächungswerte der Körpergewebe wurden durch Hounsfield 1973 auf einer nach ihm benannten Skala definiert. Dichtewerte werden in Hounsfield-Einheiten (HE) / Hounsfield-Units (HU) gemessen. Die Hounsfield-Skala ist nach unten mit -1000 HU durch die Densität von Luft begrenzt. Sehr dichte Knochenstrukturen liegen über 1000 HU. Im Bereich von -100 bis +100 HU liegen sich überlappende Radiodensitäten der meisten Gewebe und Körperflüssigkeiten [103, 253]. Die Dichtewerte für Skelettmuskulatur wurden durch Mitsopoulos et al auf -29 bis +150 HU festgelegt [162].

Es wird diskutiert, dass drei Bestandteile die Skelettmuskeldichte herabsetzen können: Lipide, Glykogen und Wasser [52]. Dwyer et al zeigten jedoch, dass eine Zunahme

Einleitung

des Glykogens in der Leber pro % Anstieg den Dichtewert der Leber um etwa 3 HU heraufsetzt und nicht reduziert [61]. Um eine Reduzierung der Skelettmuskeldichtewerte durch Wasser zu erreichen, müsste der Wasseranteil mehr als 84 % betragen, dies liegt deutlich außerhalb des physiologischen Wasseranteils der Skelettmuskulatur (76 %) [52, 92]. Fett weist im computertomographischen Bild negative Dichtewerte (-190 bis -30 HU) auf [162] und reduzierte Skelettmuskeldichte (MA, muscle attenuation), so wurde nachgewiesen, ist direkt mit einem erhöhten Skelettmuskellipidgehalt assoziiert [87, 142].

Eine solche Erhöhung des Fettanteils innerhalb der Skelettmuskulatur wird bei zunehmendem Alter, Immobilität oder pathologischen Zuständen nachgewiesen, sowie auch bei Individuen mit Sarkopenie [80, 101, 221]. Bei Krebspatienten wurde reduzierte Skelettmuskeldichte (MA) als unabhängiger Prognostischer Faktor für das Überleben ermittelt [8, 13, 152, 212]. Es gibt direkte Anhaltspunkte dafür, dass die Muskulatur von Krebspatienten vermehrte intramyozelluläre Lipidansammlungen entwickeln [222].

1.2.5 Prognostische und klinische Bedeutung

1.2.5.1 Prognostische und klinische Bedeutung von Sarkopenie bei nicht-malignen Erkrankungen

Bei Personen mit nicht-malignen Erkrankungen wurde Sarkopenie hinlänglich erforscht. Sie ist mit Mobilitätseinschränkungen [144, 165], erhöhtem Sturzrisiko und Frakturrisiko, körperlichen Behinderungen und erhöhter Mortalität [36, 110, 164] assoziiert. Größere Operationen bei Patienten mit Sarkopenie sind mit schlechtem Outcome [60, 67], hohen Kosten und negativen Gewinnmargen verbunden [215]. Patienten mit Sarkopenie haben außerdem ein signifikant höheres Risiko, an nosokomialen Infektionen zu erkranken [48].

1.2.5.2 Prognostische und klinische Bedeutung von Sarkopenie bei malignen Tumorerkrankungen

Sarkopenie gilt als entscheidende Komponente einer Tumorkachexie [71]. 2016 wurde in einer großen Metaanalyse ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und geringem Gesamtüberleben bei Krebspatienten mit nicht-hämatologischen soliden Tumoren gezeigt [214]. Zahlreiche weitere Studien belegen einen negativen prognostischen

Einleitung

Einfluss von Sarkopenie [20, 42, 105, 152, 163, 183, 192, 198, 212]. Zudem gilt die Sarkopenie als Determinante für die Verträglichkeit der Chemotherapie [5, 188, 211].

1.2.5.3 Prognostische und klinische Bedeutung von Sarkopenie bei epitheliale Ovarialkarzinom

Die Bedeutung der Sarkopenie beim Ovarialkarzinom wird kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu den Arbeiten bei Patienten mit Lungen- und gastrointestinalen Malignomen konnte beim Ovarialkarzinom beim Großteil der Arbeiten kein direkter prognostischer Zusammenhang mit dem SMI gesehen werden. Dem gegenüber war allerdings erkennbar, dass die Muskelqualität (repräsentiert durch die Skelettmuskeldichte (MA) gemessen in Hounsfield Einheiten (HU)) sehr wohl einen prognostischen Indikator darstellte. Nur wenige Studien haben beim Ovarialkarzinom untersucht in welchem Maße eine Sarkopenie Vorhersagen auf postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit EOC ermöglicht. Rutten et al konnten in einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen dem SMI und schweren Komplikationen (nach der Clavien Dindo Klassifikation CDC, siehe Kapitel 3.1.4) nachweisen [210]. In univariater (aber nicht in multivariater) Analyse konnte jedoch über den Skelettmuskeldichtewert eine Vorhersagbarkeit von schweren Komplikationen \geq Grad III erreicht werden. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass der Grund für die Assoziation zwischen Sarkopenie (durch den SMI definiert) und postoperativen Komplikationen bei anderen Krebsarten durch aggressivere Operationsmethoden bedingt sein könnte, welche die schwereren Komplikationen verursachen [210]. In einer früheren retrospektiven Studie mit EOC Patientinnen aus dem Jahr 2013 wurde keine Vorhersagbarkeit für schwere postoperative Komplikationen durch CT-diagnostisch ermittelte Körperzusammensetzungsparameter festgestellt. Allerdings wurden in dieser Studie weder SMI noch MA evaluiert [238].

Interessanterweise stellten zwei Arbeiten fest, dass die herabgesetzte Skelettmuskeldichte (MA) signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben (OS) zusammenhängt [13, 132].

Zielsetzung

2 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertationsarbeit ist es, die prognostische Bedeutung von CT-morphologisch erfasster Sarkopenie und Skelettmuskeldichte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom (EOC), die einer primären Debulking-OP unterzogen wurden zu ermitteln. Im Fokus der Analysen stand, einen Zusammenhang dieser Parameter mit der postoperativen Morbidität und Mortalität nach Debulking-Operationen zu evaluieren, sowie deren prognostische Bedeutung auf das Gesamtüberleben der Patienten zu erheben.

3 Patienten und Methodik

3.1 Untersuchungskollektiv

In die Analyse wurden alle konsekutiven Patientinnen mit primärem, fortgeschrittenem EOC aufgenommen, die im Zeitraum Januar 2011 bis Juni 2016 in der Abteilung für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie an den Kliniken Essen-Mitte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas du Bois behandelt wurden. Die Kliniken Essen-Mitte sind ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum. Sämtliche operativen Prozeduren wurden durch akkreditierte Gynäkologen durchgeführt. Das Operationsteam ist auf die Operationen von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom spezialisiert. Scheint während der primären Debulkingoperation eine makroskopische Kompletresektion des Tumors nicht möglich, so wird routinemäßig intraoperativ eine Zweitmeinung durch einen weiteren erfahrenen abteilungsinternen gynäkologischen Onkologen erlangt und gegebenenfalls die Operation gemeinsam weitergeführt („second-opinion“-Prinzip). Die Abteilung hat ein interdisziplinäres Komplikationsmanagement entwickelt, welches prä-/ intra- und post-operativ zwischen den verschiedenen Bereichen (Pflege/Ärzte/Physiotherapie/Ernährungstherapie u.v.m.) besteht. Mindestens dreimal jährlich werden Qualitätskonferenzen mit Bewertungen von Morbidität und Outcome gehalten [95]. Sämtliche Standard-Variablen/Daten werden prospektiv und fortlaufend für jeden Patienten in der klinikeigenen Tumordatenbank erfasst, und wurden indikationsabhängig im Rahmen dieser Arbeit herangezogen.

Die Einschluss-/Ausschlusskriterien für die Patientinnen-Selektion waren folgende:

- alle konsekutiven Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom (FIGO IIIB-IV), welche im Zeitraum zwischen Januar 2011 bis Juni 2016 in den Kliniken Essen-Mitte, Essen behandelt wurden. Die Stadieneinteilung der Patientinnen erfolgte nach der aktuellen FIGO-Klassifikation [196].
- Für die Analyse einer Sarkopenie musste <60 Tage vor der primären Debulkingoperation mit Diagnosesicherung eine verwertbare Computertomographie des Abdomens in Höhe des dritten Lendenwirbels zur Analyse zur Verfügung stehen.

Patienten und Methodik

- Patientinnen bei welchen andere präoperative Bildgebungen vorlagen (MRT, Sonographie, PET), die computertomographischen Bilder aus technischen Gründen nicht auswertbar waren oder bei welchen die Computertomographie mehr als 60 Tage vor der primären Debulkingoperation durchgeführt worden war, wurden ausgeschlossen.
- Patientinnen mit einer stattgehabten neoadjuvanten Therapie mit folgender Intervall Debulkingoperation wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden auch Patientinnen ohne Debulkingoperation und/oder mit nur einer palliativen Operation ausgeschlossen.

Allen Patientinnen wurde eine postoperative systemische Chemotherapie mit Platin/Paclitaxel ± Bevacizumab nach Standard empfohlen [58, 223]. Hypoalbuminämie wurde definiert als Serum-Albumin Wert von ≤ 35 g/L [9, 23]. Zur Erfassung und Analyse der Patienten und tumorspezifischen Daten sowie für alle diagnostischen/operativen Prozeduren erteilten die Patientinnen eine schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung. Die Daten wurden regelkonform pseudonymisiert analysiert.

3.1.1 Erfassung der Komorbidität

Die Erfassung der Komorbidität der Patientinnen erfolgte bis 2013 retrospektiv aus den Patientenakten und wird seit 2014 prospektiv in der Tumordatenbank geführt. Für die Analyse wurde der altersadjustierte Charlson Komorbiditätsindex (ACCI, siehe Tabelle 13) herangezogen, der in der Vergangenheit in der Abteilung auf seine Wertigkeit hin erfolgreich überprüft wurde [119].

Tabelle 13: ACCI (altersadjustierter Charlson Comorbidity Index) [37]

Punkte	Komorbidität
1	Myokardinfarkt; Herzinsuffizienz; periphere arterielle Verschlusskrankheit; zerebrovaskuläre Erkrankung; Demenz; chronische Lungenerkrankung; Kollagenose; Ulkuskrankheit; leichte Lebererkrankung; Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)
2	Hemiplegie; mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung; Diabetes mellitus (mit Endorganschäden); solider Tumor ohne Metastasen (≤ 5 Jahre); Leukämie, Lymphom; multiples Myelom
3	Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung
6	Solider Tumor mit Metastasen (≤ 5 Jahre); AIDS
1	Für jede Dekade oberhalb des 40. Lebensjahres (bis maximal 4)

Patienten und Methodik

Für jede einzelne Komorbidität werden Punkte gemäß der Gewichtung vergeben, summiert, und für jede Lebensdekade über 40 Jahren wird ein weiterer Punkt addiert (bis maximal 4 Punkte).

3.1.2 Erfassung des Patientenstatus (Performance Status)

Der Patientenstatus wurde durch den ECOG Performance Status ermittelt und prospektiv erfasst [179]. Er teilt den physischen Zustand in fünf Stufen ein und dient der Quantifizierung der Einschränkungen der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und des allgemeinen Wohlbefindens von Krebspatienten.

Tabelle 14: ECOG-Performance Status [179]

ECOG Performance Status	
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

3.1.3 Erfassung der operativen Komplexität

Die Komplexität der Operation wurde durch den Surgical Complexity Score SCS wiedergegeben [2]. Dieser Score gibt Auskunft darüber, wie ausgedehnt die operative Radikalität der Operation gehalten wurde und setzt sich aus der Summe einzelner OP-Prozeduren, die einen Punktwert haben, zusammen. In der Vergangenheit wurde ein Zusammenhang zwischen der OP-Komplexität (in Form des Scorewertes) und dem Risiko der postoperativen Morbidität/Mortalität festgestellt [2, 4]. Es wurden in diesen Zusammenhang drei Risikogruppen gebildet: niedriges Risiko (low) ≤ 3 , mittleres Risiko (intermediate) 4-7, und hohes Risiko (high) ≥ 8 Punkte.

Patienten und Methodik

Tabelle 15: Surgical Complexity Score SCS [4]

Prozedur	Punkte
Totale Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Ovarektomie	1
Omentektomie	1
Pelvine Lymphonodektomie	1
Paraaortale Lymphonodektomie	1
Pelvine Peritoneum Resektion	1
Abdominelle Peritoneum Resektion	1
Rektosigmoidektomie mit End-zu-Seit-Anastomose	3
Colonresektion	2
Diaphragma-Stripping / -resektion	2
Splenektomie	2
Leberteilresektion / Leberteilresektionen	2
Dünndarmresektion / Dünndarmresektionen	1

3.1.4 Erfassung der postoperativen Komplikationen

Für die Einteilung der postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation verwendet. Sie bewertet die Schweregrade von postoperativen Komplikationen nach der erforderlichen Prozedur, welche zur Behandlung der aufgetretenen Komplikation erforderlich ist. Bei zunehmender Invasivität der Therapie wird die Komplikation als höhergradiger und somit als klinisch relevant (bis Grad 4), und bei Tod des Patienten als Komplikation Grad 5 bewertet.

Tabelle 16: : Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) [54]

Grad	Definition	Beispiele
0	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie	Sensorische Neuropathie, milder Pleuraerguss, milder Pneumothorax, Hämatom, Wundinfektion eröffnet bzw. behandelt am Krankenbett
2	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive Ernährung und Bluttransfusion	Harnwegsinfektion, Anämie, Thrombose
3	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Interventionsbedarf 3a ohne Vollnarkose 3b mit Vollnarkose	Pleura-, Aszitespunktion, Anastomoseninsuffizienz, Platzbauch, Abszess

Patienten und Methodik

4	Lebensbedrohliche Komplikationen (inklusive ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, jedoch exklusive TIA) welche eine intensivmedizinische Behandlung verlangen. 4a Dysfunktion eines Organs 4b Dysfunktion multipler Organe	Respiratorische oder renale Insuffizienz, Dialyse, Ischämie, subarachnoidale Blutung
5	Tod des Patienten	
Suffix „d“	Das Suffix „d“ wird angefügt, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation leidet („d“ steht für disability“).	

Für die Auswertungen wurde in dieser Arbeit eine binäre Einteilung bei den Komplikationen (leichte CDC 0-2; schwere CDC 3-5) vorgenommen. Bei Patientinnen mit mehr als einer Komplikation wurde die schwerste Komplikation berücksichtigt. Erfasst wurden alle Komplikationen bis zur Entlassung der Patientin bzw. Tod, sofern dieser direkt postoperativ ohne vorherige Entlassung eintrat.

3.2 Methoden

3.2.1 Messung der Body Composition (Körperzusammensetzung)

Allgemeine Patientendaten zur Körperzusammensetzung (Größe, Gewicht, BMI Gewicht (kg)/Größe (m)²) wurden mittels der hausinternen Tumordatenbank und/oder der archivierten Krankenakten identifiziert.

Die Ermittlung der Parameter SMI (skeletal muscle index cm²/m²) und MA (muscle attenuation in HU) erfolgte retrospektiv durch die Analyse der den Kliniken Essen-Mitte vorliegenden, archivierten Computertomographien des Abdomens, welche innerhalb von maximal 60 Tagen vor der Primäroperation durchgeführt worden waren. Sämtliche CT-Diagnostik war zum Zwecke der Diagnosefindung entweder an einem externen Institut erfolgt und zum Erstkontakt von der Patientin zur Verfügung gestellt worden oder als Bestandteil der tumorspezifischen Diagnostik am Hause angefertigt worden.

Patienten und Methodik

3.2.1.1 Auswahl des CT-Bildmaterials

Um die Analysen durchzuführen, wurde in 3 bis 5mm dicken axialen Schichten von Computertomographien des Abdomens die Höhe des dritten Lendenwirbels aufgesucht. Hierfür mussten beide Querfortsätze des Wirbels komplett abgebildet sein. Die hier abgebildeten Muskeln sind M.psoas, M.erector spinae, M.quadratus lumborum, M.transversus abdominis, M.obliquus internus abdominis und externus sowie M.rectus abdominis.

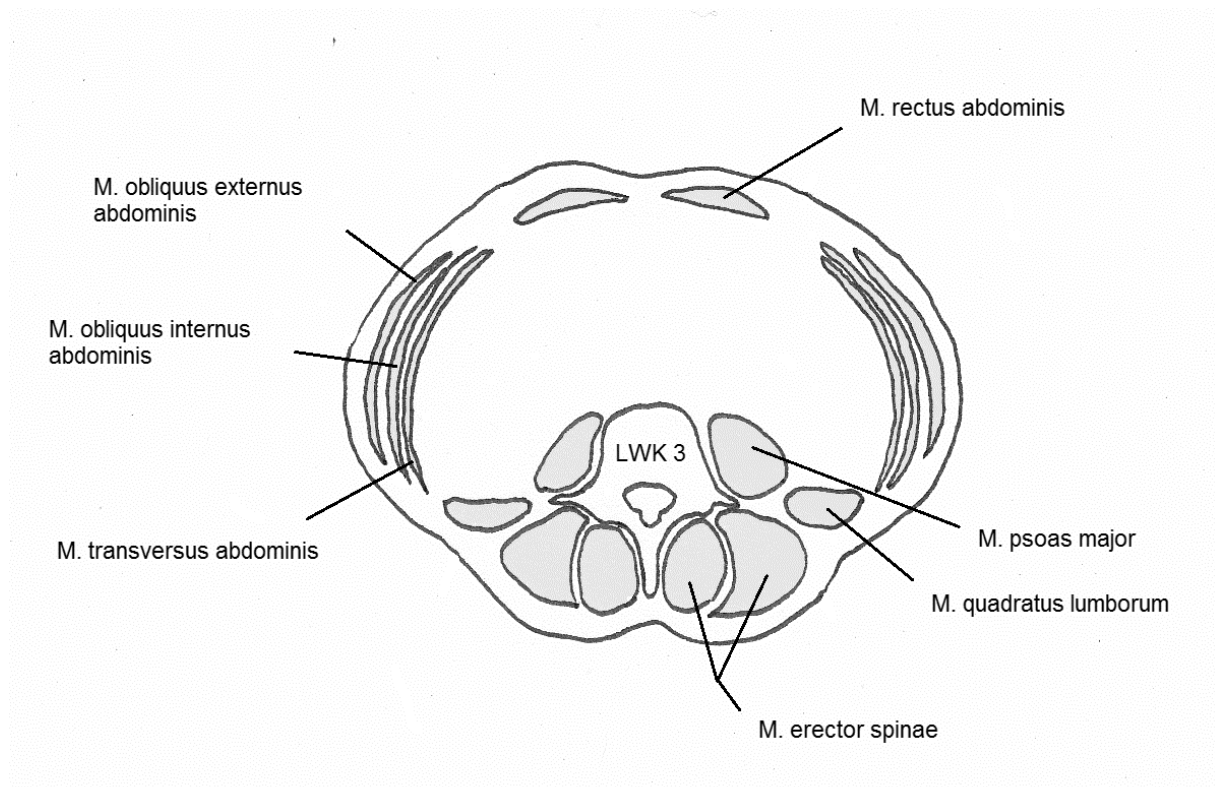


Abbildung 1: schematische Darstellung der Skelettmuskulatur in der axialen Bildebene auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK 3)

Ausschlusskriterien waren eine inkomplette Erfassung der Skelettmuskulatur, die Anwesenheit von Artefakten durch Metall oder andere Fremdkörper sowie eine technisch schlechte Bildqualität. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen die Skelettmuskulatur bei einer ausgeprägten Peritonealkarzinose oder bei stark ausgeprägten Ödemen von Fettgewebe und Flüssigkeit nicht zu differenzieren war.

Das vorhandene Bildmaterial stammte aus unterschiedlichen radiologischen Instituten. Daher waren sowohl Scannerhersteller als auch Protokolle für die Kontrastmittelphasen und die technische Durchführung heterogen oder zum Teil

Patienten und Methodik

nicht bekannt. Wenn vorhanden, wurde die venöse Kontrastmittelphase ausgewählt, in der Präferenz gefolgt von der arteriellen und nativen Kontrastmittelphase.

3.2.1.2 Analyse der CT-Bilder durch die Software Slice-O-matic

Zur Bildanalyse wurde das in der Sarkopenieforschung anerkannte und validierte Programm Slice-O-matic (Version 5.0; Tomovision, Montreal, QC, Canada) [152, 166, 189, 192], ein halbautomatisches Programm zur Messung der Fläche und Dichte der lumbalen Skelettmuskelquerschnittsfläche, genutzt. Die Software segmentiert Muskeln von Fett und inneren Organen unter Verwendung der Angaben des Untersuchers über eine Maus-Computer-Schnittstelle. Im Vorfeld erfolgte eine Schulung der Hauptuntersucherin (T. González) durch den technischen Support des Softwareanbieters.

Die ausgewählten CT-Bilder wurden im DICOM-Format exportiert gespeichert und in das Programm Slice-O-matic importiert. Nach Auswahl des Modus „Region Growing“ wurde das Skelettmuskelgewebe nach Voreinstellung der Schwellenwerte für Skelettmuskulatur im vorliegenden Bild in axialer Ebene manuell farblich markiert. Hierfür wurde die obere und untere Grenze des Werkzeuges aktiviert und die validierten Schwellenwerte der Dichte für Skelettmuskulatur in HU eingestellt. Die Festlegung der Schwellenwerte für Skelettmuskulatur beträgt -29 bis +150 HU, für subkutanes Fettgewebe -190 bis -30 HU und für viszerales Fettgewebe -150 bis -50 HU [162]. Mit einem mausgesteuerten Pinselwerkzeug wurde die Skelettmuskulatur unter Kenntnis der Anatomie manuell ausgewählt. Die Software wählt entlang des Pfads des Pinselwerkzeuges automatisch die Pixel aus, die den voreingestellten Schwächungsschwellenwerten entsprechen. Wenn sich der segmentierte Bereich über die Skelettmuskulatur hinaus erstreckte, wurden manuelle Korrekturen unter Verwendung eines mausbetriebenen Radierwerkzeuges durchgeführt. Nach vollendeter Segmentation misst das Programm Slice-O-matic Fläche (in cm²) und mittlere Dichtewert (in HU) des markierten Gewebes und exportiert die Ergebnisse in eine Excel-Datei. Erfasst wurden hierbei zudem CT-scanner Informationen (Hersteller, Modell) und Bildinformationen (Position der Schicht, Schichtdicke, Pixel).

Patienten und Methodik



Abbildung 2: Beispiel SMI 32,13 cm²/m². Patientin mit Sarkopenie (definiert durch den SMI).



Abbildung 3: Beispiel SMI 43,31 cm²/m². Patientin ohne Sarkopenie (definiert durch den SMI).

Patienten und Methodik

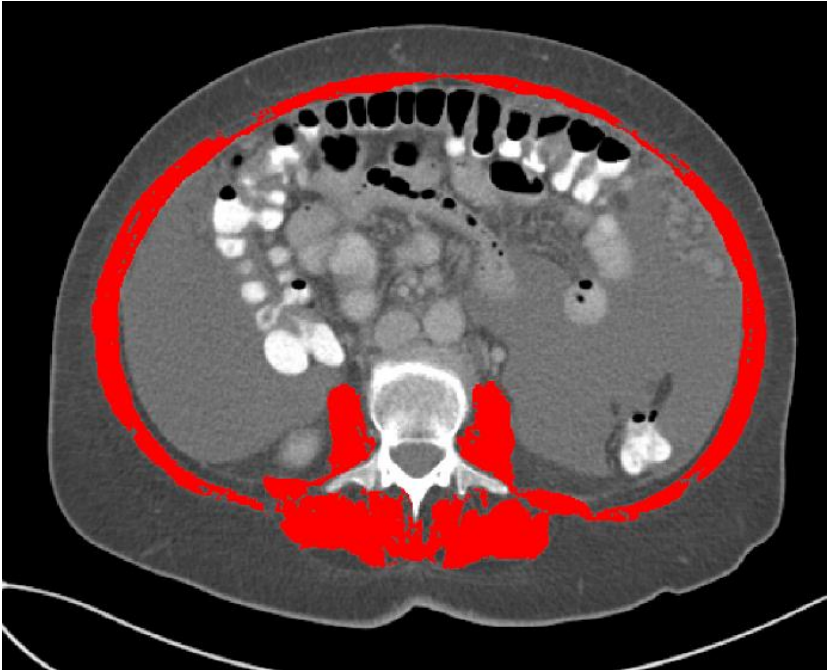


Abbildung 4: Beispiel MA 23,61 HU. Patientin mit reduzierter Skelettmuskeldichte (MA).



Abbildung 5: Beispiel MA 60,29 HU. Patientin mit normwertiger Skelettmuskeldichte (MA).

Patienten und Methodik

Um die Interobserverreliabilität zu evaluieren, wurden Analysen von Computertomographien von 20 zufällig ausgewählten Patientinnen durch einen zweiten erfahrenen Radiologen (K.-U. Waltering, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kliniken Essen-Mitte) durchgeführt. Beide Messenden wurden zu Ergebnisdaten wie vollständige Resektionsrate, Gesamtüberleben oder progressionsfreie Zeit verblindet um eine Verzerrung (Bias) zu vermeiden.

3.2.1.3 Messung des Skelettmuskelindexes

Die ermittelte Skelettmuskelquerschnittsfläche wird wie schon beschrieben mit folgender Formel an die Körpergröße angepasst:

$$L3\ SMI = \frac{\text{Skelettmuskelquerschnittsfläche (cm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

Prado et al haben 2008 geschlechtsspezifische Cut-off Werte für den L3SMI etabliert. Er beträgt für Frauen $\leq 38.5\text{ cm}^2/\text{m}^2$, Patientinnen mit Messwerten unterhalb dieses Wertes werden als sarkopen klassifiziert [192]. Weitere in der Literatur genutzte SMI Cut-off-Werte für Sarkopenie bei weiblichen Krebspatienten betragen $39\text{ cm}^2/\text{m}^2$ [132] und $41\text{ cm}^2/\text{m}^2$ [152]. Dementsprechend führten wir die Analysen für den SMI mit diesen drei verschiedenen Schwellenwerten durch.

3.2.1.4 Evaluation der Skelettmuskeldichtewerte in HU

Der optimale Schwellenwert für reduzierte Skelettmuskulatur wurde bisher nicht definiert und variiert studienabhängig zwischen 27,66 HU und 39 HU [8, 13, 132]. Insbesondere für Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde bisher kein valider Cut-off-Wert definiert. Für die Analysen zur Muskelqualität (muscle attenuation MA) ermittelten wir in unserem Kollektiv einen unabhängigen Schwellenwert (siehe Kapitel Statistik 3.2.2.).

3.2.1.5 Weitere Tumor- und Patientenspezifische Daten

Alle weiteren Tumor- und Patientenspezifischen Daten (Alter, ECOG, ACCI, BMI, Albumin, Datum der Erstdiagnose, Krankenhaus der Primärtherapie, Histologie Grading, FIGO-Stadium, Chemotherapie, Antikörpertherapie, Rezidiv, OP-Datum, OP-Dauer, OP-Komplexität (Surgery complexity score), Resektionsstatus, Progress, Überleben, Aszites) sind in der klinikeigenen Tumordatenbank erfasst und wurden zur Analyse hinzugezogen.

3.2.2 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software SPSS-Version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Für deskriptive Analysen wurden Berechnungen mittels Mittelwerte, Mediane, Häufigkeiten und Prozentsätze verwendet. Um Gruppenunterschiede zu evaluieren wurden der Student- test oder Wilcoxon Rangsummentest für stetige Variablen herangezogen. Die kategorialen Daten wurden mittels der Pearson-Korrelation, Chi-Quadrat-Test oder des Fisher exakt Tests analysiert.

Überlebenszeitanalysen (Gesamt- und krankheitsfreies Überleben) erfolgten durch Kaplan-Meier-Kurven mittels Log-Rank Test, und Cox-Regression im Falle einer zeitabhängigen Analyse. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) errechnete sich vom Zeitpunkt der Erstdiagnose (Datum der Operation) bis zum Zeitpunkt einer Progression oder Tod (je nachdem welches zuerst eintrat). Das Gesamtüberleben bezog sich auf den Zeitraum von der Diagnosestellung (OP-Datum) bis zum Tod jeglicher Ursache. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant bei p-Werten unter 0.05 (2-seitig) gewertet.

Patientinnen, für die kein dokumentiertes Ereignis, beziehungsweise keine Follow-up Information vorlag, wurden am Tag des letzten Kontaktes zensiert.

Für die Berechnung des optimalen Cut-off Wertes für die Skelettmuskeldichte (MA) wurde für die Analyse der postoperativen Morbidität/Mortalität die Kreuzvalidierungsmethode verwendet. Hierzu wurde das Studienkollektiv zufällig zunächst in zwei Gruppen geteilt und in der Gruppe 1 (Test-Gruppe) über p-Wert Berechnungen der optimale Cut-off zur Vorhersage eine höhergradigen postoperativen Morbidität/Mortalität (CDC 3-5) berechnet. Dieser Cut-off-Wert wurde anschließend in der Gruppe 2 (Validierungsgruppe) auf seinen prädiktiven und prognostischen Charakter untersucht. Zur Evaluation des Stellenwertes der Skelettmuskeldichte auf das Gesamtüberleben (OS) im Kollektiv wurde der optimale cut-off-Wert über die Martingale-Methode festgelegt [229].

Die Interobserverreliabilität zwischen den messenden Radiologen betreffend Skelettmuskelquerschnittsfläche und Muskeldichte wurde unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) ausgewertet.

Ergebnisse

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Im Zeitraum Januar 2011 bis Juni 2016 wurden in der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der Kliniken Essen-Mitte 636 Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom, von welchen 489 Patientinnen an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO III-IV) litten, behandelt. Nach Ausschluss von Patientinnen, die keine Debulking-Operation erhielten (n=48) oder sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen (n=67) verblieben 374 Patientinnen. Die finalen Einschlusskriterien (siehe Kapitel 3) wurden schließlich von 323 Patientinnen im Stadium IIIB-IV erfüllt (siehe Konsort-Diagramm).

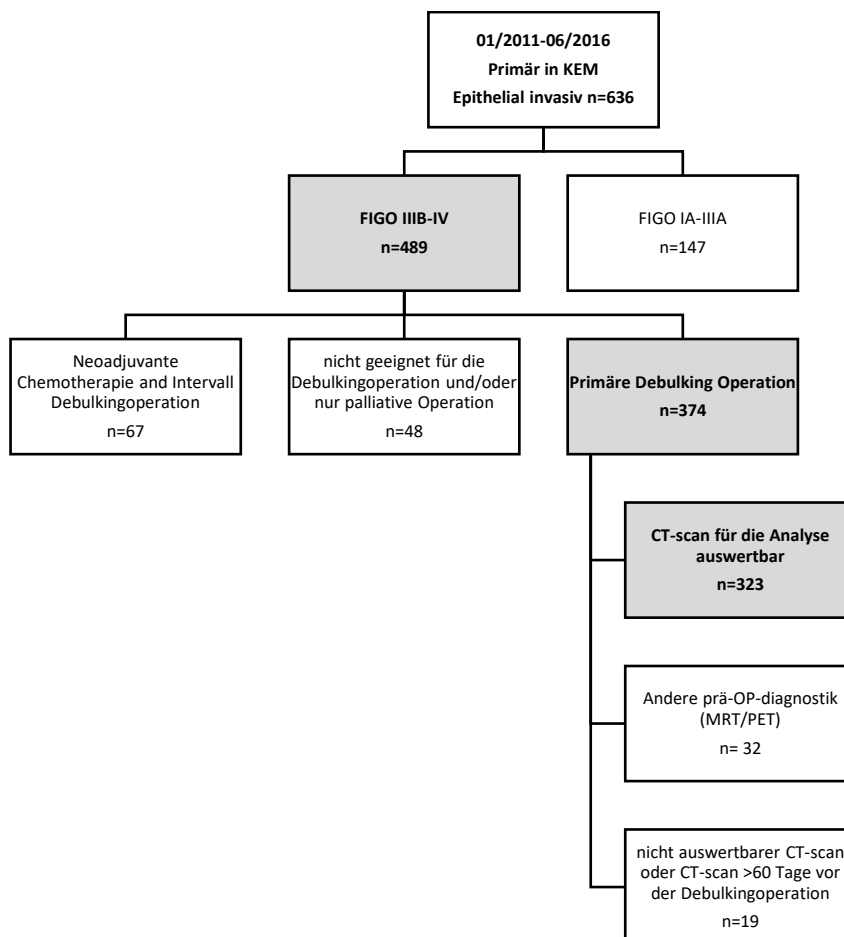


Abbildung 6: Konsort-Diagramm Patientencharakteristik

Ergebnisse

Die detaillierte Aufstellung der Patientencharakteristik ist in Tabelle 17 wiedergegeben. Das mediane Alter in der gesamten Kohorte betrug 60 Jahre (21-89 Jahre). Der größte Teil (94,7 %) der Patientinnen zeigten einen ECOG-Status von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung). Bei 82,3 % der Patientinnen lag der altersadjustierte Charlson-Komorbiditätsindex (ACCI) zwischen 0 und 3.

Der mediane BMI war 25 kg/m². Die BMI-Verteilung war <20,0 kg/m² bei 6,5 %; 20,0-24,9 kg/m² bei 47,2 %; 25,0-29,9 kg/m² bei 33,9 % und >30,0 kg/m² bei 12,4 % der Patientinnen.

Die FIGO-Stadien verteilten sich wie folgt: IIIB: n=34 (10,5 %); IIIC: n=101 (31,3 %); IVA: n=36 (11,1 %); IVB: n=152 Patientinnen (47,1 %). Histopathologisch lag in 87,0 % ein high-grade seröses epitheliales Ovarialkarzinom vor.

Bei 61,9 % der Patientinnen gelang es eine makroskopisch komplette Tumorfreiheit im Rahmen der Debulking-OP zu erzielen, bei 29,4 % wurde eine Zytoreduktion mit einem maximalen Residualtumor von <10 mm erreicht, und bei 8,7 % musste ein Residualtumor von >10 mm verbleiben. Der OP-Komplexitäts-Score (Surgical Complexity Score SCS) wurde zur Analyse am Medianwert aufgeteilt. In 55,4 % der Fälle lag ein SCS \geq 11 vor. Die mediane Operationsdauer betrug 360 Minuten (66-825 Minuten) und der mediane Blutverlust betrug 600 ml (50-4000 ml). Mehr als die Hälfte der Patientinnen (57 %) wies hohe Aszitesmengen (>500 ml) bei der Diagnosestellung auf.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit (Follow-up) im Kollektiv betrug von 40 Monate (Interquartilsabstand 28-54 Monate).

Ergebnisse

Tabelle 17: detaillierte Aufstellung der Patientencharakteristik

	Gesamtsumme
	Anzahl (%)
Anzahl der Patientinnen	323 (100)
Alter (Jahre)	
Median (Spannweite)	60 (21-89)
< 70	248 (76.8)
≥ 70	75 (23.2)
ECOG Status	
0	306 (94.7)
>0	17 (5.3)
ACCI	
0-3	223 (82.3)
≥4	48 (17.7)
BMI (kg/m²)	
Median (Spannweite)	25 (15-42)
<20.0	21 (6.5)
20.0 – 24.9	152 (47.2)
25.0 – 29.9	109 (33.9)
≥30.0	40 (12.4)
Albumin (g/l)	
Median (Spannweite)	43 (22-56)
<35	41 (12.7)
≥35	239 (74.0)
unknown	43 (13.3)
FIGO Stadium	
IIIB	34 (10.5)
IIIC	101 (31.3)
IVA	36 (11.1)
IVB	152 (47.1)
Aszites (ml)	
≤500	184 (57.0)
>500	139 (43.0)
Histologie	
high-grade serös	281 (87.0)
andere	42 (13.0)
Tumorrest	
0 mm	200 (61.9)
>0 mm	123 (38.1)
SMI (cm²/m²)	
Median (Spannweite)	41 (23-77)
MA (HU)	
Median (Spannweite)	40 (15-72)
Surgical complexity scoring (Median Split)	11(3.6); 11(1-18)
<11	144 (44.6)
≥11	179 (55.4)

Ergebnisse

4.2 Messung der Body Composition Parameter

Der mittlere SMI (Skelett Muskel Index) in der Gesamtkohorte betrug $41,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (SD 6,3). Die mittlere MA (muscle attenuation, Skelettmuskeldichte) lag bei 40,6 HU (SD 11,0).

4.2.1 Messung des Skelettmuskelindex (SMI)

Orientiert man sich an der bisher publizierten Cut-off Werten, so lag eine Sarkopenie definiert durch einen SMI von $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei 152 Patientinnen (47,1 %), SMI $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei 109 Patientinnen (33,7 %) und SMI $\geq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei 95 Patientinnen (29,4 %) vor (Tabelle 18).

Tabelle 18: Messergebnisse Skelettmuskelindex (SMI)

Variable	Gesamt (%)
SMI $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	109 (33.7)
SMI $\geq 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	214 (66.3)
SMI $<41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	152 (47.1)
SMI $\geq 41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	171 (52.9)
SMI $<38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	95 (29.4)
SMI $\geq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	228 (70.6)

4.2.2 Messung der Skelettmuskeldichte (MA)

Die mediane Skelettmuskeldichte (MA) im präoperativen CT lag bei 40,0 HU (Spannweite 15-72 HU). Wie unter 3.2.1.4 beschrieben, ermittelten wir für unser Kollektiv die cut-off-Werte für die Skelettmuskeldichte (MA, muscle attenuation) gesondert, da in der bisherigen Literatur hierzu keine fixen und validierten Werte benannt wurden. Hierbei wurde eine MA von $<35 \text{ HU}$ als der optimale Trennwert für die Beurteilung der postoperativen Morbidität/Mortalität durch Clavien-Dindo-Klassifikation nach Anwendung der Kreuzvalidierungsmethode ermittelt (siehe 3.2.2).

Zur Analyse des Stellenwertes des MA in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde der optimale cut-off-Wert über die Martingale-Rechenanalyse ermittelt und hier optimale Cut-off bei MA $<32 \text{ HU}$ festgestellt.

Ergebnisse

Definitionsgemäß wurden alle Patientinnen, die die ermittelten Cut-off-Werte unterschritten, als sarkopen kategorisiert. In 32.8 % beziehungsweise 21.1 % der Patientinnen lagen die MA-Werte bei $MA < 35$ bzw. $MA < 32$ HU (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Messergebnisse Skelettmuskeldichte (HU)

Variable	Gesamt
HU [MW (SA), Median (Min-Max)]	40,6 (11); 40 (15-72)
HU < cut-off (<32)	68 (21,1)
HU \geq cut-off (≥ 32)	255 (78,9)
HU < cut-off (<35)	88 (32,5)
HU \geq cut-off (≥ 35)	183 (67,5)

4.2.3 Interobserver Reliabilität

Die Korrelationsergebnisse für die Interobserver Reliabilität für die präoperativen Messungen der Skelettmuskelquerschnittsfläche SMA und MA werden in den folgenden Abbildungen dargestellt. Die Übereinstimmung war mit Pearson's r Werten von 0,962 und 0,997 ausgezeichnet. In der vorliegenden Untersuchung liegt demnach eine sehr hohe Interobserverreliabilität vor.

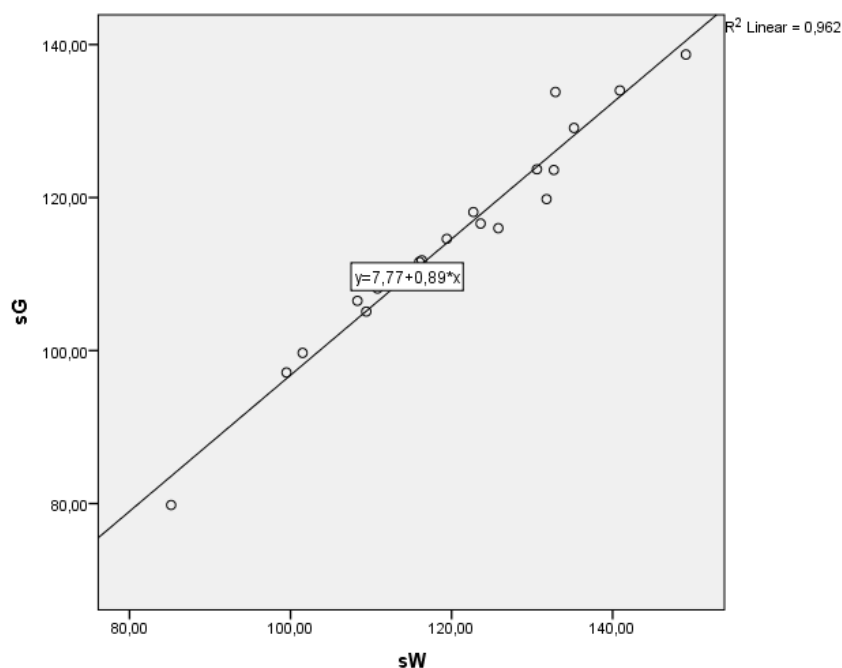


Abbildung 7: Interobserver-Korrelationsergebnisse für die SMA-Messungen am präoperativen CT-Scan

Ergebnisse

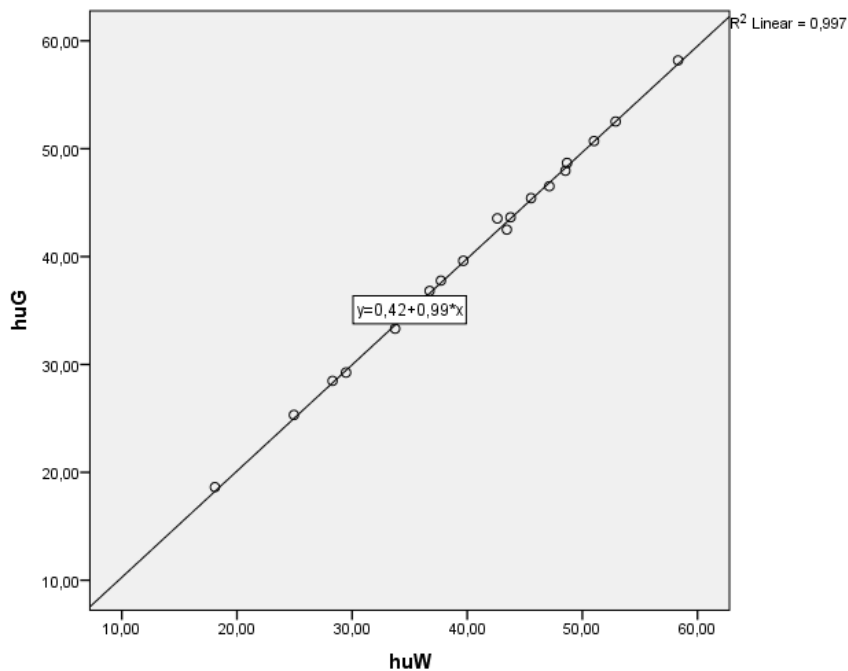


Abbildung 8: Interobserver-Korrelationsergebnisse für die MA-Messungen am präoperativen CT-Scan

4.3 Zusammenhang der Body Composition Parameter mit klinischen und histopathologischen Parametern

Da in unseren Analysen mit sämtlichen publizierten Cut-off-Werten zum SMI keinerlei signifikanten Zusammenhang, weder zur postoperativen Morbidität/Mortalität noch zum Gesamtüberleben, gefunden wurde, konzentrieren wir uns in den nachfolgenden Auswertungen auf die Ergebnisse zur Skelettmuskeldichte (muscle attenuation, MA). Ein Vergleich der Kohorten mit reduzierter und normwertiger Skelettmuskeldichte hinsichtlich klinischer und histopathologischer Parameter ist in Tabelle 20 abgebildet:

Tabelle 20: Vergleich der Kohorten mit reduzierter und normwertiger MA hinsichtlich klinischer und histopathologischer Parametern bei einem Schwellenwert von 35 HU und von 32 HU

Variable	Sarkopenie (MA <35 HU)	keine Sarkopenie (MA ≥35 HU)	p- Wert*	Sarkopenie (MA <32 HU)	Keine Sarkopenie (MA ≥32 HU)	p- Wert*
	Anzahl (%)	Anzahl (%)		Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Anzahl der Patientinnen	106 (32,8)	217 (67,2)		68	255	
Alter (Jahre)						
Median (Spannweite)	66 (42-89)	56 (21-86)	<0,001	67 (47-89)	57 (21-86)	<0,001
< 70	65 (61,3)	183 (84,3)	<0,001	37 (54,4)	211 (82,7)	
≥ 70	41 (38,7)	34 (15,7)		31 (45,6)	44 (17,3)	

Ergebnisse

ECOG status			0,004			0,001
0	95 (89,6)	211 (97,2)		59 (86,8)	247 (96,9)	
>0	11 (10,4)	6 (2,8)		9 (13,2)	8 (3,1)	
ACCI			<0,001			<0,001
0-3	71 (67)	193 (88,9)		43 (63,2)	221 (86,7)	
≥4	35 (33)	24 (11,1)		25 (36,8)	34 (13,3)	
BMI, (kg/m²)			<0,001			<0,001
Median (Spannweite)	27 (17-42)	24 (16-40)	<0,001	27 (17-42)	24 (16-40)	<0,001
<20.0	3 (2,8)	18 (8,3)		1 (1,5)	20 (7,9)	
20.0 – 24.9	33 (31,1)	119 (55,1)		20 (29,4)	132 (52)	
25.0 – 29.9	49 (46,2)	60 (27,8)		31 (45,6)	78 (30,7)	
≥30.0	21 (19,8)	19 (8,8)		16 (23,5)	24 (9,4)	
Albumin (g/l)						
Mittelwert [SD]				41 (6)	42 (6)	0,103
Median (Spannweite)	42 (26-51)	43 (22-56)	0,332			
<35	16 (15,1)	25 (11,5)	0,551	12 (17,6)	29 (11,4)	0,376
≥35	78 (73,6)	161 (74,2)		48 (70,6)	191 (74,9)	
unbekannt	12 (11,3)	31 (14,3)		8 (11,8)	35 (13,7)	
FIGO			0,035			0,012
IIIB	5 (4,7)	29 (13,4)		1 (1,5)	33 (12,9)	
IIIC	35 (33)	66 (30,4)		27 (39,7)	74 (29)	
IVA	17 (16)	19 (8,8)		11 (16,2)	25 (9,8)	
IVB	49 (46,2)	103 (47,5)		29 (42,6)	123 (48,2)	
Aszites (ml)			0,568			0,451
≤500	58 (54,7)	126 (58,1)		36 (52,9)	148 (58)	
>500	48 (45,3)	91 (41,9)		32 (47,1)	107 (42)	
Histologie			0,042			0,018
HGS	98 (92,5)	183 (84,3)		65 (95,6)	216 (84,7)	
andere	8 (7,5)	34 (15,7)		3 (4,4)	39 (15,3)	
Tumorrest			<0,001			<0,001
TR 0	51 (48,1)	149 (68,7)		26 (38,2)	174 (68,2)	
TR >0	55 (51,9)	68 (31,3)		42 (61,8)	81 (31,8)	
SMI (cm²/m²)						
Mittelwert [SD]				40 (6)	41(6)	0,109
Median (Spannweite)	41 (24-57)	41 (27-77)	0,272			
Surgical complexity score			0,290			0,002
Niedriges Risiko (≤6)	18 (17)	24 (11,1)		17 (25)	25 (9,8)	

Ergebnisse

Mittleres Risiko (7-9)	24 (22,6)	47 (21,7)		17 (25)	54 (21,2)	
Hohes Risiko (≥ 10)	64 (60,4)	146 (67,3)		34 (50)	179 (69)	
Blutverlust während der OP			0,706			0,686
≤ 500 ml	46 (43,4)	99 (45,6)		32 (47,1)	113 (44,3)	
> 500 ml	60 (56,6)	118 (54,4)		36 (52,9)	142 (55,7)	
Operationsdauer			0,223			0,044
≤ 360 min	56 (52,8)	99 (45,6)		40 (58,8)	115 (45,1)	
> 360 min	50 (47,2)	118 (54,4)		28 (41,2)	140 (54,9)	

4.3.1.1 Gruppenvergleich bei einem Cut-off von 32 HU

Zusammenfassend unterscheiden sich die Patientenkollektive bei einem Cut-off von MA < 32 signifikant in folgenden Parametern: Patientinnen mit MA < 32 HU waren älter (Median 67 Jahre vs. 57 Jahre; $p < 0,001$), hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, einen ECOG-Wert von 0 zu haben (86,8 vs. 96,9 %; $p = 0,001$), eine größere Wahrscheinlichkeit einen ACCI ≥ 4 zu haben (36,8 vs. 13,3%; $p < 0,001$), und hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit einen high-grade serösen Tumor (95,6 vs. 84,7 %; $p = 0,018$).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich präoperativem Serumalbuminspiegel, Aszites, Blutverlust während der Operation und SMI festgestellt.

4.3.1.2 Gruppenvergleich bei einem Cut-off von 35 HU

Bei einem Cut-off von MA < 35 HU zeigen sich signifikante Unterschiede in den Patientengruppen bezogen auf die folgenden Variablen: Patienten mit MA < 35 HU waren älter (Median 66 Jahre vs. 56 Jahre, ; $p < 0,001$), hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit einen schlechten ECOG-Wert von > 0 (89,6 vs. 97,2 %; $p = 0,001$) und einen hohen Komorbiditätsindex ACCI von ≥ 4 (33 vs. 11,1 %; $p = 0,001$). Ihr BMI war im Median höher (27 vs. 24 kg/m^2 , $p < 0,001$) und sie hatten eine andere FIGO-Stadien Verteilung ($p = 0,035$). Sie hatten eine größere Wahrscheinlichkeit einen high-grade serösen Tumor zu haben (92,5 vs. 84,3 %; $p = 0,042$) und einen Resttumor nach der Operation zurückzubehalten (51,9 % vs. 31,3 %).

Ergebnisse

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei Serumalbuminspiegel, Aszites, Blutverlust während der Operation, der Operationsdauer und dem SMI festgestellt.

4.4 Zusammenhang zwischen Body Composition und postoperativer Morbidität/Mortalität

In der Gesamtkohorte (323 Patientinnen) entwickelten insgesamt 277 (85,8 %) eine Komplikation (Grad I-IV). Schwere und somit klinisch relevante Komplikationen (Grad III bis V) traten bei insgesamt 92 Patientinnen auf (28,5 %), 10 dieser Patientinnen (3,1 %) starben im Zeitraum von der Operation bis zur Entlassung.

Nachfolgend wurde berechnet, wie sich die postoperativen Komplikationsraten bei Patientinnen mit (MA <35 HU) und ohne (MA \geq 35 HU) Sarkopenie verhielten.

Insgesamt wurden 106 Patientinnen (32,8 %) als sarkopen identifiziert.

Die ermittelte Anzahl der nach dem Clavien-Dindo-Klassifizierungssystem eingestuftten Komplikationen wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 21: Anzahl der Komplikationen, eingestuft nach dem Clavien-Dindo-Klassifizierungssystem (CDC), und aufgeteilt nach Skelettmuskeldichte (MA Cut-off 35 HU)

CDC Grad	Sarkopenie (MA <35 HU)		Keine Sarkopenie (MA \geq 35 HU)		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	9	8,5	37	17,1	46	14,2
I	5	4,7	24	11,1	29	9,0
II	53	50,0	103	47,5	156	48,3
IIIa	5	4,7	6	2,8	11	3,4
IIIb	17	16,0	23	10,6	40	12,4
IVa	8	7,5	15	6,9	23	7,1
IVb	6	5,7	2	0,9	8	2,5
V	3	2,8	7	3,2	10	3,1
Gesamt	106	100,0	217	100,0	323	100,0

Ergebnisse

Bei Patientinnen mit Sarkopenie traten signifikant häufiger schwere Komplikationen (CDC III-IV) auf als bei Patientinnen ohne Sarkopenie (36,7 % vs. 24,4 %, $p = 0,02$). Dies wird im Balkendiagramm in Abbildung 6 gezeigt.

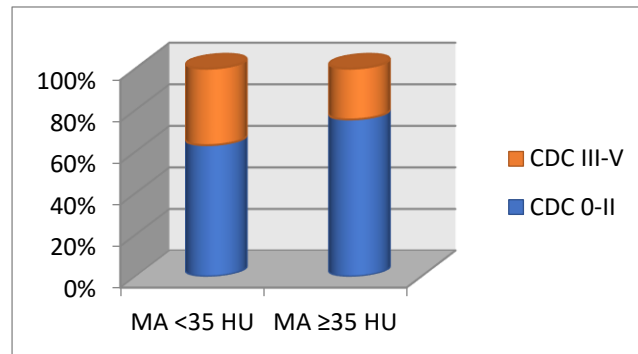


Abbildung 9: Überblick über die Inzidenz schwerer postoperativer Komplikationen (Grad III-V) gemäß dem Clavien-Dindo-Klassifikationssystem (CDC) und stratifiziert nach Skelettmuskeldichte (MA) in HE (HU)

4.4.1 Uni- und Multivariate Analysen zum Komplikationsrisiko

Das Gesamtrisiko einer schweren Komplikation wurde unter Berücksichtigung mehrerer klinisch-pathologischer Faktoren einschließlich niedriger Skelettmuskeldichte (MA) beurteilt. Aufgrund der hohen Interkorrelation zwischen Skelettmuskeldichte (MA) und altersadjustiertem Morbiditätsindex (ACCI) bildeten wir zwei unabhängige Szenarien für die multivariate Analyse (I und II).

In der multivariaten Analyse konnten als unabhängige prognostische Faktoren für schwere postoperative Komplikationen eine niedrige Skelettmuskeldichte (MA < 35 HU), ein schlechter Patientenstatus (ECOG > 0), hohe Komorbidität (ACCI ≥ 4), hohe operative Komplexität (SCS ≥ 11) und Aszites > 500 ml nachgewiesen werden. Patientinnen mit einer reduzierten MA hatten eine 1,8-mal höhere Wahrscheinlichkeit eine schwere postoperative Komplikation zu entwickeln als Patientinnen mit normaler MA (Odds Ratio 1,77; 95 % Konfidenzintervall 1,05-3,0; $p = 0,032$).

Ergebnisse

Tabelle 22: Uni- und Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für schwere postoperative Komplikationen (CDC Grad III-V)

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse I		Multivariate Analyse II	
	Odds ratio (KI 95%)	p	Odds ratio (KI 95%)	p	Odds ratio (KI 95%)	p
MA (HU)						
≥35	1		1		-	
<35	1,80 (1,09-2,98)	0,022	1,77 (1,05-3,0)	0,032	-	
ECOG Status						
0	1		1		1	
>0	3,02 (1,13-8,10)	0,028	2,93 (1,04-8,26)	0,042	3,11 (1,10-8,81)	0,033
ACCI						
0-3	1		-		1	
≥4	1,98 (1,10-3,56)	0,023	-		2,21 (1,19-4,11)	0,013
SCS						
<11	1		1		1	
≥11	1,65 (1,01-2,72)	0,048	1,82 (1,07-3,10)	0,027	1,91 (1,11-3,26)	0,019
Aszites (ml)						
≤500	1		1		1	
>500	2,15 (1,32-3,52)	0,002	1,96 (1,19-3,25)	0,009	2,02 (1,22-3,35)	0,007
Blutverlust intraoperativ (ml)						
≤500	1		1		1	
>500	1,80 (1,09-2,96)	0,022	1,54 (0,91-2,61)	0,110	1,56 (0,29-2,65)	0,103
Albumin (g/l)						
≥35	1		1		1	
<35	1,79 (0,90-3,57)	0,099	1,51 (0,70-3,26)	0,290	1,60 (0,74-3,49)	0,236
unbekannt	1,48 (0,59-2,47)	0,599	1,38 (0,65-2,93)	0,400	1,42 (0,67-3,02)	0,362

4.4.2 Uni- und Multivariate Analysen zum 12-Monats PFS (Progressionsfreies Überleben)

Zwölf Monate nach der primären Debulkingoperation hatten insgesamt 67 der 323 Patientinnen (20,7 %) einen Krankheitsprogress erlitten (n = 32) oder waren gestorben (n = 35).

Ergebnisse

Bezogen auf die Sarkopenie lag die Ereignisrate bei 35,8 % (38/106) für Patientinnen mit einer Sarkopenie verglichen mit 13,4 % (29/217) bei Patientinnen ohne Sarkopenie (OR 3,62 (2,08-6,33); $p < 0,001$).

In univariaten und multivariaten Analysen wurden signifikante Zusammenhänge zwischen Sarkopenie (MA < 35 HU); schlechtem ECOG-Status (> 0); Tumorrest nach der Operation; Aszites > 500 ml und einem 12-Monats-PFS erkannt. Ein intraoperativer Blutverlust von > 500 ml wies nur in multivariater Analyse einen signifikanten Zusammenhang auf.

Mit hoher Komorbidität (ACCI ≥ 4), operativer Komplexität (SCS ≥ 11), FIGO-Stadium IV und Hypoalbuminämie konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Zusammenfassend hatten Patientinnen mit einer Sarkopenie (MA < 35 HU) eine 2,84-mal erhöhte Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 12 Monate nach der Primäroperation ein Ereignis zu erleiden als Patientinnen ohne Sarkopenie (Odds Ratio 2,97; 95 % Konfidenzintervall 1,66-5,32).

Ergebnisse

Tabelle 23: Uni- und multivariate Analyse von Faktoren die für eine Assoziation mit einem 12-Monats PFS (Progressionsfreien Überleben) evaluiert wurden.

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Odds Ratio (KI 95%)	p	Odds Ratio (KI 95%)	p
MA, HU				
≥35	1		1	
<35	3,62 (2,08-6,33)	<0,001	2,97 (1,66-5,32)	<0,001
ECOG Status				
0	1		1	
>0	4,81 (1,78-13,0)	0,002	3,12 (1,07-9,04)	0,037
ACCI				
0-3	1		1	
≥4	1,55 (0,81-2,97)	0,184	0,98 (0,47-2,07)	0,959
Tumorrest				
0 mm	1		1	
>0 mm	2,64 (1,52-4,56)	0,001	2,12 (1,18-3,84)	0,012
SCS				
<11	1		1	
≥11	0,73 (0,43-1,25)	0,255	0,90 (0,46-1,74)	0,750
Aszites				
≤500 ml	1		1	
>500 ml	2,75 (1,58-4,80)	<0,001	2,65 (1,09-6,43)	0,031
FIGO Stadium				
IIIB-IIIC	1			
IVA-IVB	2,92 (0,92-2,85)	0,097	1,40 (0,76-2,59)	0,286
Blutverlust intraoperativ (ml)				
≤500	1		1	
>500	1,74 (0,99-3,05)	0,052	2,03 (1,1-3,71)	0,022
Albumin (g/l)				
≥35	1		1	
<35	2,06 (0,99-4,29)	0,054	1,44 (0,64-3,23)	0,380
unbekannt	1,34 (0,62-2,93)	0,458	1,47 (0,63-3,41)	0,372

4.5 Zusammenhang zwischen Body Composition und Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachverfolgungszeit von 40 Monaten (Interquartilsabstand 28-54 Monate) waren 133 (41,2 %) der Patientinnen der Gesamtkohorte verstorben. Die Faktoren, die zum Gesamtüberleben beitragen, wurden im Folgenden durch univariate und multivariate Analysen untersucht.

Ergebnisse

Wir evaluierten zunächst den Zusammenhang vom SMI (skeletal muscle index) anhand in der Literatur publizierter cut-off-Werte mit dem Gesamtüberleben. Eine durch den SMI definierte Sarkopenie (cut off <38,5; <39; <41 cm²/m²) wurde bei 29,4 %; 33,7 % und 47,1 % des Kollektivs nachgewiesen. Bei keinem dieser SMI-Cut-off Werte ließ sich jedoch wie bereits erwähnt ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben erkennen. In univariaten Analysen wurde bei keinem der vorbeschriebenen cut-off-Werte ein signifikanter Unterschied zwischen dem SMI und dem Gesamtüberleben in unserer Kohorte festgestellt (SMI 38,5 cm²/m²: p = 0,838; SMI 39,0 cm²/m²: p = 0,613; SMI 41,0 cm²/m²: p = 0,730) (siehe Tabelle 25). Daher wurden die weiteren Analysen mit der Skelettmuskeldichte (MA) fortgeführt.

Zur Überprüfung des prognostischen Stellenwertes der Skelettmuskeldichte (MA) für das Gesamtüberleben wurde der (nach Martingale-Model berechnete) optimale Cut-off von 32 HU genutzt. Eine reduzierte MA von <32 HU (Sarkopenie) wurde bei 21,1 % der untersuchten Kohorte festgestellt.

4.5.1 Univariate Analysen zum Gesamtüberleben

Ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde für folgende Faktoren gesehen: Hohes Alter (>70 Jahre; p = 0,007), ECOG-Status >0 (p < 0,001), niedriger Serumalbuminspiegel (p < 0,001), hohe Aszitesmenge (p < 0,001), seröse Histologie (p = 0,017) und Residualtumor nach der Primäroperation (p < 0,001).

Ferner wurde ein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Skelettmuskeldichtewerten <32 HU (Sarkopenie) verglichen mit Patientinnen mit Skelettmuskeldichtewerten ≥32 HU (28 vs. 56 Monate, p < 0,001) gesehen (siehe Abbildung 10).

Tabelle 24: Patienten-/Tumoreigenschaften und prognostische Faktoren

	Alle Patientinnen	Verstorbene Patientinnen	Mittleres Gesamtüberleben	
			Monate	P-Wert
	n (%)	n (%)	48	
	323 (100)	133 (41,2)		
Alter (Median, Spannweite)				
< 70 Jahre	248 (76,8)	94 (37,9)	53	0,007
≥ 70 Jahre	75 (23,2)	39 (52,0)	30	
ECOG				< 0,001
0	306 (94,7)	120 (39,2)	52	

Ergebnisse

>0	17 (5,3)	13 (76,5)	16	
ACCI				0,082
0-3	223 (82,3)	81 (36,3)	47	
≥4	48 (17,7)	24 (50,0)	34	
BMI (kg/m²)				0,373
<20,0	21 (6,5)	8 (38,1)	50	
20,0 – 24,9	152 (47,2)	60 (39,5)	58	
25,0 – 29,9	109 (33,9)	47 (43,1)	41	
≥30,0	40 (12,4)	18 (45,0)	40	
Albumin (g/l)				<0,001
<35	41 (12,7)	25 (61,0)	25	
≥35	239 (74,0)	90 (37,7)	56	
Unbekannt	43 (13,3)	18 (41,9)	48	
FIGO-Stadium				<0,001
IIIB	34 (10,5)	6 (17,6)	66	
IIIC	101 (31,3)	40 (39,6)	58	
IVA	36 (11,1)	22 (61,1)	24	
IVB	152 (47,1)	65 (42,8)	40	
Aszites (ml)				<0,001
≤500	184 (57,0)	55 (29,9)	75	
>500	139 (43,0)	78 (56,1)	31	
Histologie				
High-grade serös	281 (87,0)	124 (44,1)	47	0,017
Andere	42 (13,0)	9 (21,4)		
Tumorrest (mm)				<0,001
R 0	200 (61,9)	58 (29,0)	75	
R 1-10	95 (29,4)	56 (58,9)	29	
R >10	28 (8,7)	19 (67,9)	25	
SMI (cm²/m²)				
Mittelwert, SD	41,5; SD 6,3			
SMI < 39	109 (33,7)	51 (46,8)	47	0,613
SMI ≥ 39	214 (66,3)	82 (38,3)	48	
SMI < 41	152 (47,1)	67 (44,1)	50	0,730
SMI ≥ 4	171 (52,9)	66 (38,6)	48	
SMI < 38.5	95 (29,4)	45 (47,4)	47	0,838
SMI ≥ 38.5	228 (70,6)	88 (38,6)	48	
MA (HU)				
Mittelwert, SD	40,6; 11			
MA <32	68 (21,1)	44 (64,7)	28	<0,001
MA ≥ 32	255 (78,9)	89 (34,9)	56	

Ergebnisse

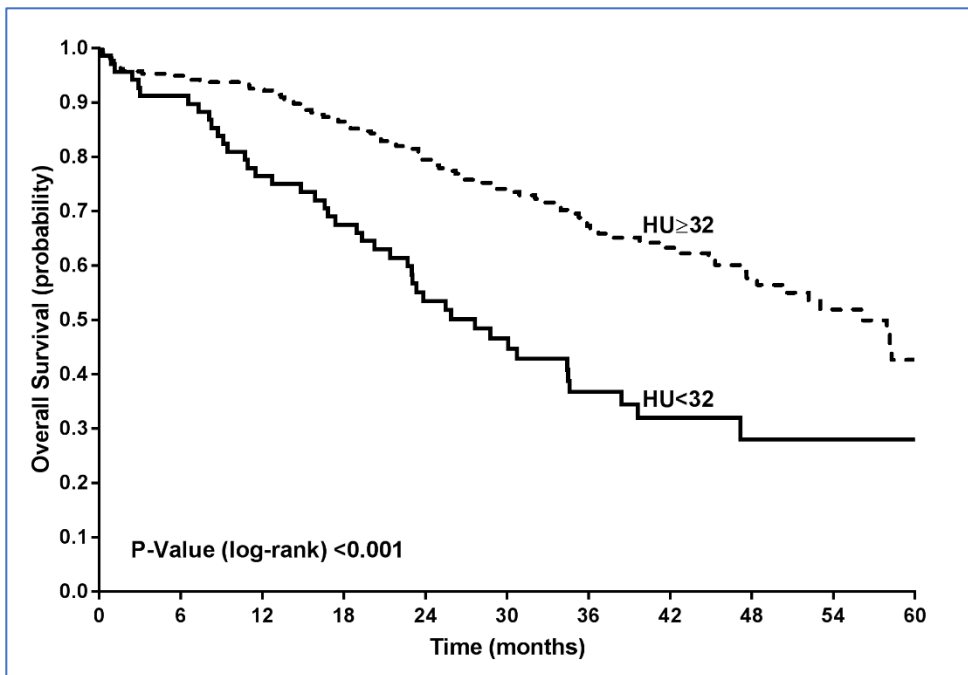


Abbildung 10: Gesamtüberleben (Overall Survival) für Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC jeweils nach der Skelettmuskeldichte ≥ 32 oder < 32 in Hounsfield Einheiten (Hounsfield Units – HU)

4.5.2 Multivariate Analysen zum Gesamtüberleben

In multivariaten Analysen zeigen sich Skelettmuskeldichtewerte < 32 HU (HR 1,32; 95 % KI 1,22-2,62; $p = 0,003$), ECOG > 0 (HR 2,40; 95 % KI: 1,31-4,38; $p = 0,004$), Residualtumor nach der Operation > 10 mm (HR 2,15; 95 % KI: 1,44-3,21; $p < 0,001$), und Aszites > 500 ml (HR 1,69; 95% KI: 1,16-2,45; $p = 0,006$) als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechtes Gesamtüberleben.

Mit einer Sensitivitätsanalyse untersuchten wir die Wertigkeit einer Sarkopenie (MA < 32 HU) abhängig vom postoperativen Tumorrest. Die Sarkopenie war signifikant mit einem schlechten Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem postoperativen Resttumor assoziiert (HR 1,87; 95 % KI: 1,13-3,10; $p = 0,015$), jedoch nicht bei Patientinnen mit einer postoperativen Tumorfreiheit (HR 1,66; 95 % KI: 0,82-3,38; $p = 0,161$) (siehe Tabelle 27 und 28).

Ergebnisse

Tabelle 25: Zusammenhänge zwischen prognostischen Faktoren und Gesamtüberleben in multivariater Analyse

Variable	Hazard Ratio	KI 95%	P-Wert
MA			
≥32 HU	1		
<32 HU	1,79	1,22-2,62	0,003
Tumorrest			
0	1		
>0	2,15	1,44-3,21	<0,001
ECOG			
0	1		
>0	2,40	1,31-4,38	0,004
ACCI			
0-3	1		
≥4	1,10	0,71-1,71	0,661
FIGO-Stadium			
IIIB	1		
IIIC	1,35	0,55-3,29	0,515
IVA	2,61	0,99-6,86	0,053
IVB	2,09	0,87-5,02	0,101
Aszites (ml)			
<500	1		
>500	1,69	1,16-2,45	0,006
Histologie			
Andere	1		
High-grade serös	1,29	0,64-2,61	0,478
Albumin (g/l)			
≥35	1		
<35	1,45	0,90-2,32	0,126
Unbekannt	1,17	0,69-1,97	0,440

Ergebnisse

Tabelle 26: Uni- und multivariate Analysen prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben in Subgruppen; Kohorte: Komplettresektion (kein Residualtumor nach der Operation)

Variable	Kohorte: Komplettresektion (kein Residualtumor nach der Operation)			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Hazard Ratio (KI 95 %)	P-Wert	Hazard Ratio (KI 95 %)	P-Wert
MA				
≥32 HU	1		1	
<32 HU	1,59 (0,82-3,06)	0,168	1,66 (0,82-3,38)	0,161
ECOG				
0	1		1	
>0	1,50 (0,21-10,9)	0,689	0,78 (0,10-6,18)	0,811
ACCI				
0-3	1		1	
≥4	1,00 (0,50-2,0)	0,999	0,80 (0,38-1,68)	0,556
FIGO				
IIIB	1		1	
IIIC	1,06 (0,40-2,79)	0,910	1,05 (0,40-2,76)	0,925
IVA	3,96 (1,43-11,0)	0,008	4,13 (1,48-11,5)	0,007
IVB	2,43 (1,001-2,88)	0,048	2,56 (1,06-6,18)	0,037
Aszites (ml)				
<500	1		1	
≥500	2,80 (1,67-4,69)	<0,001	2,84 (1,69-4,78)	<0,001
Histologie				
Andere	1		1	
High grade serös	1,59 (0,72-3,52)	0,250	1,20 (0,51-2,82)	0,674
Albumin (g/l)				
≥35	1		1	
<35	2,44 (1,09-5,47)	0,030	1,76 (0,75-4,09)	0,192
Unbekannt	1,16 (0,52-2,58)	0,714	1,00 (0,40-2,45)	0,979

Ergebnisse

Tabelle 27: Uni- und multivariate Analysen prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben in Subgruppen;
Kohorte: unvollständige Tumorresektion (Residualtumor nach der Operation)

Variable	Kohorte: unvollständige Tumorresektion (Residualtumor nach der Operation)			
	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Hazard Ratio (KI 95 %)	P-Wert	Hazard Ratio (KI 95 %)	P-Wert
MA				
≥32 HU	1		1	
<32 HU	2,07 (1,30-3,31)	0,002	1,87 (1,13-3,10)	0,015
ECOG				
0	1		1	
>0	3,11 (1,66-5,82)	<0,001	2,75 (1,40-5,43)	0,003
ACCI				
0-3	1		1	
≥4	1,25 (0,75-2,07)	0,399	1,10 (0,40-1,99)	0,761
FIGO				
IIIB-C	1		1	
IV	1,14 (0,70-1,86)	0,605	1,32 (0,78-2,23)	0,307
Aszites (ml)				
<500	1		1	
≥500	1,06 (0,66-1,71)	0,808	1,21 (0,71-2,07)	0,484
Histologie				
Andere	1		1	
High grade serös	1,51 (0,37-6,18)	0,564	1,40 (0,34-5,82)	0,643
Albumin (g/l)				
≥35	1		1	
<35	1,59 (0,90-2,79)	0,110	1,46 (0,82-2,59)	0,197
unbekannt	1,07 (0,55-2,09)	0,836	1,30 (0,65-2,57)	0,460

Diskussion

5 Diskussion

Das Ziel unserer retrospektiven Arbeit war es, durch Messung verschiedener muskuloskeletaler Parameter (Skelettmuskelindex - SMI und Skelettmuskeldichte - MA) anhand von präoperativen CT-Bildern mögliche Auswirkungen einer Sarkopenie auf die postoperative Morbidität/Mortalität und das Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom (EOC) nach einer primären Debulkingoperation zu analysieren.

Insgesamt lagen für unsere Studie Daten von 323 konsekutiven Patientinnen vor, welche zwischen Januar 2011 und Juni 2016 primär einer Debulking-OP unterzogen wurden.

Dabei konnten wir nachweisen, dass eine Sarkopenie (definiert durch eine verminderte Skelettmuskeldichte – MA) nicht nur ein signifikanter Parameter für das Erleiden einer höhergradigen postoperativen Morbidität/Mortalität war, sondern auch das 1-Jahres-Progressionfreie und das mediane Gesamtüberleben durch eine Sarkopenie deutlich ungünstig ausfielen.

In unserem Kollektiv konnten wir jedoch keinen Zusammenhang eines niedrigen Skelettmuskelindex – SMI und den oben genannten Outcome-Parametern sehen.

Sarkopenie ist ein bekannter ungünstiger Prognoseparameter bei onkologischen Patienten [152, 192, 214]. Die Prävalenz der durch CT definierten Sarkopenie liegt in der Literatur zwischen 11 und 70 % [13, 20, 28, 132, 152, 163, 183, 192, 198, 210, 228], übereinstimmend mit den Ergebnissen unserer Studie (je nach Cut-off: SMI <38,5 cm²/m² 29,4 %; <39 cm²/m² 33,7 % und <41 cm²/m² 47,1 %).

Durch den SMI definierte Sarkopenie ist ein prognostischer Faktor für postoperative Komplikationen und das progressionsfreie Überleben bei anderen Krebserkrankungen [79, 117, 148]. In einer groß angelegten Single-Center Studie bei gastrointestinalen Krebspatienten wurde die prognostische Auswirkung der Einbeziehung von Sarkopenie (durch Body Composition Parameter definiert) zum modifizierten Gebrechlichkeitsindex (modified frailty index) untersucht, um Patienten mit hohem Operationsrisiko zu erfassen. Patienten mit Sarkopenie hatten ein größeres Risiko für schwere postoperative Komplikationen (CDC ≥ Grad III) und hatten innerhalb eines Jahres nach der Operation ein 2,6-fach höheres Todesrisiko. Sarkopenie übertraf

Diskussion

andere frailty-Parameter hinsichtlich der Mortalität nach einem Jahr [30]. Wir konnten diese Zusammenhänge bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom nicht feststellen.

Hingegen weisen die Erkenntnisse zu reduzierter Skelettmuskeldichte MA bei anderen Tumorentitäten Ähnlichkeiten mit unseren Ergebnissen auf: eine höhere Rate von Operations-Komplikationen wurden bei Patienten mit Melanom [212] und Pankreaskarzinom [243] gesehen.

Bei verschiedenen anderen Tumorarten wurde Sarkopenie (definiert durch einen reduzierten SMI) als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben erkannt. Die Studien von Prado et al und Martin et al [152, 192] zeigten ein signifikant schlechteres Überleben für sarkopene Krebspatienten gegenüber nicht-sarkopenen Patienten. Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Studie jedoch bei keinem der etablierten SMI Cut-off Werte nachweisen. Der prognostische Einfluss auf das Überleben wurde auch bei Hepatozellulärem Karzinom [20, 78], Pankreaskarzinom [180, 183], Urothelkarzinom [198] und Endometriumkarzinom [137] gezeigt. Die genutzten SMI cut-off-Werte waren jedoch sehr unterschiedlich. Das zeigt eine Schwäche dieser Methode.

Die reduzierte Skelettmuskeldichte MA, als Zeichen für eine verminderte Muskelqualität war übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, in einer Studie zu metastasiertem Nierenzellkarzinom mit schlechterem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben, sowie in einer Studie zu gastrointestinalen und Lungentumoren mit schlechterem Überleben verbunden [8, 152].

Nur wenige Studien haben untersucht in welchem Maße eine Sarkopenie Vorhersagen auf postoperative Komplikationen bei Patientinnen mit EOC ermöglicht. In den Tabellen 28, 29 und 30 haben wir eine detaillierte Gegenüberstellung bisher verfügbarer Studienergebnisse inklusive unserer Studie bei epithelialen Ovarialkarzinom zusammengetragen.

Diskussion

Tabelle 28: Überblick über die Publikationen zur Körperzusammensetzung bei epithelalem Ovarialkarzinom

Arbeitsgruppe	Publikations-jahr	Kohorte	Studienzeitraum	Software
Aust (CCC Wien) [13]	2015	140 Patientinnen mit EOC FIGO Stadium I-IV	2004-2012	Slice-O-matic
Kumar (Mayo Rochester) [132]	2016	296 Patientinnen mit EOC FIGO Stadium IIIC-IV	01/2006-12/2012	Slice-O-matic
Ataseven (KEM Essen) [11]	2018	323 Patientinnen mit EOC FIGO IIIB-IV	01/2011-06/2016	Slice-O-matic
Rutten (MUMC Maastricht) [210]	2017	216 Patientinnen mit EOC FIGO Stadium IIB-IV	2000-2015	Slice-O-matic
Bronger (TUM München) [28]	2017	105 Patientinnen Mit EOC mit FIGO Stadium III-IV	2003-2013	OsiriX
Torres (Mayo Rochester) [238]	2013	82 Patientinnen Mit EOC mit FIGO Stadium IIIC-IV	1996-2005	Slice-O-matic

Diskussion

Tabelle 29: Übersicht über bisher publizierte Studienergebnisse zum epithelalem Ovarialkarzinom: Patientencharakteristik im Vergleich

Arbeitsgruppe	Alter	Histologie	Rate Komplettresektion	ECOG	FIGO	Albumin	ACCI	Rate schwerer Komplikationen	Aszites
Aust et al [13]	mean 60 J.	HGS 70 %	R0 54,30 %	0 (85,7 %) >0 (14,3 %)	I (13,6 %) II (7,1 %) III (61,4 %) IV (17,9 %)	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Kumar [132]	mean 64,6 J.	serös 84,8 %	R0 53,00 %	keine Daten	IIIC (77,7 %) IV (22,3 %)	≤3 g/dl (4,1 %) >3 g/dl (84,1 %) Unbekannt (11,8 %)	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Ataseven [11]	median 60 J.	HGS 87,0 %	R0 61,9 %	0 (94,7 %) >0 (5,3 %)	IIIB (10 %) IIIC (31,3 %) IVA (11,1 %) IVB (47,1 %)	<35 g/l (12,7 %) ≥35 g/l (74,0 %) Unbekannt (13,3 %)	≥4 (17,7 %) 0-3 (82,3 %)	CDC ≥ Grad III (28,5 %)	>500 ml (43,0 %) ≤500 ml (57,0 %)
Rutten [210]	mean 63,1 J.	keine Angabe	R0 32,4 %	keine Daten	II (5,6 %) III (74,5 %) IV (19,9 %)	keine Daten	keine Daten	CDC ≥ Grad III (19,9 %)	Vorhanden- sein von Aszites (72,7 %)
Bronger [28]	median 65 J.	HGS (G3 84 %)	R0 42 %	keine Daten	III (86 %) IV (14 %)	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Torres [238]	median 68,4 J.	serös 75,6 %	RD ≤1cm (68,3 %) RD >1cm (31,7 %)	keine Daten	IIIC (67,1 %) IV (32,9 %)	≤3 g/dl (24,6 %) >3 g/dl (75,4 %)	keine Daten	Accordion ≥ Level 3 (24,4 %)	keine Daten

Diskussion

Tabelle 30: Studien zur Körperzusammensetzung bei epitheliale Ovarialkarzinom: BCM (Body Composition Measurement) Parameter im Vergleich.

Arbeitsgruppe	BMI kg/m ² (%)	SMI cm ² /m ² Cut-off (%)	MA Cut-off (%)
Aust et al [13]	< 18,5 (2,9 %) 18,5-24,9 (52,1 %) 25-29,9 (23,6 %) >30 (15,0 %) mean BMI: 24	<41 (28,9 %) >41 (71,1 %) mean SMI: 44,9	<39 HU (35 %) >39 HU (65 %)
Kumar [132]	< 25 (37,5 %) 25-29,9 (27,7 %) 30-34,9 (20,3 %) >35 (14,5 %)	<39 (44,6,9 %) >39 (55,4 %) mean SMI: 39,9 %	<27,60 HU für R0-Resektion <36,40 HU für Resttumor mean MA 33,4 HU
Ataseven [11]	< 20 (6,5 %) 20-24,9 (47,2 %) 25-29,9 (33,9 %) >30 (12,4 %) medium BMI: 25	<38,5 (29,4 %) >38,5 (70,6 %) <39 (33,7 %) >39 (66,3 %) <41 (47,1 %) >41 (52,9 %) mean SMI: 41,5	<32 HU (21,1 %) >32 HU (78,9 %) <35 HU (32,8 %) >35 HU (67,2 %);
Rutten [210]	mean BMI: 24,9	<38,73 >38,73 mean SMI: 41,99	<33,67 HU >33,67 HU mean MA 36,64 HU
Bronger [28]	< 18,5 (5 %) 18,5-25 (47 %) >25 (47 %) mean BMI: 25,3	<38,5 (11 %) >38,5 (89 %) mean SMI: 45,5	keine Daten
Torres [238]	BMI mean 27,9	keine Daten	keine Daten

Rutten et al konnten, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, in einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen der Muskelmasse (SMI) und schweren Komplikationen (nach CDC) nachweisen. In univariater, aber nicht in multivariater Analyse konnte über den Skelettmuskeldichtewert (MA) eine Vorhersagbarkeit von schweren Komplikationen \geq Grad III erreicht werden. Jedoch wurde der Cut-off Wert für Skelettmuskeldichte (MA) mit einer anderen statistischen Methode als in unserer Studie festgelegt und eine geringere komplette Resektionsrate (32 %) deutet auf ein weniger radikales Operationsvorgehen hin. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass der Grund für die Assoziation zwischen Sarkopenie und postoperativen Komplikationen bei anderen

Diskussion

Krebsarten durch aggressivere Operationsmethoden bedingt sein könnte, welche die schwereren Komplikationen bedingen [210]. Diese Faktoren können als Gründe für das unterschiedliche Ergebnis der multivariaten Analyse zwischen den beiden Studien diskutiert werden. Weitere Einflussfaktoren, die von Rutten et al untersucht wurden, waren für unsere Studie nicht relevant (zum Beispiel die Behandlung in verschiedenen Zentren) und könnten das abweichende Ergebnis zusätzlich erklären. In der retrospektiven Studie von Torres et al aus dem Jahr 2013 wurde keine Vorhersagbarkeit für schwere postoperative Komplikationen durch CT-diagnostisch erhobene BCM festgestellt. Allerdings wurden die Parameter MA und SMI nicht evaluiert und es wurde eine andere Skala zur Einstufung von Komplikationen verwendet [238].

Als Prädiktoren für das 12-Monats Progressionsfreie Überleben haben wir die Faktoren reduzierte MA, schlechter ECOG, Residualtumor nach der Operation und Aszites >500 ml ermittelt. Soweit uns bekannt ist, gibt es zum Vergleich bisher keine Daten zur 12-Monats PFS nach primärer Debulkingoperation in der Literatur. Im Gegensatz dazu war das PFS bei Patientinnen mit niedrigem SMI in der Studiengruppe von Bronger et al signifikant verkürzt [28].

Sie berichten zudem von einem signifikanten Einfluss von SMI auf das Gesamtüberleben in multivariater Analyse. Ihre Studie umfasst nur 105 Patientinnen (FIGO Stadium III-IV) über einen Zeitraum von 10 Jahren mit einer niedrigen Komplettresektionsrate von 42 % [28]. Im Kollektiv der Studiengruppe von Rutten et al betrug die Komplettresektionsrate 32 % [210]. Die Autoren dieser Studie beschrieben einen signifikanten Einfluss von SMI auf das Gesamtüberleben in univariater, aber nicht in multivariater Analyse. Dementgegen war in den Studien mit einer Komplettresektionsrate über 50 % der SMI nicht prognostisch für das Gesamtüberleben [13, 132]. Vielmehr stellten diese beiden Arbeitsgruppen übereinstimmend mit unseren Erkenntnissen fest, dass die Skelettmuskeldichte (MA) signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben zusammenhängt. Beide Arbeitsgruppen berichten von ähnlich hohen Komplettresektionsraten (> 50 %) wie sie in unserem Kollektiv erreicht wurden [13, 132]. Die Studiengruppe der Mayo Klinik evaluierte einen optimalen Cut-off von 27,66 HU für Patientinnen ohne Residualtumor (medianes Gesamtüberleben 39,6 versus 33,1 Monate) und 36,40 HU für Patientinnen mit Residualtumor (medianes Gesamtüberleben 40,0 versus 24,5 Monate), während

Diskussion

die Österreichische Studiengruppe ein signifikant verringertes Gesamtüberleben bei Patientinnen mit reduzierter MA (definiert als <39 HU) in multivariater Analyse feststellte.

Für die Überlebensanalysen unserer Studie wurde der Cut-off Wert 32 HU per Martingale Residuals errechnet. Unterhalb dieses Schwellenwertes war sowohl das Gesamtüberleben schlechter als auch die Komplettresektionsrate (R0- Resektion in 38 % bei MA <32 HU versus R0-Resektion in 68 % bei MA ≥ 32 HU). Bei dem Cut-off Wert von 35 HU für die Analysen zu Morbidität/Mortalität und PFS betrug die Komplettresektionsrate 48 % bei Patientinnen mit reduzierter MA <35 HU versus 69 % bei MA >35 HU. Auch die österreichische Arbeitsgruppe beobachtete eine Korrelation zwischen niedriger Skelettmuskeldichte (MA) und postoperativ verbliebenem Residualtumor: die Komplettresektionsrate war bei reduzierter MA schlechter (43 % bei MA <39 HU versus 60 % bei MA ≥ 39 HU) [13]. Die geringere Komplettresektionsrate der Patientinnen mit reduzierter Skelettmuskeldichte in unserer Kohorte könnte zu dem Ergebnis der schlechteren PFS mit beitragen.

Die kontroversen Ergebnisse zu den Auswirkungen von reduziertem SMI oder MA bei EOC könnte mit der Heterogenität der Patientenkohorten und Tumorstadien, an der unterschiedlichen Bestimmung der Cut-off Werte oder den Definitionen der Bodycompositionparameter für Sarkopenie zusammenhängen [11, 13, 28, 132, 210, 238].

Es wurde in mehreren Studien eine Verbindung von Sarkopenie mit einer erhöhten dosislimitierenden Chemotherapie-assoziierten Toxizität bei verschiedenen Krebsarten gesehen [7, 8, 187, 188]. Die Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie kann in der Folge ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben.

Auch bei Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie mit folgender Intervall-Debulkingoperation wurden Veränderungen der Bodycomposition Parameter registriert. Hier war jedoch die Veränderung der Körperzusammensetzung im zeitlichen Verlauf, und nicht der niedrige SMI an sich ein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben. Demzufolge, so schliessen die Autoren daraus, wären Messungen im zeitlichen Verlauf von größerer Bedeutung als eine singuläre Erhebung der Parameter bei der Erstdiagnose [211].

Diskussion

Die Untersuchung der Körperzusammensetzungsparameter im zeitlichen Verlauf bei Chemotherapie wurde auch bei Patienten mit anderen Krebserkrankungen, Beispielsweise Bronchial-, Pankreas- und GI-Karzinomen [193] und Pankreaskarzinomen [228] durchgeführt. Die Arbeitsgruppe von Prado et al stellen außerdem in multinomialer logistischer Regression fest, dass innerhalb von 90 Tagen vor dem Tod ein größeres Risiko (OR: 2,67; 95 % KI: 1,45; 4,94; $p = 0,002$) für einen Verlust von Muskelmasse besteht als >90 Tage vor dem Tod. Daraus schliessen sie, dass ein Zeitfenster für anabole Entwicklungen in frühen Phasen des Krankheitsverlaufs existieren, was eine Gelegenheit für Interventionen (Ernährung, Physiotherapie) bietet.

Ein weiterer interessanter Forschungsansatz für zukünftige Studien wäre daher, die Körperzusammensetzung (SMI und MA) im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu evaluieren, die dosislimitierende Chemotherapie-assoziierte Toxizität und den Einfluss von Interventionen (im Sinne einer interdisziplinären Therapie mit Physiotherapie und Ernährungsberatung) zu erfassen und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben, Morbidität/Mortalität und das 12-Monats-EFS zu analysieren.

Eine grundsätzliche Limitation im Umgang mit einer Sarkopenie resultiert in ihrer sehr heterogenen Definition:

Die offizielle Definition von Sarkopenie beinhaltet reduzierte Muskelmasse (in unserer Studie repräsentiert durch den SMI) und zudem reduzierte Muskelstärke/-leistung, aber nicht Muskelqualität (repräsentiert durch die Muskeldichte/HU). Die Parameter Muskelstärke und -leistung werden in unserer Studie durch die alleinige Messung der Bodycomposition Parameter im CT-Bild außer Acht gelassen. Um die Diagnose der Sarkopenie zu stellen, sollten den Empfehlungen zufolge auch klinische Parameter erfasst werden. Die Untersuchung der Muskelfunktion (-stärke/-leistung) waren jedoch bisher kaum Bestandteil der Analysen von bisher publizierten Arbeiten. Sie basieren auf retrospektiven Studiendesigns mit Messungen der SMA/SMI und der MA als Möglichkeit, die Körperzusammensetzung bei einer derart großen Kohorte zu analysieren. So ermöglicht diese Methode, eine Veränderung der Körperzusammensetzung relativ leicht und präzise im Rahmen der Basisdiagnostik zu erfassen und bietet zudem die Möglichkeit zum Vergleich mit anderen onkologischen Sarkopenie-Studien.

Diskussion

MA als Parameter der Körperzusammensetzung ist zwar nicht Teil der Konsensusdefinitionen für Sarkopenie, wurde jedoch auch in renommierten Studien zur Körperzusammensetzung bei Krebspatienten analysiert [8, 69, 152, 167, 192, 197]. Die Arbeitsgruppe von Prado et al hat in ihrer Studie gezeigt, dass die MA bei adipösen Krebspatienten mit Sarkopenie niedriger ist als bei adipösen Krebspatienten ohne Sarkopenie ($p < 0,0001$). Sie schliessen daraus, dass bei Sarkopenie, abgesehen von der Verringerung der Skelettmuskelmasse, auch eine abnorme Ansammlung von Lipidtröpfchen im Zytoplasma der Myozyten vorliegt. Dies wird zum einen durch die Studie von Goodpaster et al untermauert, die gezeigt hat, dass eine Herabsetzung der Skelettmuskeldichte in der CT einen Zusammenhang mit dem Fettgehalt der Skelettmuskulatur hat [87]. Zum anderen durch die Studie der Arbeitsgruppe von Stephens et al, die berichtet, dass die Anzahl der intramyozellären Lipidtröpfchen bei Krebspatienten zunimmt, auch bei Abnahme des Körpergewichts [222]. Ein unabhängiger Zusammenhang von reduzierter MA mit einer schlechteren Prognose wurde außerdem bereits in mehreren Studien erkannt [8, 152, 192].

Nutzt man den BMI als einen Parameter, um die Muskelmasse oder Muskelqualität einzuschätzen, so ist ersichtlich, dass hierbei die eigentliche Zusammensetzung der Gewichtseinheit, die sich als klinisch wichtig erwiesen hat, völlig unbeachtet bleibt. Die Anteile von Fett und Fettfreier Masse am Körpergewicht variieren stark. Bei Krebspatienten wird die Körperzusammensetzung zudem durch Komponenten wie Aszites, Pleuraergüsse, Ödeme und Tumormasse beeinflusst [192]. So ist es erklärlich, dass sowohl bei niedrigen BMI eine erhöhte MA als auch bei erhöhtem BMI eine niedrige MA vorliegen kann und somit keine valider Zusammenhang bezüglich einer Sarkopenie auf Basis des BMI zulässig ist [13, 152].

Zur Skelettmuskeldichte MA bei Krebspatienten, insbesondere bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, gibt es bisher nur wenige Studien. Hier liegen die mittleren Werte bei 33,4 HU (SD 10,1) [132] und 36,64 HU [210]. Unserer mittlerer MA-Wert von 40,6 HU (SD 11,0) liegt leicht über diesen Werten. Weitere mittlere MA-Werte von Frauen in der Literatur belaufen sich auf 34,5 HU (SD 10,2) [152], 58,41 HU [212] und 36,0 HU [8].

Die Definition der Schwellenwerte, um die Veränderungen in Muskelqualität und -masse zu bewerten, ist heterogen. Die Arbeitsgruppe von Aubrey et al verglich in einem Review 57 Artikel, welche sich mit der Identifikation von Skelettmuskulatur und

Diskussion

-dichte in der CT befassen. Jedoch wurden in den Veröffentlichungen verschiedene Methoden verwandt, so dass der direkte Vergleich der mittleren Dichtewerte eingeschränkt ist (so wurde beispielsweise entweder, wie in unserer Studie, unter Vorgabe der Dichtewerte für Skelettmuskulatur die Muskulatur markiert und der mittlere Wert aller Pixelwerte charakterisiert, oder die gesamte Muskulatur wurde nach anatomischen Grenzen manuell markiert und aus der so markierten Fläche der mittlere Dichtewert ermittelt). Es bestehen Variationen in der Definition von verringerter Skelettmuskeldichte: 0 bis +29 HU [52, 89, 145] oder -29 bis +30 HU [12].

Aufgrund der Heterogenität der Schwellenwerte haben wir für die Analysen zum SMI drei verschiedene, schon genutzte Cut-off Werte verwendet. Da es zu reduziertem MA noch keine validierten Cut-off Werte gibt, haben wir diese selbst durch Martingale und zweifache Kreuzvalidierung ermittelt. Dieses Problem ist jedoch gleichfalls in allen zuvor veröffentlichten Studien vorhanden.

Computertomographische Untersuchungen unterliegen einer Vielzahl von variierenden Faktoren, die ein Risiko für Verzerrungen mit sich bringen:

Die Protokolle zur Durchführung einer Computertomographie des Abdomens sind nicht standardisiert. Sie unterscheiden sich nach rechtfertigender Indikation, Gerätehersteller und durchführender Klinik/Praxis. Die Protokollparameter beinhalten Parameter der Datenakquisition (Kollimation, Pitch, Rotationszeit (s), Röhrenstrom (mA), Röhrenspannung (kV)); Rekonstruktionsparameter (Rekonstruktionsinkrement, Schichtdicke, Rekonstruktionsalgorithmen); der Kontrastmittelapplikation (Volumen, Injektionsgeschwindigkeit, Delay, Bolustracking (ja/nein), Zugangslumen, Kontrastmittelart). Die Scan-Ergebnisse variieren hinsichtlich der Dichtewerte (HU) zwischen verschiedenen Herstellern und CT-Geräten [140]. Zudem können nach einer Kontrastmittelgabe patientenspezifische Faktoren wie Veränderungen der Durchblutung und der Herz-Kreislaufzeit die Muskeldichte beeinflussen [87]. Eine Beeinflussung der Dichtewerte durch die Kontrastmittelphase wurde in neueren Studien unterschiedlich bewertet [24, 206, 245].

Bedeutend ist jedoch, dass die Messung der muskuloskeletalen Parameter eine hohe Interobserverreliabilität sowohl in unserer wie auch in anderen Studien aufzeigt. [106, 166, 192]. Diese verdeutlicht, dass die Daten institutsunabhängig validiert werden könnten.

Diskussion

Unsere Arbeit weist jedoch auch Schwächen auf. Zunächst bietet das retrospektive Design der Studie immer die Gefahr für eine ungewollte Patientenselektion und somit Verzerrung der ermittelten Daten. Um diesem Problem zuvorzukommen haben wir alle konsekutiven Patientinnen, die im oben genannten Studienzeitraum in den Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden, eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien waren zudem sehr eng gefasst, sodass keine relevanten Patientinnen ausgeschlossen wurden. Ferner liegt in dem Single-Center-Design der Studie die Schwäche, dass die hochspezialisierte und über Jahre optimierte Herangehensweise nicht grundsätzlich auf jede weitere Klinik übertragbar sein könnte. Um dieses abzumildern, haben wir neben dem Einschluss aller konsekutiven Patientinnen über univariate Analysen hinaus weitere multivariate- und Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Eine wesentliche Stärke unserer Ergebnisse ist zudem, dass nahezu alle präoperativen und peri-operativen Daten einheitlich und prospektiv in unserer Datenbank erhoben werden. Alle Patienten wurden von einem Operationsteam, das auf gynäkologische Radikalchirurgie spezialisiert ist und dessen assoziiertes Team ebenfalls hierauf geschult ist behandelt. Während des gesamten Studienzeitraums wurden keine relevanten Änderungen der präoperativen diagnostischen Prozeduren oder des postoperativen Behandlungsverhaltens vorgenommen, womit mögliche Verzerrungen im Funktionsablauf nahezu ausgeschlossen werden können.

Eine weitere Stärke unsere Arbeit ist, dass sie bis dato die größte institutionelle Studie ist, die über den prognostischen Nutzen von Sarkopenie beim fortgeschrittenen EOC berichtet.

Die operative Therapie spielt bei der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms eine essenzielle Rolle. Das Ziel der Operation ist, eine makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen, welches in der Regel mit einer hohen Radikalität und multiviszeralen Eingriffen einhergeht, wodurch das Risiko für eine erhebliche postoperative Morbidität und Mortalität steigt. Daher ist die präoperative Beurteilung der Patienteneignung für eine radikale Operation von ganz entscheidender Bedeutung, zum einen um Patientinnen mit hohem Operationsrisiko (Fragilität und Vulnerabilität) zu identifizieren, zum anderen aber auch um Patientinnen zu erkennen, bei denen eine Komplettresektion des Tumor nicht möglich sein wird. Die Entscheidung über die Therapie und die Risikoeinschätzung für die OP basiert derzeit hauptsächlich auf der individuellen ärztlichen Einschätzung auf der Grundlage von klinischen Faktoren wie

Diskussion

Alter, ECOG-Status oder FIGO-Stadium. Bisher gibt es jedoch kaum objektiv messbare, allgemein akzeptierten Prognoseparameter, die diese Entscheidung objektiv unterstützen könnten. Der stärkste bekannte Prognosefaktor ist neben dem FIGO-Stadium der postoperativ verbliebene Tumorrest. Die Vorhersagbarkeit hierüber ist bisher stark limitiert auf die Expertise des Operateurs und den Gesundheitszustand der Patientinnen [3].

Sollte ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie oder Skelettmuskeldichte und postoperativem Residualtumor hergestellt werden, wäre dies eine Möglichkeit diesen starken Prognosefaktor präoperativ vorherzusagen. Da die Skelettmuskeldichte (MA) ein signifikanter prognostischer Faktor für schwere postoperative Komplikationen und schlechteres EFS 12 Monate nach PDS bei EOC Patientinnen ist, könnten Messungen durch CT außerdem hilfreich sein, um präoperativ das Komplikationsrisiko zu evaluieren.

Wir gehen zwar nicht davon aus, dass die Skelettmuskeldichte (MA) allein ausreichen wird, um Patientinnen zu identifizieren, die für eine alternative Behandlung (z.B. neoadjuvante Chemotherapie) ausgewählt werden. Aber diese Information könnte ein Baustein von weiteren sein, um festzulegen, welche Patientin von dem konventionellen Therapieweg profitieren und welche eine individuelle/personalisierte Abweichung erhalten sollte.

Zusammenfassung

6 Zusammenfassung

Die Sarkopenie ist als ungünstiger prognostischer Faktor bei Krebspatienten anerkannt. Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung von Sarkopenie als prognostischen Faktor beim EOC zu untersuchen. Untersucht wurden Patientinnen, welche aufgrund der Diagnose fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom Januar 2011 und Juni 2016 in den Kliniken Essen-Mitte behandelt wurden.

Die Sarkopenie wurde durch reduzierte lumbale Muskelqualität (SMI und MA) durch ein validiertes Messverfahren anhand von präoperativ durchgeführten CT-Bildgebungen ermittelt. Zusammenfassend zeigt unsere retrospektive Studie, dass reduzierte Muskelqualität (MA), jedoch nicht reduzierte Muskelmasse (SMI) in der multivariaten Analyse ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist. Das mediane Gesamtüberleben unterscheidet sich deutlich von Patientinnen mit und ohne Sarkopenie (28 versus 56 Monaten, $p < 0,001$). Der Stellenwert der Sarkopenie als unabhängiger Faktor wurde durch multivariate Analysen sowohl für das Auftreten von höhergradigen postoperativen Komplikationen wie auch für das Progressionsfreie Überleben bestätigt.

In Zusammenschau mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen scheint die Bestimmung der Sarkopenie als ein Marker für eine „Gebrechlichkeit“ (frailty) geeignet zu sein. Da eine Sarkopenie auch mit einer erhöhten Chemotoxizität vielfach in Zusammenhang gebracht wurde, sollten diese Erkenntnisse auch in Studien über Chemotherapie bei Ovarialkarzinom untersucht werden. Die Chemotherapie-assoziierte Toxizität könnte bei Patientinnen mit Residualtumor stärker oder klinisch bedeutsamer ausgeprägt sein, daher ist eine prospektive Untersuchung des Einflusses der Bodycomposition Parameter gerechtfertigt. Selbst retrospektive Analysen prospektiv gewonnener Daten aus bestehenden Studien (z.B. AGO-OVAR 19, AGO-OVAR TRUST und NCT02828618) könnten wertvolle klinische Informationen über den Nutzen von Sarkopenie als Indikator für Gebrechlichkeit (frailty und vulnerability) liefern sowie die Möglichkeit das Outcome von sarkopenen Patienten durch alternative Ansätze wie neoadjuvante Chemotherapie zu verbessern. Die Beurteilung der Skelettmuskeldichte könnte auch zur Risikostratifizierung für Komplikationen nach primärer Debulkingoperation verwendet werden.

Zusammenfassung

Die niedrigschwellige Umsetzbarkeit der Methode ist eine gute Voraussetzung, um sie in Zukunft anzuwenden. CT Messungen sind einfach durchführbar und sofort verfügbar, denn Computertomographien des Abdomens bei der Erstdiagnose liegen bei fast allen EOC-Patienten vor.

Tabellenverzeichnis

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C56 (Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes, 28.05.2018)	3
Tabelle 2: nach den Konsensusempfehlungen des deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Quelle: [104]	6
Tabelle 3: Angaben zum Lebenszeitrisko von Mutationsträgerinnen, an Eierstockkrebs zu erkranken	6
Tabelle 4: histopathologische Typisierung der epithelialen malignen Tumoren auf Grundlage der WHO-Klassifikation von 2014 [133]	7
Tabelle 5: Übersicht über Typ I und Typ II Tumoren des Ovars nach Shih, Kurman et al 2004.....	8
Tabelle 6: fünf Haupttypen von Ovarialkarzinomen nach Prat et al. [195]	9
Tabelle 7: TNM und FIGO-Klassifikation [194, 196]	10
Tabelle 8: Vergleich von Studien zur Morbidität und / oder Mortalität.....	18
Tabelle 9: : Diagnosekriterien für Sarkopenie festgelegt durch die EWGSOP im Jahr 2010 [49].....	20
Tabelle 10: primäre und sekundäre Ursachen für Sarkopenie [49].....	20
Tabelle 11: Body composition Terminologie [191, 250]	23
Tabelle 12: Apparative diagnostische Verfahren zur Erfassung von Sarkopenie	26
Tabelle 13: ACCI (altersadjustierter Charlson Comorbidity Index), nach [37].....	33
Tabelle 14: ECOG-Performance Status [179].....	34
Tabelle 15: Surgical Complexity Score SCS [4].....	35
Tabelle 16: : Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC) [54]	35
Tabelle 17: detaillierte Aufstellung der Patientencharakteristik.....	45
Tabelle 18: Messergebnisse Skelettmuskelindex (SMI)	46
Tabelle 19: Messergebnisse Skelettmuskeldichte (HU)	47
Tabelle 20: Vergleich der Kohorten mit reduzierter und normwertiger MA hinsichtlich klinischer und histopathologischer Parametern bei einem Schwellenwert von 35 HU und von 32 HU.....	48
Tabelle 21: Anzahl der Komplikationen, eingestuft nach dem Clavien-Dindo-Klassifizierungssystem (CDC), und aufgeteilt nach Skelettmuskeldichte (MA Cut-off 35 HU)	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 22: Uni- und Multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für schwere postoperative Komplikationen (CDC Grad III-V)	53
Tabelle 23: Uni- und multivariate Analyse von Faktoren die für eine Assoziation mit einem 12-Monats PFS (Progressionsfreien Überleben) evaluiert wurden.	55
Tabelle 24: Patienten-/Tumoreigenschaften und prognostische Faktoren.....	56
Tabelle 25: Zusammenhänge zwischen prognostischen Faktoren und Gesamtüberleben in multivariater Analyse	59
Tabelle 26: Uni- und multivariate Analysen prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben in Subgruppen; Kohorte: Komplettresektion (kein Residualtumor nach der Operation).....	60
Tabelle 27: Uni- und multivariate Analysen prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben in Subgruppen; Kohorte: unvollständige Tumorsektion (Residualtumor nach der Operation)	61
Tabelle 28: Überblick über die Publikationen zur Körperzusammensetzung bei epithelalem Ovarialkarzinom.....	64
Tabelle 29: Übersicht über bisher publizierte Studienergebnisse zum epithelalem Ovarialkarzinom: Patientencharakteristik im Vergleich.....	65
Tabelle 30: Studien zur Körperzusammensetzung bei epithelalem Ovarialkarzinom: BCM (Body Composition Measurement) Parameter im Vergleich.	66

Abbildungsverzeichnis

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung der Skelettmuskulatur in der axialen Bildebene auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK 3)	37
Abbildung 2: Beispiel SMI 32,13 cm ² /m ² . Patientin mit Sarkopenie (definiert durch den SMI).	39
Abbildung 3: Beispiel SMI 43,31 cm ² /m ² . Patientin ohne Sarkopenie (definiert durch den SMI).	39
Abbildung 4: Beispiel MA 23,61 HU. Patientin mit reduzierter Skelettmuskeldichte (MA).	40
Abbildung 5: Beispiel MA 60,29 HU. Patientin mit normwertiger Skelettmuskeldichte (MA).	40
Abbildung 6: Konsort-Diagramm Patientencharakteristik.....	43
Abbildung 7: Interobserver-Korrelationsergebnisse für die SMA-Messungen am präoperativen CT-Scan.....	47
Abbildung 8: Interobserver-Korrelationsergebnisse für die MA-Messungen am präoperativen CT-Scan.....	48
Abbildung 9: Überblick über die Inzidenz schwerer postoperativer Komplikationen (Grad III-V) gemäß dem Clavien-Dindo-Klassifikationssystem (CDC) und stratifiziert nach Skelettmuskeldichte (MA) in HE (HU)	52
Abbildung 10: Gesamtüberleben (Overall Survival) für Patientinnen mit fortgeschrittenem EOC jeweils nach der Skelettmuskeldichte ≥ 32 oder < 32 in Hounsfield Einheiten (Hounsfield Units – HU)	58

9 Literaturverzeichnis

1. Aletti, G.D., S.C. Dowdy, K.C. Podratz, and W.A. Cliby, *Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2006. **100**(2): p. 283-7.
2. Aletti, G.D., E.L. Eisenhauer, A. Santillan, A. Axtell, G. Aletti, C. Holschneider, D.S. Chi, R.E. Bristow, and W.A. Cliby, *Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment*. *Gynecologic oncology*, 2011. **120**(1): p. 23-28.
3. Aletti, G.D., B.S. Gostout, K.C. Podratz, and W.A. Cliby, *Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon*. *Gynecologic oncology*, 2006. **100**(1): p. 33-37.
4. Aletti, G.D., A. Santillan, E.L. Eisenhauer, J. Hu, G. Aletti, K.C. Podratz, R.E. Bristow, D.S. Chi, and W.A. Cliby, *A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model*. *Gynecologic oncology*, 2007. **107**(1): p. 99-106.
5. Anandavadivelan, P., T.B. Brismar, M. Nilsson, A.M. Johar, and L. Martin, *Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients*. *Clinical Nutrition*, 2016. **35**(3): p. 724-730.
6. Antoniou, A., A. Cunningham, J. Peto, D. Evans, F. Lalloo, S. Narod, H. Risch, J. Eyfjord, J. Hopper, and M. Southey, *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions*. *British journal of cancer*, 2008. **98**(8): p. 1457.
7. Antoun, S., V. Baracos, L. Birdsell, B. Escudier, and M. Sawyer, *Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma*. *Annals of oncology*, 2010. **21**(8): p. 1594-1598.
8. Antoun, S., E. Lanoy, R. Iacovelli, L. Albiges-Sauvin, Y. Loriot, M. Merad-Taoufik, K. Fizazi, M. Di Palma, V.E. Baracos, and B. Escudier, *Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies*. *Cancer*, 2013. **119**(18): p. 3377-3384.
9. Ataseven, B., A. du Bois, A. Reinthaller, A. Traut, F. Heitz, S. Aust, S. Prader, S. Polterauer, P. Harter, and C. Grimm, *Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery*. *Gynecologic Oncology*, 2015. **138**(3): p. 560-565.
10. Ataseven, B., C. Grimm, P. Harter, F. Heitz, A. Traut, S. Prader, and A. du Bois, *Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV*. *Gynecologic oncology*, 2016. **140**(2): p. 215-220.
11. Ataseven, B., T.G. Luengo, A. du Bois, K.U. Waltering, A. Traut, F. Heitz, P.F. Alesina, S. Prader, B. Meier, S. Schneider, J.A. Koch, M. Walz, H.T. Groeben, P. Nina, V. Brunkhorst, S. Heikaus, and P. Harter, *Skeletal Muscle Attenuation (Sarcopenia) Predicts Reduced Overall Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Primary Debulking Surgery*. *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(11): p. 3372-3379.

12. Aubrey, J., N. Esfandiari, V. Baracos, F. Buteau, J. Frenette, C. Putman, and V. Mazurak, *Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation*. *Acta physiologica*, 2014. **210**(3): p. 489-497.
13. Aust, S., T. Knogler, D. Pils, E. Obermayr, A. Reinthaller, L. Zahn, I. Radlgruber, M.E. Mayerhoefer, C. Grimm, and S. Polterauer, *Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0140403.
14. Averette, H., J. Lovecchio, P. Townsend, B. Sevin, and R. Girtanner, *Retroperitoneal lymphatic involvement by ovarian carcinoma*, in *Carcinoma of the Ovary*. 1983, Fischer, New York. p. 101-110.
15. Balagopal, P., O.E. Rooyackers, D.B. Adey, P.A. Ades, and K.S. Nair, *Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans*. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 1997. **273**(4): p. E790-E800.
16. Batsis, J.A., L.K. Barre, T.A. Mackenzie, S.I. Pratt, F. Lopez-Jimenez, and S.J. Bartels, *Variation in the Prevalence of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Older Adults Associated with Different Research Definitions: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013. **61**(6): p. 974-980.
17. Baumgartner, R.N., *Body composition in healthy aging*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000. **904**(1): p. 437-448.
18. Baumgartner, R.N., K.M. Koehler, D. Gallagher, L. Romero, S.B. Heymsfield, R.R. Ross, P.J. Garry, and R.D. Lindeman, *Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico*. *American journal of epidemiology*, 1998. **147**(8): p. 755-763.
19. Beaudart, C., J.-Y. Reginster, J. Slomian, F. Buckinx, N. Dardenne, A. Quabron, C. Slangen, S. Gillain, J. Petermans, and O. Bruyere, *Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools*. *Experimental gerontology*, 2015. **61**: p. 31-37.
20. Begini, P., E. Gigante, G. Antonelli, F. Carbonetti, E. Iannicelli, G. Anania, B. Imperatrice, A.M. Pellicelli, G. Delle Fave, and M. Marignani, *Sarcopenia Predicts Reduced Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma at First Diagnosis*. *Annals of hepatology*, 2017. **16**(1): p. 107-114.
21. Beneke, R., J. Neuerburg, and K. Bohndorf, *Muscle cross-section measurement by magnetic resonance imaging*. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 1991. **63**(6): p. 424-429.
22. Bijlsma, A., C. Meskers, C. Ling, M. Narici, S. Kurrle, I. Cameron, R. Westendorp, and A. Maier, *Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort*. *Age*, 2013. **35**(3): p. 871-881.
23. Bookman, M., A. Okamoto, G. Stuart, N. Yanaihara, D. Aoki, M. Bacon, K. Fujiwara, A. González-Martín, P. Harter, and J. Kim, *Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference*. *Annals of Oncology*, 2017. **28**(suppl_8): p. viii30-viii35.
24. Boutin, R.D., J.M. Kaptuch, C.P. Bateni, J.S. Chalfant, and L. Yao, *Influence of IV Contrast Administration on CT Measures of Muscle and Bone Attenuation: Implications for Sarcopenia and Osteoporosis Evaluation*. *AJR Am J Roentgenol*, 2016. **207**(5): p. 1046-1054.

25. Bristow, R.E., L.R. Duska, N.C. Lambrou, E.K. Fishman, M.J. O'Neill, E.L. Trimble, and F. Montz, *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography*. *Cancer*, 2000. **89**(7): p. 1532-1540.
26. Bristow, R.E., F.J. Montz, L.D. Lagasse, R.S. Leuchter, and B.Y. Karlan, *Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer*. *Gynecologic oncology*, 1999. **72**(3): p. 278-287.
27. Bristow, R.E., R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong, E.L. Trimble, and F. Montz, *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *Journal of clinical oncology*, 2002. **20**(5): p. 1248-1259.
28. Bronger, H., P. Hederich, A. Hapfelmeier, S. Metz, P.B. Noel, M. Kiechle, and B. Schmalfeldt, *Sarcopenia in Advanced Serous Ovarian Cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. **27**(2): p. 223-232.
29. Buchner, D.M., E.B. Larson, E.H. Wagner, T.D. Koepsell, and B.J. De Lateur, *Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed*. *Age and ageing*, 1996. **25**(5): p. 386-391.
30. Buettner, S., D. Wagner, Y. Kim, G.A. Margonis, M.A. Makary, A. Wilson, K. Sasaki, N. Amini, F. Gani, and T.M. Pawlik, *Inclusion of sarcopenia outperforms the modified frailty index in predicting 1-year mortality among 1,326 patients undergoing gastrointestinal surgery for a malignant indication*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2016. **222**(4): p. 397-407. e2.
31. Burghardt, E., F. Girardi, M. Lahousen, K. Tamussino, and H. Stettner, *Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer*. *Gynecologic oncology*, 1991. **40**(2): p. 103-106.
32. Buys, S.S., E. Partridge, A. Black, and et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial*. *JAMA*, 2011. **305**(22): p. 2295-2303.
33. Cannistra, S.A., D.M. Gershenson, and A. Recht, *Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma*. De Vita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins, 2011: p. 1368-91.
34. Carmignani, C.P., T.A. Sugarbaker, C.M. Bromley, and P.H. Sugarbaker, *Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread*. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2003. **22**(4): p. 465-472.
35. Castellucci, P., A.M. Perrone, M. Picchio, T. Ghi, M. Farsad, C. Nanni, C. Messa, M.C. Meriggiola, G. Pelusi, and A. Al-Nahhas, *Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology*. *Nuclear medicine communications*, 2007. **28**(8): p. 589-595.
36. Cawthon, P.M., L.M. Marshall, Y. Michael, T.T. Dam, K.E. Ensrud, E. Barrett-Connor, E.S. Orwoll, and O.F.i.M.R. Group, *Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007. **55**(8): p. 1216-1223.
37. Charlson, M., T.P. Szatrowski, J. Peterson, and J. Gold, *Validation of a combined comorbidity index*. *Journal of clinical epidemiology*, 1994. **47**(11): p. 1245-1251.
38. Chen, S.S. and R. Bochner, *Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma*. *Gynecologic Oncology*, 1985. **20**(2): p. 190-195.

39. Chen, S.S. and L. Lee, *Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary*. *Gynecologic Oncology*, 1983. **16**(1): p. 95-100.
40. Chi, D.S., E.L. Eisenhauer, O. Zivanovic, Y. Sonoda, N.R. Abu-Rustum, D.A. Levine, M.W. Guile, R.E. Bristow, C. Aghajanian, and R.R. Barakat, *Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm*. *Gynecologic oncology*, 2009. **114**(1): p. 26-31.
41. Chi, D.S., C.C. Franklin, D.A. Levine, F. Akselrod, P. Sabbatini, W.R. Jarnagin, R. DeMatteo, E.A. Poynor, N.R. Abu-Rustum, and R.R. Barakat, *Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach*. *Gynecologic oncology*, 2004. **94**(3): p. 650-654.
42. Choi, Y., D.-Y. Oh, T.-Y. Kim, K.-H. Lee, S.-W. Han, S.-A. Im, T.-Y. Kim, and Y.-J. Bang, *Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0139749.
43. Churchward-Venne, T.A., L. Breen, and S.M. Phillips, *Alterations in human muscle protein metabolism with aging: Protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia*. *Biofactors*, 2014. **40**(2): p. 199-205.
44. Cibula, D., M. Widschwendter, O. Majek, and L. Dusek, *Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis*. *Human reproduction update*, 2010. **17**(1): p. 55-67.
45. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. *The Lancet*, 2015. **385**(9980): p. 1835-1842.
46. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, *Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies*. *PLoS medicine*, 2012. **9**(4): p. e1001200.
47. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls*. *The Lancet*, 2008. **371**(9609): p. 303-314.
48. Cosquéric, G., A. Sebag, C. Ducolombier, C. Thomas, F. Piette, and S. Weill-Engerer, *Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly*. *British Journal of Nutrition*, 2006. **96**(5): p. 895-901.
49. Cruz-Jentoft, A.J., J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F.C. Martin, J.-P. Michel, Y. Rolland, and S.M. Schneider, *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis* Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. *Age and ageing*, 2010. **39**(4): p. 412-423.
50. Cruz-Jentoft, A.J., F. Landi, S.M. Schneider, C. Zúñiga, H. Arai, Y. Boirie, L.-K. Chen, R.A. Fielding, F.C. Martin, and J.-P. Michel, *Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS)*. *Age and ageing*, 2014. **43**(6): p. 748-759.
51. Deng, K., C. Yang, Q. Tan, W. Song, M. Lu, W. Zhao, G. Lou, Z. Li, K. Li, and Y. Hou, *Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients*. *Gynecologic Oncology*, 2018. **150**(3): p. 460-465.

52. Deriaz, O., M. Dumont, N. Bergeron, J.P. Despres, M. Brochu, and D. Prud'homme, *Skeletal muscle low attenuation area and maximal fat oxidation rate during submaximal exercise in male obese individuals*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(11): p. 1579-84.
53. Devarbhavi, H., D. Kaese, A.W. Williams, J. Rakela, G.G. Klee, and P.S. Kamath. *Cancer antigen 125 in patients with chronic liver disease*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2002: Elsevier.
54. Dindo, D., N. Demartines, and P.-A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Annals of surgery*, 2004. **240**(2): p. 205.
55. Doherty, T.J., *Invited review: aging and sarcopenia*. *Journal of applied physiology*, 2003. **95**(4): p. 1717-1727.
56. Doherty, T.J., A.A. Vandervoort, A.W. Taylor, and W.F. Brown, *Effects of motor unit losses on strength in older men and women*. *Journal of Applied Physiology*, 1993. **74**(2): p. 868-874.
57. Dowdy, S.C., S.A. Mullany, K.R. Brandt, B.J. Huppert, and W.A. Cliby, *The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(2): p. 346-352.
58. Du Bois, A., M. Quinn, T. Thigpen, J. Vermorken, E. Avall-Lundqvist, M. Bookman, D. Bowtell, M. Brady, A. Casado, and A. Cervantes, *2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004)*. *Annals of oncology*, 2005. **16**(suppl_8): p. viii7-viii12.
59. Du Bois, A., A. Reuss, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, I. Ray-Coquard, and J. Pfisterer, *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials*. *Cancer*, 2009. **115**(6): p. 1234-1244.
60. Duron, J.-J., E. Duron, T. Dugue, J. Pujol, F. Muscari, D. Collet, P. Pessaux, and J.-M. Hay, *Risk factors for mortality in major digestive surgery in the elderly: a multicenter prospective study*. *Annals of surgery*, 2011. **254**(2): p. 375-382.
61. Dwyer, A., J.L. Doppman, A.J. Adams, M.E. Girton, S.S. Chernick, and M. Cornblath, *Influence of glycogen on liver density: computed tomography from a metabolic perspective*. *Journal of computer assisted tomography*, 1983. **7**(1): p. 70-73.
62. Eisenhauer, E.L., N.R. Abu-Rustum, Y. Sonoda, D.A. Levine, E.A. Poynor, C. Aghajanian, W.R. Jarnagin, R.P. DeMatteo, M.I. D'Angelica, and R.R. Barakat, *The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc-IV epithelial ovarian cancer*. *Gynecologic oncology*, 2006. **103**(3): p. 1083-1090.
63. Eisenkop, S.M., N.M. Spirtos, R.L. Friedman, W.-C.M. Lin, A.L. Pisani, and S. Peticucci, *Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study*. *Gynecologic oncology*, 2003. **90**(2): p. 390-396.
64. Eisenkop, S.M., N.M. Spirtos, T.W. Montag, R.H. Nalick, and H.-J. Wang, *The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer*. *Gynecologic oncology*, 1992. **47**(2): p. 203-209.
65. Ellegård, L., M. Åhlén, U. Körner, K. Lundholm, L. Plank, and I. Bosaeus, *Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared*

- to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients*. European journal of clinical nutrition, 2009. **63**(6): p. 794.
66. Ellis, K.J., *Human body composition: in vivo methods*. Physiological reviews, 2000. **80**(2): p. 649-680.
 67. Englesbe, M.J., S.P. Patel, K. He, R.J. Lynch, D.E. Schaubel, C. Harbaugh, S.A. Holcombe, S.C. Wang, D.L. Segev, and C.J. Sonnenday, *Sarcopenia and mortality after liver transplantation*. Journal of the American College of Surgeons, 2010. **211**(2): p. 271-278.
 68. Engstrom, C., G. Loeb, J. Reid, W. Forrest, and L. Avruch, *Morphometry of the human thigh muscles. A comparison between anatomical sections and computer tomographic and magnetic resonance images*. Journal of anatomy, 1991. **176**: p. 139.
 69. Esfandiari, N., S. Ghosh, C. Prado, L. Martin, V. Mazurak, and V. Baracos, *Age, Obesity, Sarcopenia, and Proximity to Death Explain Reduced Mean Muscle Attenuation in Patients with Advanced Cancer*. The Journal of frailty & aging, 2014. **3**(1): p. 3-8.
 70. Evans, W.J. and W.W. Campbell, *Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity*. The Journal of nutrition, 1993. **123**(2 Suppl): p. 465-468.
 71. Fearon, K., F. Strasser, S.D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R.L. Fainsinger, A. Jatoi, C. Loprinzi, N. MacDonald, and G. Mantovani, *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. The lancet oncology, 2011. **12**(5): p. 489-495.
 72. Feki, A., P. Berardi, G. Bellingan, A. Major, K.-H. Krause, P. Petignat, R. Zehra, S. Pervaiz, and I. Irminger-Finger, *Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model*. Critical reviews in oncology/hematology, 2009. **72**(1): p. 1-9.
 73. Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, and F. Bray, *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International journal of cancer, 2015. **136**(5).
 74. Fielding, R.A., B. Vellas, W.J. Evans, S. Bhasin, J.E. Morley, A.B. Newman, G. Abellan van Kan, S. Andrieu, J. Bauer, D. Breuille, T. Cederholm, J. Chandler, C. De Meynard, L. Donini, T. Harris, A. Kannt, F. Keime Guibert, G. Onder, D. Papanicolaou, Y. Rolland, D. Rooks, C. Sieber, E. Souhami, S. Verlaan, and M. Zamboni, *Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia*. Journal of the American Medical Directors Association, 2011. **12**(4): p. 249-256.
 75. Forsberg, A.M., E. Nilsson, J. Werneman, J. Bergstrom, and E. Hultman, *Muscle composition in relation to age and sex*. Clin Sci (Lond), 1991. **81**(2): p. 249-56.
 76. Franceschi, C. and J. Campisi, *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2014. **69**(Suppl_1): p. S4-S9.
 77. Fried, L.P., C.M. Tangen, J. Walston, A.B. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W.J. Kop, G. Burke, and M.A. McBurnie, *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M146-56.

78. Fujiwara, N., H. Nakagawa, Y. Kudo, R. Tateishi, M. Taguri, T. Watadani, R. Nakagomi, M. Kondo, T. Nakatsuka, and T. Minami, *Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology, 2015. **63**(1): p. 131-140.
79. Fukuda, Y., K. Yamamoto, M. Hirao, K. Nishikawa, Y. Nagatsuma, T. Nakayama, S. Tanikawa, S. Maeda, M. Uemura, and M. Miyake, *Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy*. Gastric Cancer, 2016. **19**(3): p. 986-993.
80. Gallagher, D., P. Kuznia, S. Heshka, J. Albu, S.B. Heymsfield, B. Goodpaster, M. Visser, and T.B. Harris, *Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue*-. The American journal of clinical nutrition, 2005. **81**(4): p. 903-910.
81. Gariballa, S. and A. Sinclair, *Nutrition, ageing and ill health*. British Journal of Nutrition, 1998. **80**(1): p. 7-23.
82. Gerestein, C., G. Nieuwenhuyzen-de Boer, M. Eijkemans, G. Kooi, and C. Burger, *Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer*. European Journal of Cancer, 2010. **46**(1): p. 102-109.
83. Gerestein, C.G., R.A. Damhuis, C.W. Burger, and G.S. Kooi, *Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review*. Gynecologic oncology, 2009. **114**(3): p. 523-527.
84. Geyer, H. and W. Kleine, *Tumormarker bei gynäkologischen Erkrankungen*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1987. **47**(03): p. 168-172.
85. Goff, B.A., L. Mandel, H.G. Muntz, and C.H. Melancon, *Ovarian carcinoma diagnosis*. Cancer, 2000. **89**(10): p. 2068-2075.
86. Goff, B.A., L.S. Mandel, C.H. Melancon, and H.G. Muntz, *Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics*. Jama, 2004. **291**(22): p. 2705-2712.
87. Goodpaster, B.H., D.E. Kelley, F.L. Thaete, J. He, and R. Ross, *Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content*. Journal of applied physiology, 2000. **89**(1): p. 104-110.
88. Goodpaster, B.H., V.A. Stenger, F. Boada, T. McKolanis, D. Davis, R. Ross, and D.E. Kelley, *Skeletal muscle lipid concentration quantified by magnetic resonance imaging*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(5): p. 748-754.
89. Goodpaster, B.H., F.L. Thaete, and D.E. Kelley, *Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **904**.
90. Gospodarowicz, M.K., J.D. Brierley, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
91. Grimm, C., P. Harter, P.F. Alesina, S. Prader, S. Schneider, B. Ataseven, B. Meier, V. Brunkhorst, J. Hinrichs, and C. Kurzeder, *The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery*. Gynecologic oncology, 2017. **146**(3): p. 498-503.
92. Grindrod, S., P. Tofts, and R. Edwards, *Investigation of human skeletal muscle structure and composition by X-ray computerised tomography*. European journal of clinical investigation, 1983. **13**(6): p. 465-468.
93. Guralnik, J.M., E.M. Simonsick, L. Ferrucci, R.J. Glynn, L.F. Berkman, D.G. Blazer, P.A. Scherr, and R.B. Wallace, *A short physical performance battery*

- assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission.* Journal of gerontology, 1994. **49**(2): p. M85-M94.
94. Harter, P., J. Hauke, F. Heitz, A. Reuss, S. Kommos, F. Marmé, A. Heimbach, K. Prieske, L. Richters, and A. Burges, *Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1).* PloS one, 2017. **12**(10): p. e0186043.
 95. Harter, P., Z.M. Muallem, C. Buhrmann, D. Lorenz, C. Kaub, R. Hils, S. Kommos, F. Heitz, A. Traut, and A. du Bois, *Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer.* Gynecologic oncology, 2011. **121**(3): p. 615-619.
 96. Harter, P., J. Sehoul, D. Lorusso, A. Reuss, I. Vergote, C. Marth, J.W. Kim, F. Raspagliesi, B. Lampe, and F. Landoni, *LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial.* 2017, American Society of Clinical Oncology.
 97. Hauke, J., J. Horvath, E. Groß, A. Gehrig, E. Honisch, K. Hackmann, G. Schmidt, N. Arnold, U. Faust, and C. Sutter, *Gene panel testing of 5589 BRCA 1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer.* Cancer medicine, 2018. **7**(4): p. 1349-1358.
 98. Heintz, A.P.M., N.F. Hacker, and J.S. Berek, *Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity.* International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1987. **25**(1): p. 79-79.
 99. Heymsfield, S., D. Gallagher, M. Visser, C. Nuñez, and Z. Wang, *Measurement of skeletal muscle: laboratory and epidemiological methods.* The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 1995. **50**: p. 23.
 100. Heymsfield, S., Z. Wang, R. Baumgartner, and R. Ross, *Human Body Composition: Advances in Models and Methods.* Vol. 17. 1997. 527-58.
 101. Heymsfield, S.B., M.C. Gonzalez, J. Lu, G. Jia, and J. Zheng, *Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia.* Proceedings of the Nutrition Society, 2015. **74**: p. 355-366.
 102. Heymsfield, S.B., R. Smith, M. Aulet, B. Bensen, S. Lichtman, J. Wang, and R. Pierson Jr, *Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry.* The American journal of clinical nutrition, 1990. **52**(2): p. 214-218.
 103. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system.* The British journal of radiology, 1973. **46**(552): p. 1016-1022.
 104. <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>. *Konsensusempfehlung zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse.* 2017 05.09.2018]; Available from: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/>.
 105. Huang, D.-D., C.-J. Zhou, S.-L. Wang, S.-T. Mao, X.-Y. Zhou, N. Lou, Z. Zhang, Z. Yu, X. Shen, and C.-L. Zhuang, *Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer.* Surgery, 2017. **161**(3): p. 680-693.
 106. Irving, B.A., J.Y. Weltman, D.W. Brock, C.K. Davis, G.A. Gaesser, and A. Weltman, *NIH ImageJ and Slice-o-matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue.* Obesity, 2007. **15**.

107. Jacobs, I. and R. Bast Jr, *The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature*. Human reproduction (Oxford, England), 1989. **4**(1): p. 1.
108. Jacobs, I.J., U. Menon, A. Ryan, A. Gentry-Maharaj, M. Burnell, J.K. Kalsi, N.N. Amso, S. Apostolidou, E. Benjamin, D. Cruickshank, D.N. Crump, S.K. Davies, A. Dawnay, S. Dobbs, G. Fletcher, J. Ford, K. Godfrey, R. Gunu, M. Habib, R. Hallett, J. Herod, H. Jenkins, C. Karpinskyj, S. Leeson, S.J. Lewis, W.R. Liston, A. Lopes, T. Mould, J. Murdoch, D. Oram, D.J. Rabideau, K. Reynolds, I. Scott, M.W. Seif, A. Sharma, N. Singh, J. Taylor, F. Warburton, M. Widschwendter, K. Williamson, R. Woolas, L. Fallowfield, A.J. McGuire, S. Campbell, M. Parmar, and S.J. Skates, *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2016. **387**(10022): p. 945-956.
109. Jang, Y.C. and H. Van Remmen, *Age-associated alterations of the neuromuscular junction*. Experimental gerontology, 2011. **46**(2-3): p. 193-198.
110. Janssen, I., *Evolution of sarcopenia research*. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2010. **35**(5): p. 707-712.
111. Janssen, I., S.B. Heymsfield, R.N. Baumgartner, and R. Ross, *Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis*. Journal of applied physiology, 2000. **89**(2): p. 465-471.
112. Janssen, I., S.B. Heymsfield, and R. Ross, *Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(5): p. 889-896.
113. Janssen, I., D.S. Shepard, P.T. Katzmarzyk, and R. Roubenoff, *The healthcare costs of sarcopenia in the United States*. Journal of the American Geriatrics Society, 2004. **52**(1): p. 80-85.
114. Jebb, S.A., *Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry*. British Journal of Nutrition, 1997. **77**(2): p. 151-163.
115. Jensen, M.D., D.H. Ryan, C.M. Apovian, J.D. Ard, A.G. Comuzzie, K.A. Donato, F.B. Hu, V.S. Hubbard, J.M. Jakicic, R.F. Kushner, C.M. Loria, B.E. Millen, C.A. Nonas, F.X. Pi-Sunyer, J. Stevens, V.J. Stevens, T.A. Wadden, B.M. Wolfe, and S.Z. Yanovski, *2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(25, Part B): p. 2985-3023.
116. Jiang, X., S.J. Morland, A. Hitchcock, E.J. Thomas, and I.G. Campbell, *Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage*. Cancer research, 1998. **58**(8): p. 1707-1712.
117. Joglekar, S., P.N. Nau, and J.J. Mezhir, *The Impact of Sarcopenia on Survival and Complications in Surgical Oncology: A Review of the Current Literature*. Journal of surgical oncology, 2015. **112**(5): p. 503-509.
118. Jordan, S.J., A.C. Green, D.C. Whiteman, S.P. Moore, C.J. Bain, D.M. Gertig, P.M. Webb, A.C.S. Group, and t.A.O.C.S. Group, *Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis*. International journal of cancer, 2008. **122**(7): p. 1598-1603.
119. Kahl, A., A. du Bois, P. Harter, S. Prader, S. Schneider, F. Heitz, A. Traut, P.F. Alesina, B. Meier, and M. Walz, *Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short-and Long-Term Outcome in*

- Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer*. Annals of surgical oncology, 2017. **24**(12): p. 3692-3699.
120. Kaijser, J., T. Bourne, L. Valentin, A. Sayasneh, C. Van Holsbeke, I. Vergote, A.C. Testa, D. Franchi, B. Van Calster, and D. Timmerman, *Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies*. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2013. **41**(1): p. 9-20.
 121. Kehoe, S., J. Hook, M. Nankivell, G.C. Jayson, H. Kitchener, T. Lopes, D. Luesley, T. Perren, S. Bannoo, and M. Mascarenhas, *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. The Lancet, 2015. **386**(9990): p. 249-257.
 122. Keller, K. and M. Engelhardt, [*Muscle atrophy caused by limited mobilisation*]. Sportverletz Sportschaden, 2013. **27**(2): p. 91-5.
 123. Kim, T.N. and K.M. Choi, *Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology*. Journal of Bone Metabolism, 2013. **20**(1): p. 1-10.
 124. Kim, T.N., M.S. Park, K.I. Lim, H.Y. Choi, S.J. Yang, H.J. Yoo, H.J. Kang, W. Song, H. Choi, and S.H. Baik, *Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study*. Clinical endocrinology, 2013. **78**(4): p. 525-532.
 125. Kindelberger, D.W., Y. Lee, A. Miron, M.S. Hirsch, C. Feltmate, F. Medeiros, M.J. Callahan, E.O. Garner, R.W. Gordon, and C. Birch, *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship*. The American journal of surgical pathology, 2007. **31**(2): p. 161-169.
 126. Kitajima, K., K. Murakami, E. Yamasaki, Y. Kaji, I. Fukasawa, N. Inaba, and K. Sugimura, *Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008. **35**(10): p. 1912-1920.
 127. Kommos, S., J. Rochon, P. Harter, F. Heitz, J. Grabowski, N. Ewald-Riegler, M. Haberstroh, T. Neunhoeffer, J. Barinoff, and R. Gomez, *Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer*. Annals of surgical oncology, 2010. **17**(1): p. 279-286.
 128. Kostka, T., *Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23–88 years*. European journal of applied physiology, 2005. **95**(2-3): p. 140-145.
 129. Kuchenbaecker, K.B., J.L. Hopper, D.R. Barnes, K.-A. Phillips, T.M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, S. Jervis, F.E. Van Leeuwen, R.L. Milne, and N. Andrieu, *Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Jama, 2017. **317**(23): p. 2402-2416.
 130. Kuhn, W., F. Jänicke, L. Pache, M. Hölscher, G. Schattenmann, B. Schmalfeldt, H. Anderl, G. Schüle, P. Dettmar, and J. Siewert, *Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1993. **53**(05): p. 293-302.
 131. Kumar, A., J.M. Janco, A. Mariani, J.N. Bakkum-Gamez, C.L. Langstraat, A.L. Weaver, M.E. McGree, and W.A. Cliby, *Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer*. Gynecologic Oncology, 2015. **140**(1): p. 15-21.
 132. Kumar, A., M.R. Moynagh, F. Multinu, W.A. Cliby, M.E. McGree, A.L. Weaver, P.M. Young, J.N. Bakkum-Gamez, C.L. Langstraat, S.C. Dowdy, A. Jatoi, and A. Mariani, *Muscle composition measured by CT scan is a measurable*

- predictor of overall survival in advanced ovarian cancer.* Gynecol Oncol, 2016. **142**(2): p. 311-6.
133. Kurman, R., M. Carcangiu, C. Herrington, and R. Young, *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, International Agency for Research on Cancer.* 2014, Lyon.
 134. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded.* The American Journal of Pathology, 2016. **186**(4): p. 733-747.
 135. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm.* Human pathology, 2011. **42**(7): p. 918-931.
 136. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, *The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory.* The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(3): p. 433-443.
 137. Kuroki, L., M. Mangano, J. Allsworth, C. Menias, L. Massad, M. Powell, D. Mutch, and P. Thaker, *Pre-operative assessment of muscle mass to predict surgical complications and prognosis in patients with endometrial cancer.* Annals of surgical oncology, 2015. **22**(3): p. 972-979.
 138. Kyle, U.G., I. Bosaeus, A.D. De Lorenzo, P. Deurenberg, M. Elia, J.M. Gómez, B.L. Heitmann, L. Kent-Smith, J.-C. Melchior, M. Pirlich, H. Scharfetter, A.M.W.J. Schols, and C. Pichard, *Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods.* Clinical Nutrition, 2004. **23**(5): p. 1226-1243.
 139. Kyle, U.G., I. Bosaeus, A.D. De Lorenzo, P. Deurenberg, M. Elia, J. Manuel Gómez, B. Lillenthal Heitmann, L. Kent-Smith, J.-C. Melchior, M. Pirlich, H. Scharfetter, A. M.W.J Schols, and C. Pichard, *Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice.* Clinical Nutrition, 2004. **23**(6): p. 1430-1453.
 140. Lamba, R., J.P. McGahan, M.T. Corwin, C.-S. Li, T. Tran, J.A. Seibert, and J.M. Boone, *CT Hounsfield numbers of soft tissues on unenhanced abdominal CT scans: variability between two different manufacturers' MDCT scanners.* American Journal of Roentgenology, 2014. **203**(5): p. 1013-1020.
 141. Lang, C.H., R.A. Frost, A.C. Nairn, D.A. MacLean, and T.C. Vary, *TNF- α impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation.* American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2002. **282**(2): p. E336-E347.
 142. Larson-Meyer, D.E., S.R. Smith, L.K. Heilbronn, D.E. Kelley, E. Ravussin, B.R. Newcomer, and L.A.A.R. Group, *Muscle-associated triglyceride measured by computed tomography and magnetic resonance spectroscopy.* Obesity, 2006. **14**(1): p. 73-87.
 143. Lauby-Secretan, B., C. Scoccianti, D. Loomis, Y. Grosse, F. Bianchini, and K. Straif, *Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group.* New England Journal of Medicine, 2016. **375**(8): p. 794-798.
 144. Lauretani, F., C.R. Russo, S. Bandinelli, B. Bartali, C. Cavazzini, A. Di Iorio, A.M. Corsi, T. Rantanen, J.M. Guralnik, and L. Ferrucci, *Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia.* Journal of applied physiology, 2003. **95**(5): p. 1851-1860.
 145. Lee, S., J.L. Kuk, L.E. Davidson, R. Hudson, K. Kilpatrick, T.E. Graham, and R. Ross, *Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes.* Journal of Applied Physiology, 2005. **99**(3): p. 1220-1225.

146. Leitzmann, M.F., C. Koebnick, K.N. Danforth, L.A. Brinton, S.C. Moore, A.R. Hollenbeck, A. Schatzkin, and J.V. Lacey Jr, *Body mass index and risk of ovarian cancer*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2009. **115**(4): p. 812-822.
147. Lexell, J., C.C. Taylor, and M. Sjostrom, *What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men*. J Neurol Sci, 1988. **84**(2-3): p. 275-94.
148. Lieffers, J., O. Bathe, K. Fassbender, M. Winget, and V. Baracos, *Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery*. British journal of cancer, 2012. **107**(6): p. 931.
149. Lilyquist, J., H. LaDuca, E. Polley, B.T. Davis, H. Shimelis, C. Hu, S.N. Hart, J.S. Dolinsky, F.J. Couch, and D.E. Goldgar, *Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls*. Gynecologic oncology, 2017. **147**(2): p. 375-380.
150. Loveday, C., C. Turnbull, E. Ramsay, D. Hughes, E. Ruark, J.R. Frankum, G. Bowden, B. Kalmyrzaev, M. Warren-Perry, and K. Snape, *Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer*. Nature genetics, 2011. **43**(9): p. 879.
151. Loveday, C., C. Turnbull, E. Ruark, R.M.M. Xicola, E. Ramsay, D. Hughes, M. Warren-Perry, K. Snape, D. Eccles, and D.G. Evans, *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. Nature genetics, 2012. **44**(5): p. 475.
152. Martin, L., L. Birdsell, N. MacDonald, T. Reiman, M.T. Clandinin, L.J. McCargar, R. Murphy, S. Ghosh, M.B. Sawyer, and V.E. Baracos, *Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index*. Journal of clinical oncology, 2013. **31**(12): p. 1539-1547.
153. Mathias, S., U. Nayak, and B. Isaacs, *Balance in elderly patients: the "get-up and go" test*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1986. **67**(6): p. 387-389.
154. Mazariegos, M., Z.-m. Wang, D. Gallagher, R.N. Baumgartner Jr, D.B. Allison, J. Wang, R.N. Pierson Jr, and S.B. Heymsfield, *Differences between young and old females in the five levels of body composition and their relevance to the two-compartment chemical model*. Journal of Gerontology, 1994. **49**(5): p. M201-M208.
155. Meek, S.E., M. Persson, G.C. Ford, and K.S. Nair, *Differential regulation of amino acid exchange and protein dynamics across splanchnic and skeletal muscle beds by insulin in healthy human subjects*. Diabetes, 1998. **47**(12): p. 1824-1835.
156. Meindl, A., H. Hellebrand, C. Wiek, V. Erven, B. Wappenschmidt, D. Niederacher, M. Freund, P. Lichtner, L. Hartmann, and H. Schaal, *Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene*. Nature genetics, 2010. **42**(5): p. 410.
157. Menon, U., A. Gentry-Maharaj, R. Hallett, A. Ryan, M. Burnell, A. Sharma, S. Lewis, S. Davies, S. Philpott, and A. Lopes, *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. The lancet oncology, 2009. **10**(4): p. 327-340.

158. Menon, U., M. Griffin, and A. Gentry-Maharaj, *Ovarian cancer screening*; Current status, future directions. *Gynecologic Oncology*, 2014. **132**(2): p. 490-495.
159. Menon, U., A. Ryan, J. Kalsi, A. Gentry-Maharaj, A. Dawnay, M. Habib, S. Apostolidou, N. Singh, E. Benjamin, and M. Burnell, *Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. **33**(18): p. 2062.
160. Meyer, J.I., A.W. Kennedy, R. Friedman, A. Ayoub, and R.C. Zepp, *Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery*. *AJR. American journal of roentgenology*, 1995. **165**(4): p. 875-878.
161. Miralles, C., M. Orea, P. Espana, M. Provencio, A. Sanchez, B. Cantos, R. Cubedo, E. Carcereny, F. Bonilla, and T. Gea, *Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies*. *Annals of Surgical Oncology*, 2003. **10**(2): p. 150-154.
162. Mitsiopoulos, N., R. Baumgartner, S. Heymsfield, W. Lyons, D. Gallagher, and R. Ross, *Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography*. *Journal of applied physiology*, 1998. **85**(1): p. 115-122.
163. Miyamoto, Y., Y. Baba, Y. Sakamoto, M. Ohuchi, R. Tokunaga, J. Kurashige, Y. Hiyoshi, S. Iwagami, N. Yoshida, and M. Yoshida, *Sarcopenia is a negative prognostic factor after curative resection of colorectal cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2015. **22**(8): p. 2663-2668.
164. Montano-Loza, A.J., J. Meza-Junco, C.M. Prado, J.R. Liefers, V.E. Baracos, V.G. Bain, and M.B. Sawyer, *Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012. **10**(2): p. 166-173. e1.
165. Morley, J.E., R.N. Baumgartner, R. Roubenoff, J. Mayer, and K.S. Nair, *Sarcopenia*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 2001. **137**(4): p. 231-243.
166. Mourtzakis, M., C.M. Prado, J.R. Liefers, T. Reiman, L.J. McCargar, and V.E. Baracos, *A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care*. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2008. **33**(5): p. 997-1006.
167. Murphy, R.A., M. Mourtzakis, Q.S. Chu, V.E. Baracos, T. Reiman, and V.C. Mazurak, *Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy*. *Cancer*, 2011. **117**(8): p. 1775-1782.
168. Murray, M.P., E.H. Duthie, S.R. Gambert, S.B. Sepic, and L.A. Mollinger, *Age-related differences in knee muscle strength in normal women*. *Journal of gerontology*, 1985. **40**(3): p. 275-280.
169. Murray, M.P., G.M. Gardner, L.A. Mollinger, and S.B. Sepic, *Strength of isometric and isokinetic contractions: knee muscles of men aged 20 to 86*. *Physical therapy*, 1980. **60**(4): p. 412-419.
170. Muscaritoli, M., S. Anker, J. Argiles, Z. Aversa, J. Bauer, G. Biolo, Y. Boirie, I. Bosaeus, T. Cederholm, and P. Costelli, *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"*. *Clinical nutrition*, 2010. **29**(2): p. 154-159.

171. Nair, K.S., *Aging muscle*-. The American journal of clinical nutrition, 2005. **81**(5): p. 953-963.
172. Nam, E.J., M.J. Yun, Y.T. Oh, J.W. Kim, J.H. Kim, S. Kim, Y.W. Jung, S.W. Kim, and Y.T. Kim, *Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI*. Gynecologic oncology, 2010. **116**(3): p. 389-394.
173. National Institutes of Health, *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health*. *Obes Res*, 1998. **6 Suppl 2**: p. 51s-209s.
174. Nelson, B.E., A.T. Rosenfield, and P.E. Schwartz, *Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma*. Journal of clinical oncology, 1993. **11**(1): p. 166-172.
175. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, and C. KA. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015*. 2017 [cited 2018 14.06.2018]; based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
176. Nunes, N., G. Ambler, X. Foo, J. Naftalin, M. Widschwendter, and D. Jurkovic, *Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014. **44**(5): p. 503-514.
177. Nygren, J. and K.S. Nair, *Differential regulation of protein dynamics in splanchnic and skeletal muscle beds by insulin and amino acids in healthy human subjects*. *Diabetes*, 2003. **52**(6): p. 1377-1385.
178. O'brien, C., A. Young, and M. Sawka, *Bioelectrical impedance to estimate changes in hydration status*. *International journal of sports medicine*, 2002. **23**(05): p. 361-366.
179. Oken, M.M., R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. Mcfadden, and P.P. Carbone, *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *American journal of clinical oncology*, 1982. **5**(6): p. 649-656.
180. Okumura, S., T. Kaido, Y. Hamaguchi, Y. Fujimoto, T. Masui, M. Mizumoto, A. Hammad, A. Mori, K. Takaori, and S. Uemoto, *Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer*. *Surgery*, 2015. **157**(6): p. 1088-1098.
181. Ortmann, O. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause*. 2009 29.11.2018]; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.
182. Panici, P.B., V. Di Donato, M. Fischetti, A. Casorelli, G. Perniola, A. Musella, C. Marchetti, I. Palaia, P. Berloco, and L. Muzii, *Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upper abdominal surgery*. *Gynecologic oncology*, 2015. **137**(3): p. 406-411.
183. Peng, P., O. Hyder, A. Firoozmand, P. Kneuert, R.D. Schulick, D. Huang, M. Makary, K. Hirose, B. Edil, and M.A. Choti, *Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma*. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2012. **16**(8): p. 1478-1486.
184. Pickel, H., M. Lahousen, H. Stettner, and F. Girardi, *1 The spread of ovarian cancer*. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*, 1989. **3**(1): p. 3-12.

185. Piek, J.M., P.J. van Diest, R.P. Zweemer, J.W. Jansen, R.J. Poort-Keesom, F.H. Menko, J.J. Gille, A.P. Jongsma, G. Pals, and P. Kenemans, *Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer*. The Journal of pathology, 2001. **195**(4): p. 451-456.
186. Pignata, S. and J.B. Vermorken, *Ovarian cancer in the elderly*. Critical Reviews in Oncology / Hematology, 2004. **49**(1): p. 77-86.
187. Prado, C.M., V.E. Baracos, L.J. McCargar, M. Mourtzakis, K.E. Mulder, T. Reiman, C.A. Butts, A.G. Scarfe, and M.B. Sawyer, *Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity*. Clinical Cancer Research, 2007. **13**(11): p. 3264-3268.
188. Prado, C.M., V.E. Baracos, L.J. McCargar, T. Reiman, M. Mourtzakis, K. Tonkin, J.R. Mackey, S. Koski, E. Pituskin, and M.B. Sawyer, *Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment*. Clinical cancer research, 2009. **15**(8): p. 2920-2926.
189. Prado, C.M., L.A. Birdsell, and V.E. Baracos, *The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia*. Current opinion in supportive and palliative care, 2009. **3**(4): p. 269-275.
190. Prado, C.M., S.J. Cushen, C.E. Orsso, and A.M. Ryan, *Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact*. Proc Nutr Soc, 2016. **75**(2): p. 188-98.
191. Prado, C.M. and S.B. Heymsfield, *Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2014. **38**(8): p. 940-953.
192. Prado, C.M., J.R. Lieffers, and L.J. McCargar, *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. Lancet Oncol, 2008. **9**: p. 629.
193. Prado, C.M., M.B. Sawyer, S. Ghosh, J.R. Lieffers, N. Esfandiari, S. Antoun, and V.E. Baracos, *Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential?—*. The American journal of clinical nutrition, 2013. **98**(4): p. 1012-1019.
194. Prat, J., *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2014. **124**(1): p. 1-5.
195. Prat, J., E. D'Angelo, and I. Espinosa, *Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics*. Human Pathology, 2018.
196. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, *Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. Cancer, 2015. **121**(19): p. 3452-3454.
197. Psutka, S.P., S.A. Boorjian, M.R. Moynagh, G.D. Schmit, I. Frank, A. Carrasco, S.B. Stewart, R. Tarrell, P. Thapa, and M.K. Tollefson, *Mortality after radical cystectomy: impact of obesity versus adiposity after adjusting for skeletal muscle wasting*. The Journal of urology, 2015. **193**(5): p. 1507-1513.
198. Psutka, S.P., A. Carrasco, G.D. Schmit, M.R. Moynagh, S.A. Boorjian, I. Frank, S.B. Stewart, P. Thapa, R.F. Tarrell, and J.C. Cheville, *Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality*. Cancer, 2014. **120**(18): p. 2910-2918.

199. Ramus, S.J., H. Song, E. Dicks, J.P. Tyrer, A.N. Rosenthal, M.P. Intermaggio, L. Fraser, A. Gentry-Maharaj, J. Hayward, and S. Philpott, *Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2015. **107**(11).
200. Rasmussen, B.B., S. Fujita, R.R. Wolfe, B. Mittendorfer, M. Roy, V.L. Rowe, and E. Volpi, *Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging*. The FASEB journal, 2006. **20**(6): p. 768-769.
201. Redman, C., J. Warwick, D. Luesley, R. Varma, F. Lawton, and G. Blackledge, *Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1994. **101**(2): p. 142-146.
202. Rice, C., D. Cunningham, D. Paterson, and M. Lefcoe, *Arm and leg composition determined by computed tomography in young and elderly men*. Clinical Physiology, 1989. **9**(3): p. 207-220.
203. Rice, M.S., S.E. Hankinson, and S.S. Tworoger, *Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies*. Fertility and sterility, 2014. **102**(1): p. 192-198. e3.
204. Risum, S., C. Høgdall, A. Loft, A.K. Berthelsen, E. Høgdall, L. Nedergaard, L. Lundvall, and S.A. Engelholm, *The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer—a prospective study*. Gynecologic oncology, 2007. **105**(1): p. 145-149.
205. Roberts, H.C., H.J. Denison, H.J. Martin, H.P. Patel, H. Syddall, C. Cooper, and A.A. Sayer, *A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach*. Age and ageing, 2011. **40**(4): p. 423-429.
206. Rollins, K.E., H. Javanmard-Emamghissi, A. Awwad, I.A. Macdonald, K.C.H. Fearon, and D.N. Lobo, *Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter?* Nutrition, 2017. **41**: p. 37-44.
207. Rooyackers, O.E., D.B. Adey, P.A. Ades, and K.S. Nair, *Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(26): p. 15364-15369.
208. Rose, P. *A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study*. in *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)*. 2002.
209. Rosenberg, I.H., *Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance*. The Journal of Nutrition, 1997. **127**(5): p. 990S-991S.
210. Rutten, I.J., J. Ubachs, R.F. Kruitwagen, D.P. van Dijk, R.G. Beets-Tan, L.F. Massuger, S.W. Olde Damink, and T. Van Gorp, *The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(4): p. 717-724.
211. Rutten, I.J., D.P. van Dijk, R.F. Kruitwagen, R.G. Beets-Tan, S.W. Olde Damink, and T. van Gorp, *Loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy is related to decreased survival in ovarian cancer patients*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016. **7**(4): p. 458-66.
212. Sabel, M.S., J. Lee, S. Cai, M.J. Englesbe, S. Holcombe, and S. Wang, *Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma*. Annals of surgical oncology, 2011. **18**(13): p. 3579-3585.
213. Schaap, L.A., S.M. Pluijm, D.J. Deeg, T.B. Harris, S.B. Kritchevsky, A.B. Newman, L.H. Colbert, M. Pahor, S.M. Rubin, and F.A. Tyllavsky, *Higher*

- inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength.* Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2009. **64**(11): p. 1183-1189.
214. Shachar, S.S., G.R. Williams, H.B. Muss, and T.F. Nishijima, *Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review.* Eur J Cancer, 2016. **57**: p. 58-67.
 215. Sheetz, K.H., S.A. Waits, and M.N. Terjimanian, *Cost of major surgery in the sarcopenic patient.* J Am Coll Surg, 2013. **217**: p. 813.
 216. Shefer, G., D.P. Van de Mark, J.B. Richardson, and Z. Yablonka-Reuveni, *Satellite-cell pool size does matter: Defining the myogenic potency of aging skeletal muscle.* Developmental Biology, 2006. **294**(1): p. 50-66.
 217. Shen, W., M. Punyanitya, Z. Wang, D. Gallagher, M.-P. St.-Onge, J. Albu, S.B. Heymsfield, and S. Heshka, *Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image.* Journal of applied physiology, 2004. **97**(6): p. 2333-2338.
 218. Shih, I.-M. and R.J. Kurman, *Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis.* The American Journal of Pathology, 2004. **164**(5): p. 1511-1518.
 219. Short, K.R., J.L. Vittone, M.L. Bigelow, D.N. Proctor, and K.S. Nair, *Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism.* American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2004. **286**(1): p. E92-E101.
 220. Sinelnikov, A., C. Qu, D.T. Fetzer, J.S. Pelletier, M.A. Dunn, A. Tsung, and A. Furlan, *Measurement of skeletal muscle area: Comparison of CT and MR imaging.* Eur J Radiol, 2016. **85**(10): p. 1716-1721.
 221. Song, M.-Y., E. Ruts, J. Kim, I. Janumala, S. Heymsfield, and D. Gallagher, *Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women.* The American journal of clinical nutrition, 2004. **79**(5): p. 874-880.
 222. Stephens, N.A., R.J. Skipworth, A.J. MacDonald, C.A. Greig, J.A. Ross, and K.C. Fearon, *Intramyocellular lipid droplets increase with progression of cachexia in cancer patients.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011. **2**: p. 111.
 223. Stuart, G.C., H. Kitchener, M. Bacon, M. Friedlander, J. Ledermann, C. Marth, T. Thigpen, and E. Trimble, *2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference.* International Journal of Gynecological Cancer, 2011. **21**(4): p. 750-755.
 224. Suetta, C., U. Frandsen, A.L. Mackey, L. Jensen, L.G. Hvid, M.L. Bayer, S.J. Petersson, H.D. Schroder, J.L. Andersen, P. Aagaard, P. Schjerling, and M. Kjaer, *Ageing is associated with diminished muscle re-growth and myogenic precursor cell expansion early after immobility-induced atrophy in human skeletal muscle.* J Physiol, 2013. **591**(15): p. 3789-804.
 225. Sugarbaker, P.H., *Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology,* in *Peritoneal carcinomatosis: principles of management.* 1996, Springer. p. 79-100.
 226. Suidan, R.S., P.T. Ramirez, D.M. Sarasohn, J.B. Teitcher, S. Mironov, R.B. Iyer, Q. Zhou, A. Iasonos, H. Paul, M. Hosaka, C.A. Aghajanian, M.M. Leitao, G.J. Gardner, N.R. Abu-Rustum, Y. Sonoda, D.A. Levine, H. Hricak, and D.S. Chi, *A Multicenter Prospective Trial Evaluating the Ability of Preoperative Computed Tomography Scan and Serum CA-125 to Predict Suboptimal*

- Cytoreduction at Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer.* *Gynecologic oncology*, 2014. **134**(3): p. 455-461.
227. Tamussino, K.F., P.C. Lim, M.J. Webb, R.A. Lee, and T.G. Lesnick, *Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer.* *Gynecologic oncology*, 2001. **80**(1): p. 79-84.
228. Tan, B.H., L.A. Birdsell, L. Martin, V.E. Baracos, and K.C. Fearon, *Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer.* *Clinical cancer research*, 2009: p. 1078-0432. CCR-09-1525.
229. Therneau, T.M., P.M. Grambsch, and T.R. Fleming, *Martingale-based residuals for survival models.* *Biometrika*, 1990. **77**(1): p. 147-160.
230. Thibault, R., L. Genton, and C. Pichard, *Body composition: why, when and for who?* *Clinical nutrition*, 2012. **31**(4): p. 435-447.
231. Thrall, M.M., B.A. Goff, R.G. Symons, D.R. Flum, and H.J. Gray, *Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly.* *Obstetrics and gynecology*, 2011. **118**(3): p. 537.
232. Timmerman, D., L. Ameye, D. Fischerova, E. Epstein, G.B. Melis, S. Guerriero, C. Van Holsbeke, L. Savelli, R. Fruscio, and A.A. Lissoni, *Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group.* *Bmj*, 2010. **341**: p. c6839.
233. Timmerman, D., A.C. Testa, T. Bourne, L. Ameye, D. Jurkovic, C. Van Holsbeke, D. Paladini, B. Van Calster, I. Vergote, and S. Van Huffel, *Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer.* *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008. **31**(6): p. 681-690.
234. Timmerman, D., B. Van Calster, A. Testa, L. Savelli, D. Fischerova, W. Froyman, L. Wynants, C. Van Holsbeke, E. Epstein, and D. Franchi, *Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group.* *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. **214**(4): p. 424-437.
235. Timmerman, D., B. Van Calster, A.C. Testa, S. Guerriero, D. Fischerova, A. Lissoni, C. Van Holsbeke, R. Fruscio, A. Czekierdowski, and D. Jurkovic, *Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group.* *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2010. **36**(2): p. 226-234.
236. Tomlinson, B. and D. Irving, *The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life.* *Journal of the neurological sciences*, 1977. **34**(2): p. 213-219.
237. Torre, L.A., F. Bray, R.L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, *Global cancer statistics, 2012.* CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(2): p. 87-108.
238. Torres, M.L., L.C. Hartmann, W.A. Cliby, K.R. Kalli, P.M. Young, A.L. Weaver, C.L. Langstraat, A. Jatoi, S. Kumar, and A. Mariani, *Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer.* *Gynecologic oncology*, 2013. **129**(3): p. 548-553.
239. Trimbos, J.B., I. Vergote, G. Bolis, J.B. Vermorken, C. Mangioni, C. Madronal, M. Franchi, S. Tateo, G. Zanetta, and G. Scarfone, *Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial.* *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. **95**(2): p. 113-125.

240. Utler, C., T. Osterholz, J.D. Schwarz, C. Thomssen, and F. Jänicke, *Die Bedeutung der radikalen zytoreduktiven Chirurgie für die Überlebenszeit von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2005. **65**(12): p. 1168-1177.
241. Van Der Burg, M.E., M. Van Lent, M. Buyse, A. Kobierska, N. Colombo, G. Favalli, A.J. Lacave, M. Nardi, J. Renard, and S. Pecorelli, *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(10): p. 629-634.
242. van der Ploeg, G.E., R.T. Withers, and J. Laforgia, *Percent body fat via DEXA: comparison with a four-compartment model*. Journal of applied physiology, 2003. **94**(2): p. 499-506.
243. van Dijk, D., M. Bakens, M. Coolson, S. Rensen, R. van Dam, M. Bours, M. Weijenberg, C. De Jong, and S.O. Damink, *Reduced survival in pancreatic cancer patients with low muscle attenuation index*. HPB, 2016. **18**: p. e756.
244. Van Nagell, J.R., R.W. Miller, C.P. DeSimone, F.R. Ueland, I. Podzielinski, S.T. Goodrich, J.W. Elder, B. Huang, R.J. Kryscio, and E.J. Pavlik, *Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening*. Obstetrics & Gynecology, 2011. **118**(6): p. 1212-1221.
245. van Vugt, J.L.A., R.R.J. Coebergh van den Braak, H.J.W. Schippers, K.M. Veen, S. Levolger, R.W.F. de Bruin, M. Koek, W.J. Niessen, I.J. JNM, and F. Willemsen, *Contrast-enhancement influences skeletal muscle density, but not skeletal muscle mass, measurements on computed tomography*. Clin Nutr, 2017.
246. Vergote, I., C.G. Tropé, F. Amant, G.B. Kristensen, T. Ehlen, N. Johnson, R.H. Verheijen, M.E. van der Burg, A.J. Lacave, and P.B. Panici, *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(10): p. 943-953.
247. Visser, M., S.B. Kritchevsky, B.H. Goodpaster, A.B. Newman, M. Nevitt, E. Stamm, and T.B. Harris, *Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study*. Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(5): p. 897-904.
248. Volpi, E., W.W. Campbell, J.T. Dwyer, M.A. Johnson, G.L. Jensen, J.E. Morley, and R.R. Wolfe, *Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance?* Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2012. **68**(6): p. 677-681.
249. Wager, U. and A. Reuss. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren*. Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL 2017 November 2017 09.06.2018]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf.
250. Wang, Z.-M., R.N. Pierson Jr, and S.B. Heymsfield, *The five-level model: a new approach to organizing body-composition research*. The American journal of clinical nutrition, 1992. **56**(1): p. 19-28.
251. Webb, P.M. and S.J. Jordan, *Epidemiology of epithelial ovarian cancer*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2017. **41**: p. 3-14.
252. Weber-Lassalle, N., J. Hauke, J. Ramser, L. Richters, E. Groß, B. Blümcke, A. Gehrig, A.-K. Kahlert, C.R. Müller, and K. Hackmann, *BRIP1 loss-of-function*

- mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer.* Breast Cancer Research, 2018. **20**(1): p. 7.
253. Wegener, O., *Technik der Computertomographie*, in *Ganzkörper-Computertomographie*. 1981, Karger Publishers. p. 13-77.
254. WHO. *Body mass index - BMI*. [cited 2018 17.07.2018]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
255. Wiegand, K.C., S.P. Shah, O.M. Al-Agha, Y. Zhao, K. Tse, T. Zeng, J. Senz, M.K. McConechy, M.S. Anglesio, and S.E. Kalloger, *ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(16): p. 1532-1543.
256. Wilkes, E.A., A.L. Selby, P.J. Atherton, R. Patel, D. Rankin, K. Smith, and M.J. Rennie, *Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia*-. The American journal of clinical nutrition, 2009. **90**(5): p. 1343-1350.
257. Wimberger, P., M. Wehling, N. Lehmann, R. Kimmig, B. Schmalfeldt, A. Burges, P. Harter, J. Pfisterer, and A. du Bois, *Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease*. Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1642-1648.
258. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and H.O. Dickinson, *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. **3**.
259. Winter, R., H. Pickel, and M. Lahousen, *Metastasierungswege des Ovarialkarzinoms*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe 1988*. 1989, Springer. p. 620-621.
260. Winter, W.E., G.L. Maxwell, C. Tian, M.J. Sundborg, G.S. Rose, P.G. Rose, S.C. Rubin, F. Muggia, and W.P. McGuire, *Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. Journal of clinical oncology, 2008. **26**(1): p. 83-89.
261. Wu, P.-C., J.-H. Lang, R.-L. Huang, J.-Y. Qu, H. Wang, M.-Y. Tang, R.-G. Zhao, and L.-J. Lian, *14 Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer*. Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology, 1989. **3**(1): p. 143-155.
262. Yamamoto, Y., H. Oguri, R. Yamada, N. Maeda, S. Kohsaki, and T. Fukaya, *Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2008. **102**(2): p. 124-127.
263. Yarasheski, K.E., J.A. Campbell, K. Smith, M. Rennie, J. Holloszy, and D. Bier, *Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1992. **262**(3): p. E261-E267.
264. Yarasheski, K.E., S. Welle, and K.S. Nair, *Muscle protein synthesis in younger and older men*. Jama, 2002. **287**(3): p. 317-318.
265. Yarasheski, K.E., J.J. Zachwieja, and D.M. Bier, *Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1993. **265**(2): p. E210-E214.
266. Yarasheski, K.E., J.J. Zachwieja, J.A. Campbell, and D.M. Bier, *Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in*

- older men*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1995. **268**(2): p. E268-E276.
267. Young, A., M. Stokes, and M. Crowe, *The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men*. Clinical physiology (Oxford, England), 1985. **5**(2): p. 145-154.
268. Young, A., M. Stokes, and M. Crowe, *Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women*. European journal of clinical investigation, 1984. **14**(4): p. 282-287.
269. Zadik, Z., A. Chalew, R.J. McCARTER JR, M. MEISTAS, and A.A. KOWARSKI, *The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1985. **60**(3): p. 513-516.
270. Zamboni, M., G. Mazzali, F. Fantin, A. Rossi, and V. Di Francesco, *Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2008. **18**(5): p. 388-395.

10 Eidesstattliche Versicherung

González Luengo, Teresa

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Sarkopenie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Duesseldorf, 15.02.2019

Ort, Datum

Teresa Anna González Luengo

Unterschrift Doktorandin

11 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. med. Beyhan Ataseven für die Überlassung des Themas und die hervorragende und kompetente Betreuung, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat, bedanken. Ohne Ihre Motivation und Geduld wäre es mir nicht gelungen, diese Arbeit fertigzustellen.

Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Dr. h.c. Andreas du Bois, Prof. Dr. med. Sven Mahner, Prof. Dr. med. Jens-Albrecht Koch, Dr. med. Kai-Uwe Waltering, Herrn Traut, Frau Gebers und Frau Heller.

Aus meinem privaten Umfeld gilt besonderer Dank meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann Roberto, meinen Eltern, unseren Kindern, meinen Freunden Franziska, Simone, Laura, Tatjana und Manfred, die auch in schwierigen Phasen an mich geglaubt und bei allen meinen Vorhaben unterstützt haben.

Bei Mark Boudewijns möchte ich mich ganz besonders für seine fachkompetente und konstruktive Kritik bedanken.

Für jede Unterstützung bin ich zu tiefst dankbar.

