

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,
Onkologie und Tumorimmunologie (CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss einer Sarkopenie auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies
Überleben und postoperative Liegedauer bei gastroösophagealen
Adenokarzinomen

Role of sarcopenia on overall survival, disease-free survival and
postoperative length of stay for gastroesophageal adenocarcinomas

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lidan Chai

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>V</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>VII</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>VIII</i>
1. Abstrakt	1
1.1. Deutsch.....	1
1.2. Englisch.....	2
2. Einleitung	4
2.1. Epidemiologie	4
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	5
2.3. Klassifizierung.....	5
2.3.1. Anatomie	5
2.3.2. Histologie	6
2.3.3. Molekular	7
2.4. Symptome und Diagnostik	8
2.5. Staging.....	8
2.6. Therapie	11
2.6.1. Endoskopische oder chirurgische Resektion.....	11
2.6.2. Multimodale Therapie	11
2.7. Sarkopenie	12
2.7.1. Messung der Sarkopenie	13
2.7.2. Pathogenese der Sarkopenie.....	14
2.8. Bedeutung von Sarkopenie für gastroösophageale Adenokarzinome.....	15
2.8.1. Sarkopenie bei Erstdiagnose	15
2.8.2. Sarkopenie präoperativ.....	16
2.8.3. Sarkopenie Entwicklung	16
3. Zielsetzung	18
4. Material und Methoden	19
4.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
4.2. Erhobene Parameter.....	20
4.3. Berechnung der Muskelmasse und des LSMI.....	22
4.4. Endpunkte und Analyse von Untergruppen.....	23
4.5. Statistische Methoden	24
5. Ergebnisse	26
5.1. Charakteristika der Patient*innen.....	26
5.1.1. Histologie	27

5.1.2.	Lokalisation und Tumorstadium	27
5.1.3.	Neoadjuvante Therapie und Ansprechen	28
5.1.4.	Resektionsränder, Regressionsstadium, pathologisches Staging	30
5.1.5.	Adjuvante Chemotherapie.....	32
5.2.	LSMI und Sarkopenie	33
5.2.1.	LSMI und Sarkopenie bei Erstdiagnose.....	34
5.2.2.	LSMI und Sarkopenie präoperativ	34
5.2.3.	LSMI _{Entwicklung} und Sarkopenie unter neoadjuvanter Therapie	35
5.3.	Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und Liegedauer	35
5.4.	Sarkopenie bei Erstdiagnose	37
5.4.1.	Gesamtüberleben.....	37
5.4.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	38
5.4.3.	Liegedauer.....	39
5.5.	Sarkopenie präoperativ	40
5.5.1.	Gesamtüberleben.....	40
5.5.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	41
5.5.3.	Liegedauer.....	42
5.6.	LSMI_{Entwicklung}.....	43
5.6.1.	Gesamtüberleben.....	43
5.6.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	46
5.6.3.	Liegedauer.....	48
5.7.	Einflussfaktoren auf Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Chemotherapie	50
6.	<i>Diskussion</i>.....	52
6.1.	Limitationen	53
6.1.1.	Limitationen der Kohorte.....	53
6.1.2.	Limitationen der Messmethodik.....	54
6.1.3.	Limitationen der statistischen Auswertung.....	55
6.2.	LSMI und Sarkopenie	55
6.3.	Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose	56
6.3.1.	Gesamtüberleben.....	56
6.3.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	56
6.3.1.	Liegedauer.....	57
6.4.	Einfluss einer Sarkopenie präoperativ.....	57
6.4.1.	Gesamtüberleben.....	57
6.4.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	58
6.4.3.	Liegedauer.....	59
6.5.	Einfluss der LSMI_{Entwicklung}	60
6.5.1.	Gesamtüberleben.....	60
6.5.2.	Krankheitsfreies Überleben.....	61

6.5.3. Liegedauer.....	61
6.6. Einflussfaktoren auf LSMI_{Entwicklung}.....	62
6.7. Schlussfolgerungen	63
7. Zusammenfassung.....	66
8. Literaturverzeichnis.....	67
9. Eidesstattliche Versicherung	78
10. Lebenslauf	79
11. Danksagung.....	81
12. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung AEG nach Siewert (a) und Aufbau Magen (b).....	6
Abbildung 2: Hauptmerkmale der molekularen Subtypen und ihre Verteilung (Kreisdiagramme). Entnommen aus <i>The Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. Nature</i> ⁴⁹	8
Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienkohorte	20
Abbildung 4: Erhobene Parameter nach Zeitpunkten	20
Abbildung 5: Vollautomatische Selektion der zu untersuchenden Höhe L3 (a) und vollautomatische Analyse der Gesamtmuskelmasse (b): autochtone Rückenmuskulatur + abdominale Muskulatur (beige) + Psoas (grün); weiterhin subkutanes (türkis) und viszerales Fettgewebe (braun)	23
Abbildung 6: absolute und relative Verteilung der Regressionsgrade nach Becker	32
Abbildung 7: Einfache Boxplots LSMI bei Erstdiagnose nach Geschlechtern	34
Abbildung 8: Einfache Boxplots LSMI präoperativ nach Geschlechtern.....	34
Abbildung 9: Einfache Boxplots LSMI bei Erstdiagnose und präoperativ nach Geschlechtern	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben	36
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven OS: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c).....	38
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven DFS: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c).....	39
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c).....	40
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven OS: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)	41
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven DFS: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)	42
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c).....	43
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven: OS LSMI _{Entwicklung} bei gesamter Kohorte	44
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven OS: LSMI _{Entwicklung} bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose.....	44

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven OS: $LSMI_{Entwicklung}$ bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b)	45
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve OS abhängig vom pathologischen Lymphknotenstatus	45
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven DFS: $LSMI_{Entwicklung}$ bei gesamter Kohorte.....	46
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven DFS: $LSMI_{Entwicklung}$ bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose.....	47
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven DFS: $LSMI_{Entwicklung}$ bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b)	47
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve Liegedauer: $LSMI_{Entwicklung}$ bei gesamter Kohorte	48
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: $LSMI_{Entwicklung}$ bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose.....	49
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: $LSMI_{Entwicklung}$ bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b).....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Robert Koch-Institut: Inzidenzen Magen- und Ösophaguskarzinome und	4
Tabelle 2: Vergleich Laurén und WHO Klassifikation.	7
Tabelle 3: TNM-Stadien Magen- und Ösophaguskarzinome nach UICC (8.Auflage) ³¹	10
Tabelle 4: Definitionskriterien Sarkopenie und Messmethoden im klinischen Alltag,.....	13
Tabelle 5: Regressionsstadien nach Becker ¹¹²	21
Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte.....	26
Tabelle 7: Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose	27
Tabelle 8: Zyklen und Schemata der neoadjuvanten Chemotherapie (n = 146)	29
Tabelle 9: Pathologische T- und N-Stadien getrennt nach Ösophagus- und Magenkarzinom, V- und L- Stadium, Lymphknotenstatus	30
Tabelle 10: Zyklen und Schemata der adjuvanten Chemotherapie	33
Tabelle 11: Median, Mittelwerte, Minimum, Maximum und Events von OS, DFS und Liegedauer	36
Tabelle 12: Auf Zusammenhang mit Abnahme des LSMI untersuchte Parameter; bei statistischer Signifikanz nach Pearson-Chi-Quadrat Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten und Effektstärke.....	51
Tabelle 13: Korrelation der LSMI _{Entwicklung} mit OS, DFS und Liegedauer bei verschiedenen Gruppen nach Betrachtung der p-Werte (Log-Rank) und 95 % Konfidenzintervalle	52

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, engl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
CIN	Chromosomal instabil
CPS	engl. combined positive score
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben, engl. disease-free survival
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil
ECX	Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin
EUS	Endoskopischer Ultraschall
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FLO	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin
FLOT	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel
GS	Genomisch stabil
HER2	engl. human epidermal growth factor receptor 2
LDH	Laktatdehydrogenase
LSMI	engl. lumbar skeletal muscle index
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
NF-κB	engl. nuclear factor-kappaB
OS	Gesamtüberleben, engl. overall survival

PD-L1	engl. programmed death-ligand 1
PGC-1α	engl. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha
RCT	Radiochemotherapie
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
STAT3	engl. signal transducer and activator of transcription 3
UICC	engl. Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl. World Health Organization

1. Abstrakt

1.1. Deutsch

Einleitung: Sarkopenie beschreibt einen progressiven Verlust an Muskelmasse, der sowohl mit dem Alterungsprozess als auch mit malignen Erkrankungen assoziiert ist. In den letzten Jahren erfuhr Sarkopenie zunehmende Aufmerksamkeit als prognostischer Parameter bei Krebserkrankungen, vor allem in Hinblick auf die chirurgische Therapie. Es ist unklar, inwieweit Sarkopenie bei Patient*innen, die eine multimodale Therapie erhalten, einen prognostischen Marker für das Outcome darstellt.

Zielsetzung: Bei Patient*innen mit potentiell kurativen gastroösophagealen Adenokarzinomen, die eine neoadjuvante Chemotherapie vor Resektion erhielten, sollen Sarkopenie vor, nach und die Entwicklung unter der neoadjuvanten Therapie retrospektiv als prognostische Parameter evaluiert werden. Endpunkte sind das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben und die postoperative Liegedauer nach Resektion.

Methodik: Die Daten von 146 Patient*innen wurden gesammelt und analysiert. Das Vorliegen einer Sarkopenie wurde anhand des *lumbar skeletal muscle index* (LSMI) beurteilt. Durch Verwendung einer auf künstlichen Intelligenz basierenden Software wurde der LSMI vollautomatisch auf Höhe des dritten Lendenwirbels in routinemäßig angefertigten Computertomographien (CT) erhoben. Der LSMI vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie sowie die Entwicklung unter der neoadjuvanten Chemotherapie wurden evaluiert. Die Überlebenszeitanalyse wurde anhand von Kaplan-Meier Kurven durchgeführt und nach Log-Rank getestet.

Ergebnisse: Jeglicher Verlust an Skelettmuskelmasse unter neoadjuvanter Therapie korrelierte statistisch signifikant mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben (durchschnittlich 77,06 Monate (95 % CI [63,03 – 91,09]) vs. 47,40 Monate (95 % CI [37,92 – 56,89], $p = 0,028$) und einer längeren postoperativen Liegedauer (14 vs. 12 Tage, $p = 0,026$). Patient*innen, die bereits bei Erstdiagnose sarkopen waren und während der neoadjuvanten Therapie weiter an Skelettmuskelmasse verloren, hatten ein statistisch signifikant schlechteres Gesamtüberleben (durchschnittlich 92,2 Monate (95 % CI [71,78– 112,61]) vs. 59,62 Monate (95 % CI [46,58–72,65], $p = 0,047$). Das Vorhandensein einer Sarkopenie vor oder nach neoadjuvanter Chemotherapie korrelierte nicht mit einem schlechteren Outcome.

Schlussfolgerung: Ein Verlust an Skelettmuskelmasse während der neoadjuvanten Therapie korreliert mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und einer längeren

postoperativen Liegedauer. Bei Patient*innen mit präexistierender Sarkopenie korreliert eine kontinuierliche Verschlechterung mit einem schlechteren Gesamtüberleben. Während weitere Studien notwendig sind, hat nicht die statische Messung einer Sarkopenie vor oder nach neoadjuvanter Therapie, sondern ein an zwei Zeitpunkten gemessener Verlust von Skelettmuskelmasse Potential als prognostischer Parameter.

1.2. Englisch

Introduction: Sarcopenia, a progressive muscle loss associated with both aging and cancer, has been gaining attention as a prognostic factor in cancer, focusing mainly on surgical patients. Its prognostic value for patients who receive multimodal treatment is unclear.

Objective: This study retrospectively investigates the effect of sarcopenia on patients with potentially curative gastroesophageal adenocarcinomas who were treated with neoadjuvant chemotherapy before surgical resection. Endpoints are overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and postoperative length of stay after resection.

Methods: We collected and analyzed data of 146 patients. Using an artificial intelligence-based workflow, we defined sarcopenia by fully automatically measuring the LSMI at the third lumbar vertebra in routine CT scans. We analyzed the LSMI before and after neoadjuvant chemotherapy as well as the development of the LSMI during neoadjuvant chemotherapy. We utilized Kaplan-Meier curves for survival analyses and tested via log-rank.

Results: Patients with any loss of skeletal muscle during neoadjuvant treatment had a statistically significant worse disease-free survival (mean DFS 77.06 months (95 % CI [63.03 – 91.09]) vs. 47.40 months (95 % [CI 37.92 – 56.89], $p = 0.028$) and longer postoperative length of stay (14 vs. 12 days, $p = 0.026$). Patients who were sarcopenic before neoadjuvant treatment and continued to lose skeletal muscle showed a statistically significant worse overall survival (mean OS 92.2 months (95 % CI [71.78– 112.61]) vs. 59.62 months (95 % CI [46.58–72.65], $p = 0.047$). No correlation with a worse outcome could be detected when investigating the existence of sarcopenia at a single timepoint before or after neoadjuvant chemotherapy.

Conclusion: A loss of skeletal muscle during neoadjuvant chemotherapy correlates significantly with worse disease-free survival and length of postoperative hospital stay and in patients with preexisting sarcopenia further worsening correlates with overall survival. While further studies are needed, progressive loss of skeletal muscle mass evaluated at two

timepoints, rather than static detection of sarcopenia before or after neoadjuvant therapy, is a potential prognostic marker.

2. Einleitung

In dieser Arbeit werden gastroösophageale Adenokarzinome betrachtet. Sie umfassen die Adenokarzinome des Ösophagus und des Magens. Dabei sind Magenkarzinome zu über 95 % Adenokarzinome, andere histologische Formen sind selten. Ösophaguskarzinome können sich als Plattenepithel- oder Adenokarzinome präsentieren. Gastroösophageale Adenokarzinome verhalten sich diagnostisch und therapeutisch ähnlich und werden in Studien gemeinsam untersucht¹⁻³.

2.1. Epidemiologie

Magen- und Ösophaguskarzinome standen 2020 an Platz fünf und neun der häufigsten Karzinome weltweit⁴. Männer erkrankten doppelt bis dreimal so häufig an Ösophagus- und doppelt so häufig an Magenkarzinomen wie Frauen^{5,6}. Tabelle 1 zeigt die Inzidenzen und das mittlere Erkrankungsalter nach Geschlecht in Deutschland für die Jahre 2018 und die Prognose für das Jahr 2022 mit steigenden Zahlen für das Ösophaguskarzinom (Adeno- und Plattenepithelkarzinome) und fallenden für das Magenkarzinom. Im Jahr 2018 waren dabei 47 % der Ösophaguskarzinome Adenokarzinome.

Tabelle 1: Robert Koch-Institut: Inzidenzen Magen- und Ösophaguskarzinome und mittleres Erkrankungsalter 2018 nach Geschlechtern und Prognose für das Jahr 2022 in Deutschland⁷

	2018		Prognose 2022	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Ösophaguskarzinom				
Erkrankungen	5.710	1.840	6.300	2.000
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	68	71		
Magenkarzinom				
Erkrankungen	9.200	5.560	8.800	5.300
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	71	76		

Es zeigte sich in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz von Adenokarzinomen des Ösophagus, sodass diese in Nordamerika, Nord- und Westeuropa und Ozeanien im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen nun den häufigsten histologischen Typ darstellen⁸⁻¹¹. Die Inzidenz des Magenkarzinoms nahm weltweit ab, wobei sich eine anteilmäßige Zunahme von Karzinomen im Bereich der Kardia, dem Einmündungsbereich des Ösophagus, abzeichnete¹²⁻¹⁴. Trotz Verbesserungen in den letzten Jahrzehnten ist die Prognose von Magen- und Ösophaguskarzinomen im Vergleich zu anderen

Krebserkrankungen nach wie vor schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei beiden Entitäten unter 30 %^{5, 6}.

2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Risikofaktor für die Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs (AEG, engl. adenocarcinoma of the esophagogastric junction) ist vor allem eine gastroösophageale Refluxkrankheit. Der Reflux von Magensäure schädigt das Plattenepithel des distalen Ösophagus, sodass es zu einem Ersatz durch Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit Becherzellen kommt. Es handelt sich um eine sogenannte Barrett-Metaplasie, die eine Präkanzerose für Adenokarzinome darstellt^{15, 16}. Die steigende Inzidenz von Adenokarzinomen wird auf eine steigende Inzidenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit zurückgeführt. Rauchen und Adipositas stellen weitere Risikofaktoren dar^{17, 18}.

Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms sind eine Infektion mit dem gramnegativen Bakterium *Helicobacter pylori* oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV)¹⁹⁻²². Rauchen, starker Alkoholkonsum, Fleisch- und ein hoher Salzkonsum sind weitere Risikofaktoren²³⁻²⁷. Bei Erkrankungen in der Familie besteht ein erhöhtes Risiko für erstgradige Verwandte²⁸. Seltener entstehen Magenkarzinome im Rahmen von Syndromen (u. a. Lynch- und Li-Fraumeni-Syndrom). Die perniziöse Anämie als Risikofaktor betrifft nur wenige Menschen.

2.3. Klassifizierung

Gastroösophageale Tumore können anhand anatomischer, histologischer oder molekularer Eigenschaften klassifiziert werden.

2.3.1. Anatomie

Ösophaguskarzinome werden in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation eingeteilt in:

- Zervikale Ösophaguskarzinome
- Intrathorakale Ösophaguskarzinome (unterer, mittlerer und oberer Abschnitt)
- Ösophagogastrale Ösophaguskarzinome (AEG I und II)

Adenokarzinome des Ösophagus befinden sich fast ausschließlich im distalen Ösophagus und werden im Bereich des ösophagogastralen Übergangs als AEG klassifiziert. AEG werden nach Siewert eingeteilt (Abbildung 1a)²⁹. Als Orientierung dient die Z-Linie, die einen makroskopisch sichtbaren Übergang zwischen dem Plattenepithel des Ösophagus und dem Zylinderepithel des Magens darstellt:

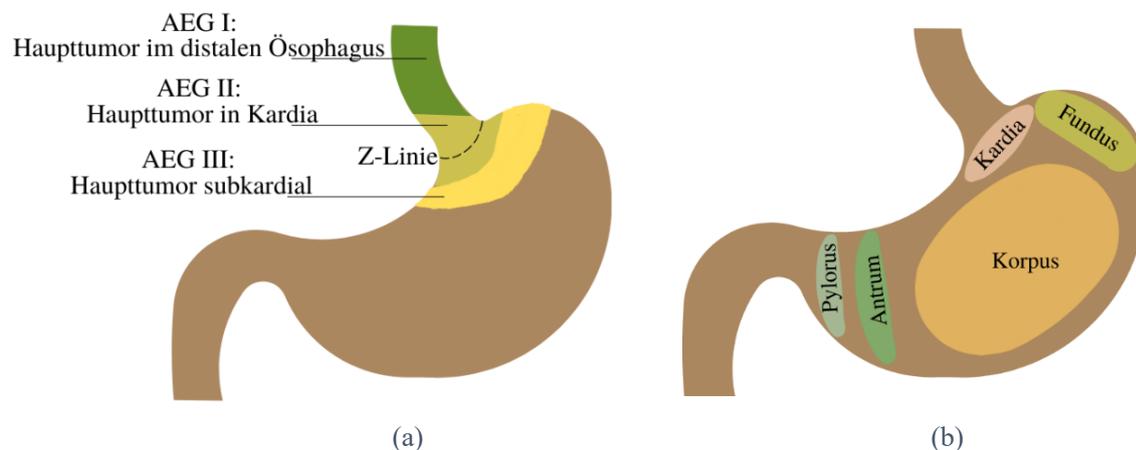
- AEG I: Haupttumor im distalen Ösophagus (1 cm bis 5 cm oberhalb Z-Linie)
- AEG II: Haupttumor in der Kardie des Magens (1 cm ober- bis 2 cm unterhalb Z-Linie)
- AEG III: Haupttumor im subkardialen Magen (2 cm bis 5 cm unterhalb Z-Linie)

Dabei ist die Lokalisation maßgebend für die Wahl des Operationsverfahrens (transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion oder subtotale Ösophagektomie).

In der 6. Auflage der TNM-Klassifikation der *Union for International Cancer Control* (UICC) wurden AEG als Magenkarzinome und in der 7. Auflage als Ösophaguskarzinome klassifiziert³⁰. Laut der aktuellen 8. Auflage zählen AEG I und II zu den Ösophagus- und AEG III zu den Magenkarzinomen³¹. Trotz der verschiedenen und wechselnden Klassifikationen werden AEG aufgrund ihrer verwandten Klinik und Therapiekonzepte als gemeinsame onkologische Entität betrachtet.

Magenkarzinome werden in Kardie und Nicht-Kardie Karzinome unterschieden. Nicht-Kardie Karzinome können im Fundus, Korpus, Antrum oder Pylorus lokalisiert sein (Abbildung 1b).

Abbildung 1: Einteilung AEG nach Siewert (a) und Aufbau Magen (b)



2.3.2. Histologie

Histologisch lassen sich Adenokarzinome des Magens nach Laurén in einen intestinalen, diffusen (inklusive Siegelringzellkarzinomen), gemischten oder unbestimmbaren Typen einteilen³². Eine weitere Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. World Health Organization) wurde 2010 veröffentlicht und 2019 aktualisiert. Die WHO-Klassifikation teilt Adenokarzinome des Magens in tubuläre, papilläre, muzinöse und gering kohäsive (inklusive Siegelringzellkarzinomen) Formen ein³³⁻³⁵. Die WHO Klassifikation von 2019 entfernt sich durch stärkere Differenzierung von der Laurén Klassifikation, die vor über 50 Jahren aufgestellt wurde. Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der beiden Klassifikationen.

Ein siegelringzelliges Karzinom liegt vor, wenn über 50 % der Zellen Siegelringzellen sind³⁶.

Tabelle 2: Vergleich Laurén und WHO Klassifikation.
Modifiziert nach *WHO Classification of Tumours (2019). Digestive System Tumours*.³⁵

Laurén (1965)	WHO (2019)
Intestinal	Papillär Tubulär, mäßig und gut differenziert
Unbestimmbar	Tubulär, schlecht differenziert
Diffus (inkl. Siegelringzellkarzinom)	Gering kohäsiv (inkl. Siegelringzellkarzinom)
Intestinal/unbestimmbar/diffus	Muzinös

Die Laurén Klassifikation besitzt eine prognostische Relevanz³⁷⁻⁴⁰. So stellten Chen et al. zum Beispiel in einer Kohorte von 3071 Patient*innen ein besseres Gesamtüberleben bei intestinalen Tumoren fest (5-Jahres-Überleben 57,7 % bei intestinalen, 45,6 % bei diffusen, 43,4 % bei gemischten Tumoren nach Laurén, $p < 0,001$)³⁸. Bei der prognostischen Relevanz einer siegelringzelligen Komponente wird zwischen frühen Stadien mit besserer Prognose (z. B. Kunisaki et al. HR = 0,28, 95% CI [0,08-0,91])⁴¹⁻⁴³ und fortgeschrittenen Stadien mit kontroversen Studienergebnissen unterschieden⁴⁴⁻⁴⁸. Die Integration der neuen WHO-Klassifikation in den klinischen Alltag und ihre prognostische Relevanz bleiben abzuwarten.

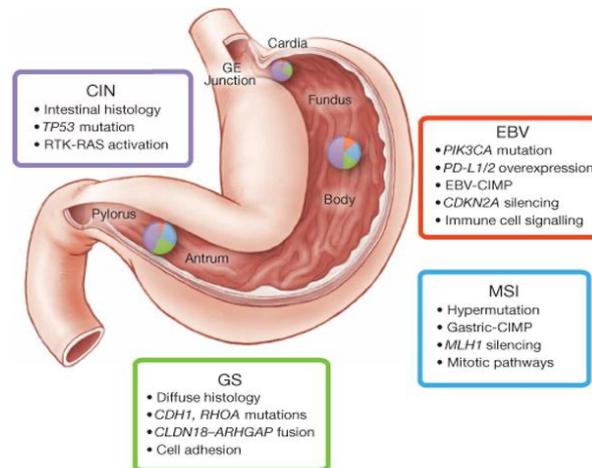
2.3.3. Molekular

The Cancer Genome Atlas Network hat mittels Sequenzierung und Arraytechnologien 295 Gewebeproben analysiert und so eine molekulare Klassifikation für Adenokarzinome des Magens erarbeitet⁴⁹:

- Epstein-Barr-Virus (EBV, s.o.)
- Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)
- genomisch stabil (GS)
- chromosomal instabil (CIN)

Die Hauptmerkmale der verschiedenen Typen sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Hauptmerkmale der molekularen Subtypen und ihre Verteilung (Kreisdiagramme). Entnommen aus *The Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. Nature*⁴⁹



Mit der Entwicklung der biotechnologischen Möglichkeiten wird eine Präzisierung molekularer Klassifikationen mit dem Ziel einer individualisierten Behandlung erwartet⁵⁰. Molekulare Klassifikationen gehören aktuell jedoch noch nicht zur routinemäßigen Diagnostik.

2.4. Symptome und Diagnostik

Gastroösophageale Adenokarzinome sind häufig symptomlos. Sie fallen meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien mit entsprechend schlechterer Prognose auf. Es gibt in Europa aktuell keine routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen. Mögliche Symptome sind:

- Dysphagie
- Gewichtsverlust
- Rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit
- Inappetenz
- Frühes Sättigungsgefühl
- Gastrointestinale Blutungen^{51, 52}

Besteht aufgrund der Anamnese und körperlichen Untersuchung der Verdacht auf ein gastroösophageales Karzinom, so erfolgt eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Probenentnahme und histopathologischer Untersuchung zur Sicherung der Diagnose^{53, 54}.

2.5. Staging

Nach Sicherung der Diagnose erfolgt das Staging, um die genaue Ausbreitung der Erkrankung zu ermitteln und das therapeutische Vorgehen festzulegen.

Lebermetastasen können anhand einer Sonographie evaluiert werden⁵⁵. Bei klinischem Verdacht und ergänzend kann die Sonographie ebenfalls zur Untersuchung von Lymphknotenmetastasen des Halses dienen. Sie ist im Nachweis von Lymphknotenmetastasen des Halses dem CT gegenüber gleichwertig^{56, 57}.

Der endoskopische Ultraschall (Endosonographie, EUS) ist die beste Möglichkeit, die lokale Ausbreitung des Tumors und den Befall der lokalen Lymphknoten zu untersuchen. Studien geben unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten für die Erfassung des T- und N-Stadiums an^{58, 59}. Eine Cochrane Metaanalyse berichtete eine Sensitivität und Spezifität von 82 % und 90 %, um zwischen T1 - 2 und T3 - 4 zu unterscheiden sowie eine Sensitivität und Spezifität von 85 % und 90 % zur Unterscheidung zwischen T1- und T2-Stadien. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 83 % und 67 % ist die Detektion des N-Stadiums durch den EUS unzureichend⁶⁰. In der aktuellen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom wird deshalb nicht empfohlen, die Indikation einer neoadjuvanten oder perioperativen Chemotherapie basierend auf dem endosonographischen oder schnittbildgebenden Lymphknotenbefall zu stellen⁵³.

Das CT ist der Endosonographie in der lokalen Beurteilung unterlegen, kann aber Fernmetastasen detektieren. Ein CT des Thorax und Abdomen erfolgt daher routinemäßig. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) und eine Positronen-Emissions-Tomographie-CT sind gemäß den S3-Leitlinien besonderen Fällen vorbehalten^{53, 54}.

Bei bis zu 20,2 % der Patient*innen kann bei Erstdiagnose eine Peritonealkarzinose bestehen, die maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat^{61, 62}. Aufgrund der begrenzten Sensitivität von EUS und CT beim Nachweis einer Peritonealkarzinose empfehlen die S3-Leitlinien eine prätherapeutische Staging-Laparoskopie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs^{53, 54}. Die Sensitivität beträgt 84,6 % und die Spezifität bis zu 100 %⁶³.

Molekulare Marker wie der human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), der programmed death-ligand 1 (PD-L1) und combined positive score (PD-L1 CPS), die an der Immunevasion des Tumors beteiligt sind, können Indikation für eine Therapieerweiterung mit Antikörpern (u. a. Trastuzumab (HER2), Pembrolizumab und Nivolumab (PD-L1 CPS)) sein. Auch eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) oder der Nachweis von EBV (s. Abschnitt 2.3.3. „Molekular“) können durch ihre Empfänglichkeit gegenüber einer Immuntherapie therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Diese Marker haben aktuell in der kurativen

Gesamtsituation gastroösophagealer Adenokarzinome außerhalb von Studien jedoch noch keinen Stellenwert.

Die Befunde des Stagings werden nach UICC in TNM-Stadien klassifiziert. Ösophagus- und Magenkarzinome haben unterschiedliche Klassifikationen, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: TNM-Stadien Magen- und Ösophaguskarzinome nach UICC (8.Auflage)³¹

T-Stadium (primärer Tumor)	Ösophaguskarzinom	Magenkarzinom
T1	Infiltriert oberflächlich	
T1a	Infiltriert Lamina Propria oder Muscularis mucosae	
T1b	Infiltriert Submucosa	
T2	Infiltriert Muscularis propria	
T3	Infiltriert Adventitia	Infiltriert Subserosa
T4	Infiltriert Nachbarstrukturen	
T4a	Infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell, Peritoneum	Perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea	Infiltriert Nachbarstrukturen
N-Stadium (regionale Lymphknoten)	Ösophaguskarzinom	Magenkarzinom
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in 1 - 2 regionalen Lymphknoten	
N2	Metastasen in 3 - 6 regionalen Lymphknoten	
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionalen Lymphknoten	
N3a		Metastasen in 7 - 15 regionalen Lymphknoten
N3b		Metastasen in 16 oder mehr regionalen Lymphknoten
M-Stadium (Fernmetastasen)	Ösophaguskarzinom	Magenkarzinom
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

2.6. Therapie

Es kann in der kurativen Therapie gastroösophagealer Adenokarzinome zwischen einem rein endoskopischen oder chirurgischen Ansatz bei Tumoren in frühen Stadien und einem multimodalen Ansatz bei Tumoren in höheren Stadien unterschieden werden. Eine Fernmetastasierung (M1) wird im Sinne eines palliativen Konzeptes vor allem medikamentös oder nach dem Konzept der Best Supportive Care behandelt^{53, 54, 64}. Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus unterscheidet sich von der Behandlung von Adenokarzinomen und wird nicht weiter ausgeführt.

2.6.1. Endoskopische oder chirurgische Resektion

Frühkarzinome (T1a N0) können endoskopisch reseziert werden, da das Risiko einer lymphogenen Metastasierung sehr gering ist⁶⁵. Es handelt sich um ein minimalinvasives Verfahren, das eine komplette Resektion (R0) anstrebt^{53, 54}.

Eine chirurgische Resektion ist ab der Infiltration der Submukosa (T1b) indiziert. Auch hier wird eine R0-Resektion angestrebt. Nach Empfehlung der S3-Leitlinie erfolgt bei Magenkarzinomen eine Gastrektomie, bei distalen Karzinomen kommt auch eine subtotale distale Resektion in Frage.⁵³ Bei AEG III sollte und bei AEG II kann eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion durchgeführt werden. Die Rekonstruktion kann bei den vorgenannten Verfahren durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y erfolgen. AEG II können alternativ auch einer subtotalen Ösophagektomie mit Magenhochzug zugeführt werden. Bei AEG I und Tumoren im mittleren thorakalen Ösophagus sollte eine subtotale Ösophagektomie mit Magenhochzug erfolgen⁵⁴. Im Rahmen der chirurgischen Resektion wird bei Magenkarzinomen standardmäßig eine D2-Lymphadenektomie und bei Ösophaguskarzinomen eine Zweifeld-Adenektomie durchgeführt^{53, 54}.

2.6.2. Multimodale Therapie

Bei einem Befall der Muscularis Propria (T2) kann und ab einem Befall der Subserosa (T3) soll bei Magenkarzinomen eine perioperative Chemotherapie erfolgen. Bei Adenokarzinomen des Ösophagus gilt, dass ab T2 ebenfalls eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden kann und ab T3 eine perioperative Chemotherapie oder Radiochemotherapie (RCT) erfolgen soll^{53, 54}.

Die multizentrische MAGIC-Studie mit 503 Patient*innen zeigte, dass eine perioperative Chemotherapie das Gesamtüberleben von Menschen mit potenziell kurativen

Adenokarzinomen des Magens, des ösophagogastralen Übergangs und des distalen Ösophagus signifikant verbesserte (HR 0,75, 95% CI [0,60 – 0,93]), 5-Jahres-Überlebensrate 36 % vs. 23 %) ⁶⁶. Es wurden drei neoadjuvante und drei adjuvante Chemotherapiezyklen nach ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) verabreicht. Seither gilt eine perioperative Chemotherapie als Standard.

Die multizentrische FLOT4-Studie umfasste 716 Patient*innen und zeigte wiederum, dass eine perioperative Chemotherapie mit vier neoadjuvanten und vier adjuvanten Zyklen nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) dem ECF-Schema in Hinblick auf das Gesamtüberleben überlegen war (HR 0,77, 95% CI [0,63 – 0,94], medianes Gesamtüberleben 50 Monate vs. 35 Monate) ³. Daher ist der aktuelle Standard eine perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Schema mit vier neoadjuvanten und vier adjuvanten Zyklen durchzuführen.

Bei Adenokarzinomen des Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs kann auch eine neoadjuvante RCT erfolgen. In der CROSS Studie zeigte eine neoadjuvante RCT einen Überlebensvorteil gegenüber einem rein chirurgischen Vorgehen. Bei Patient*innen mit Adenokarzinomen betrug das mediane Gesamtüberleben nach RCT und Resektion 43,2 Monate verglichen mit 27,1 Monaten nach alleiniger Resektion (HR 0,73, 95 % CI [0,55–0,98], p = 0,038) ⁶⁷.

Bei nicht operablen Tumoren oder funktional nicht operablen Patient*innen kann auch eine definitive RCT erfolgen, die bei Plattenepithelkarzinomen des oberen Ösophagus standardmäßig zum Einsatz kommt und in der jüngeren ARTDECO-Studie auch bei Adenokarzinomen kuratives Potential gezeigt hat ^{54, 68}. Dabei untersuchte die ARTDECO-Studie die definitive RCT als Therapie zweiter Wahl nur an (funktional) nicht operablen Patient*innen ⁶⁸.

2.7. Sarkopenie

Sarkopenie bezeichnet einen progressiven und generalisierten Verlust der Skelettmuskelmasse und -stärke ⁶⁹. Während eine primäre Sarkopenie eine Erscheinung des Alters darstellt, ist eine sekundäre Sarkopenie mit einer Grunderkrankung assoziiert ⁶⁹. Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2) hat einen Vorschlag gemacht, wie Sarkopenie definiert und untersucht werden kann, der in Tabelle 4 abgebildet ist.

Tabelle 4: Definitionskriterien Sarkopenie und Messmethoden im klinischen Alltag, abgewandelte Darstellung nach EWGSOP2⁶⁹

Kriterium	Messmethoden im klinischen Alltag
1. Verminderte Muskelstärke ➔ Verdacht auf Sarkopenie	<ul style="list-style-type: none"> • Griffkraft • Stuhl-Aufstehtest
2. Verminderte Quantität oder Qualität der Skelettmuskelmasse ➔ Bestätigung Sarkopenie	<ul style="list-style-type: none"> • Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) • Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) • CT oder MRT
3. Verminderte körperliche Performance ➔ Schwere Sarkopenie	<ul style="list-style-type: none"> • Gehgeschwindigkeit

2.7.1. Messung der Sarkopenie

Eine verminderte Muskelstärke kann durch die Messung der Griffkraft, häufig Handgriffkraft, oder alternativ durch den Stuhl-Aufstehtest festgestellt werden und wirft den Verdacht einer Sarkopenie auf^{69, 70}. Diese ökonomischen und einfach verfügbaren Methoden können vor allem in der medizinischen Grundversorgung angewendet werden. Sollte eine verminderte Muskelstärke festgestellt werden, folgt zur Bestätigung einer Sarkopenie die Messung der Quantität oder Qualität der Skelettmuskelmasse mittels CT, MRT oder DXA. Eingeschränkt sind diese Methoden durch ihre Kosten, fehlende Verfügbarkeit und die Notwendigkeit geschulten Personals. Die Messung anhand einer BIA umgeht diese Nachteile, ist aber aufgrund ihrer geringeren Genauigkeit den anderen Methoden nachgestellt⁷⁰. Bei Vorliegen einer verminderten Muskelkraft und verminderten Quantität oder Qualität der Skelettmuskelmasse kann durch klinische Messung der Gehgeschwindigkeit zusätzlich untersucht werden, ob eine schwere Sarkopenie vorliegt.

Während die beschriebenen Messmethoden ihre Vor- und Nachteile haben, hat sich bei Patient*innen mit Krebserkrankungen das CT zur Erfassung einer Sarkopenie etabliert⁷⁰. Das CT ist eine präzise Messmethode, bei der eine einzelne CT-Schicht mit der gesamten Skelettmuskelmasse korreliert⁷¹. Weiterhin erhalten Patient*innen mit Krebserkrankungen bereits im Rahmen der Diagnostik CT-Untersuchungen, sodass diese mit keinem weiteren Aufwand für die Patient*innen verbunden sind und für retrospektive Analysen zur Verfügung stehen.

Bei der Beurteilung einer Sarkopenie im CT wird der *lumbar skeletal muscle index*

(LSMI, cm^2/m^2) verwendet. Dabei wird auf Höhe des dritten Lendenwirbels die gesamte Muskelmasse in cm^2 gemessen und ins Verhältnis zur Körpergröße zum Quadrat in m^2 gesetzt^{72, 73}.

2.7.2. Pathogenese der Sarkopenie

Eine primäre Sarkopenie ist ein komplexes multifaktorielles Geschehen und zeichnet sich durch den Verlust von Typ II Muskelfasern (schnellzuckende Fasern) aus⁷⁴. Ein gradueller Verlust setzt um das 50. Lebensjahr ein und setzt sich in einem solchen Maß fort, dass mit 80 Jahren etwa die Hälfte der Fasern verloren sind⁷⁵. Da auch Athleten betroffen sind, kann körperliche Aktivität den Verlust an Muskelfasern nicht stoppen, aber verlangsamen⁷⁵. Eine Abnahme hormoneller Systeme im Alter, die unter anderem mit einer Verminderung anaboler Hormone wie dem Wachstumshormon, Testosteron und insulinähnlichen Wachstumsfaktoren einhergeht, trägt neben einem altersassoziierten Defizit der Proteinsynthese ebenfalls zur Pathogenese der Sarkopenie bei⁷⁶⁻⁷⁸. Im Rahmen einer Remodellierung kann es weiterhin zu Verlusten von Motoreinheiten (Alpha-Motorneuron und vom Axon innervierte Muskelfasern) kommen⁷⁷.

Sowohl Malignome als auch ihre Therapie können eine primäre Sarkopenie exazerbieren und das Risiko einer sekundären Sarkopenie erhöhen. Körperliche Inaktivität, Anorexie und ein proinflammatorischer Zustand, hervorgerufen durch die Grunderkrankung oder als unerwünschter Effekt von Chemotherapeutika, tragen indirekt zur Sarkopenie bei⁷⁹. Chemotherapeutika können Muskelzellen auch direkt schädigen. Dies geschieht über die Modulation von Signalwegen, die in einer Hochregulation der Proteasom Aktivität, Aktivierung von Proteinkinasen und mitochondrialer Dysfunktion resultiert⁸⁰⁻⁸².

Während die molekulare Pathogenese der Sarkopenie noch nicht vollständig verstanden ist, ist eine zentrale Rolle der Mitochondrien bereits bekannt. Eine altersbedingte Akkumulation von Deletionen und Mutationen der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (DNA) resultiert in einer verminderten Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) und erhöhten Generation von radikalen Sauerstoffspezies (ROS) im Rahmen der Elektronentransferkette^{83, 84}. Neben einer generellen mitochondrialen Dysfunktion kann die Ansammlung mitochondrialer ROS in Skelettmuskelzellen zu einer Erosion der Telomere führen und eine Seneszenz der Zellen triggern^{85, 86}. Im Rahmen einer Sarkopenie könnte es weiterhin zu einer mitochondrial induzierten Apoptose kommen⁸⁷. Eine Verminderung des Koaktivators *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha* (PGC-1 α), der an der

mitochondrialen Biogenese (Vermehrung der Anzahl an Mitochondrien) beteiligt ist, trägt ebenfalls zur Pathogenese der Sarkopenie bei⁸⁸. Sowohl eine geringe, chronische altersbedingte Inflammation („Inflammaging“) als auch eine Malignom assoziierte und bedingte Inflammation können durch Regulation der Transkriptionsfaktoren *nuclear factor-kappaB* (NF-κB) und *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) eine Proteolyse und Proteindegradation bewirken^{89, 90}.

Insgesamt handelt es sich bei der Malignom-assoziierten Sarkopenie um ein komplexes, systemübergreifendes Phänomen, deren molekulare Pathogenese Gegenstand aktueller Forschung ist.

2.8. Bedeutung von Sarkopenie für gastroösophageale Adenokarzinome

Besonders bei gastroösophagealen Tumoren, die aufgrund ihrer Lage mit Dysphagie und Gewichtsverlust einhergehen, besteht großes Interesse an Sarkopenie als prognostischem Parameter. Prävalenzen werden zwischen 6,8 % und 57,7 % angegeben⁹¹⁻⁹³. Eine Sarkopenie kann dabei sowohl bei Erstdiagnose (vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie) als auch präoperativ (nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie) gemessen werden.

2.8.1. Sarkopenie bei Erstdiagnose

Eine Sarkopenie bei Erstdiagnose wurde bereits in einigen Studien untersucht. In einer monozentrischen retrospektiven Studie an 252 Patient*innen mit gastroösophagealen Tumoren (81,2 % Adenokarzinome), die vor chirurgischer Resektion neoadjuvant therapiert wurden, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Sarkopenie bei Erstdiagnose und dem Gesamtüberleben ($p = 0,11$)⁹⁴. Eine weitere retrospektive Analyse schloss 48 Patient*innen mit ausschließlich Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Magens ein, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden und konnte ebenfalls kein schlechteres Gesamtüberleben feststellen ($p = 0,414$)⁹⁵.

Tan et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse von 89 Patient*innen mit gastroösophagealen Tumoren wiederum einen Zusammenhang zwischen Sarkopenie bei Erstdiagnose und einem schlechteren Gesamtüberleben zeigen (medianes Gesamtüberleben von 569 Tagen vs. 1013 Tagen, $p = 0,04$)⁹⁶.

Insgesamt sind nur wenige, uneinheitliche Ergebnisse zur prognostischen Aussagekraft einer Sarkopenie bei Erstdiagnose vorhanden.

2.8.2. Sarkopenie präoperativ

Die präoperative Sarkopenie ist im Hinblick auf Endpunkte wie postoperative Komplikationen, Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben untersucht worden. So zeigten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen präoperativer Sarkopenie und dem Auftreten (schwerer) postoperativen Komplikationen sowie einem schlechteren krankheitsfreien und Gesamtüberleben bei Patient*innen, die wegen eines Magenkarzinoms oder Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs operiert wurden⁹⁷⁻¹⁰¹.

Gleichzeitig konnten Tegel et al. in ihrer Kohorte mit 152 Patient*innen keinen Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf postoperative Komplikationen ($p = 1,00$) oder 6-Monats-Mortalität ($p = 0,69$) feststellen⁹². Eine weitere retrospektive Analyse von 146 Patient*innen fand ebenfalls keinen Einfluss auf postoperative Komplikationen^{92, 101}.

Eine Metaanalyse von Yang et al., in der 13 Studien und insgesamt 4262 Patient*innen mit Magenkarzinomen evaluiert wurden, kam zu dem Ergebnis, dass eine präoperative Sarkopenie mit mehr (schweren) postoperativen Komplikationen und schlechterem Gesamtüberleben

(HR 1,70, 95 % [CI 1,45-1,99], $p < 0,01$) einherging¹⁰².

Bei den Arbeiten, die eine Korrelation der präoperativen Sarkopenie mit chirurgischen Endpunkten und dem Überleben festgestellt haben, wurde eine mögliche neoadjuvante Therapie nicht berücksichtigt. Offen ist also, ob die präoperative Sarkopenie auch ein prognostischer Marker für ein schlechteres Outcome bei Patient*innen ist, die eine vorangegangene neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Dies ist besonders relevant, da sie heutzutage fester Bestandteil der multimodalen Therapie ist.

2.8.3. Sarkopenie Entwicklung

Da die Sarkopenie einen Prozess darstellt, könnte ein dynamischer Parameter wie die Entwicklung der Skelettmuskelmasse unter neoadjuvanter Therapie eine prognostische Relevanz besitzen. Bei gastroösophagealen Tumoren kommt es unter neoadjuvanter Therapie zu einem Verlust von Skelettmuskulatur¹⁰³⁻¹⁰⁷. Mögliche Gründe sind neben der zugrundeliegenden Tumorerkrankung die mit der Chemotherapie einhergehenden Mukosaschäden, Malnutrition, verminderte körperliche Aktivität und generelle Zytotoxizität (s. Abschnitt 2.7.2. „Pathogenese der Sarkopenie“)^{69, 108, 109}.

Eine aktuelle Metaanalyse (2022) untersuchte den Verlust von Skelettmuskelmasse unter neoadjuvanter Chemotherapie oder RCT vor chirurgischer Resektion bei Patient*innen mit

Karzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs¹¹⁰. Es wurden 25 Studien und insgesamt 2706 Patient*innen evaluiert. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden auch Plattenepithelkarzinome (über die Hälfte der eingeschlossenen Patient*innen) und keine Adenokarzinome des Magens eingeschlossen. Es zeigte sich eine Abnahme des LSMI um $-2,47 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Patient*innen mit neoadjuvanter RCT wiesen einen stärkeren Verlust von Muskelmasse auf als mit neoadjuvanter Chemotherapie ($-3,87$ vs. $-1,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), welches den Ansatz einer separaten Betrachtung der neoadjuvanten Chemotherapie bekräftigt. Ein schwerer Verlust an Muskelmasse ging in der multivariaten Analyse mit einem schlechteren Gesamtüberleben (HR 2,14, 95 % CI [1,54—2,98], $p < 0,001$) und in der univariaten Analyse mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben einher (HR 1,51, 95 % CI [1,16 - 1,96], $p = 0,002$). Es wurden sieben der eingeschlossenen Studien zur Evaluation des Gesamtüberlebens herangezogen. Von den 907 Patient*innen wiesen mehr als 60 % ein Plattenepithelkarzinom auf und mehr als 75 % hatten eine neoadjuvante RCT erhalten. Zur Evaluation des krankheitsfreien Überlebens wurden vier Studien mit insgesamt 557 Patient*innen ausgewertet, von denen über 80 % ein Plattenepithelkarzinom aufwiesen¹¹⁰. Die Erkenntnisse der Metaanalyse bekräftigen die prognostische Relevanz eines Verlustes von Skelettmuskulatur unter neoadjuvanter Therapie. Bisher hat keine Studie die Relevanz eines Verlustes an Muskelmasse unter neoadjuvanter Therapie bei Adenokarzinomen des Magens evaluiert. Es gilt zu untersuchen, ob die in der Metaanalyse für Ösophaguskarzinome beschriebenen Korrelationen auch für gastroösophageale Adenokarzinome anwendbar sind, die einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt wurden.

Die Relevanz einer Sarkopenie bei gastroösophagealen Adenokarzinomen besteht darin, dass sie Ziel einer therapeutischen Intervention werden könnte. Falls einer der Parameter ein schlechteres Outcome für Patient*innen anzeigt, so könnten Interventionen gezielt eingesetzt werden, um einer Sarkopenie oder dem Verlust von Skelettmuskelmasse entgegenzuwirken und im Idealfall das Outcome zu verbessern.

3. Zielsetzung

Gastroösophageale Adenokarzinome gehen mit einer verminderten Lebensqualität und nach wie vor schlechten Prognose einher. Patient*innen präsentieren sich bei Erstdiagnose oft mit einer Sarkopenie, die unter der neoadjuvanten Therapie noch weiter zunimmt. Die prognostische Bedeutung einer Sarkopenie bei gastroösophagealen Adenokarzinomen, die vor Resektion mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden, ist unklar.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit, den Einfluss einer Sarkopenie auf das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben und die postoperative Liegedauer von Patient*innen mit gastroösophagealen Adenokarzinomen zu untersuchen, die im Rahmen eines kurativ intendierten Therapiekonzeptes eine neoadjuvante Chemotherapie vor chirurgischer Resektion erhielten.

Folgende Hypothesen sollten dabei geprüft werden:

- a) Eine Sarkopenie bei Erstdiagnose (vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie) korrelierte mit einem schlechteren Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben und einer längeren postoperativen Liegedauer.
- b) Eine Sarkopenie präoperativ (nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie) korrelierte mit einem schlechteren Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben und einer längeren postoperativen Liegedauer.
- c) Ein Verlust an Skelettmuskelmasse unter neoadjuvanter Therapie korrelierte mit einem schlechteren Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben und einer längeren postoperativen Liegedauer.

Die Analyse wurde auch an Untergruppen durchgeführt. Dies verfolgte das Ziel, Untergruppen zu identifizieren, bei denen eine Sarkopenie besonders bedeutsam gewesen sein könnte. Ebenso wurde untersucht, welche Faktoren mit einem Verlust an Skelettmuskelmasse zusammengehangen haben könnten.

Sollte Sarkopenie ein prognostischer Parameter sein, so ließe sich die Messung einfach in den klinischen Alltag integrieren. Vulnerable Patient*innen könnten identifiziert, die Sarkopenie einer gezielten Behandlung zugeführt und die Prognose im Idealfall verbessert werden.

4. Material und Methoden

4.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv erhoben. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit Adenokarzinomen des Magens oder des Ösophagus, die zwischen Juli 2010 und Dezember 2020 an der Charité – Universitätsmedizin wegen ihres Tumorleidens operiert wurden. Weitere Einschlusskriterien waren:

- Kurativ intendiertes Therapiekonzept (keine Metastasen oder Peritonealkarzinose)
- Neoadjuvante Chemotherapie (mindestens ein Zyklus)
- Keine neoadjuvante Radiotherapie
- Verfügbarkeit zweier CT-Untersuchungen im Krankenhausinformationssystem mit Abbildung des 3. Lendenwirbelkörpers: bei Erstdiagnose (vor Beginn der neoadjuvanten Therapie) und präoperativ (nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie)
- Verfügbarkeit aussagekräftiger Daten im Krankenhausinformationssystem, mindestens in Bezug auf Parameter der neoadjuvanten Chemotherapie und histologischer Untersuchung bei Erstdiagnose (s. Abschnitt 4.2. „Erhobene Parameter“)

Zunächst wurden zwei Datenbanken der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie herangezogen. Die Datenbanken enthielten Fälle, bei denen an der Klinik bis Ende 2019 ein tumorchirurgischer Eingriff an Magen oder Ösophagus durchgeführt worden war. Analog den oben aufgeführten Kriterien wurden 130 Fälle eingeschlossen.

Weiterhin wurde eine onkologisch geführte Datenbank konsultiert. Sie enthielt Fälle mit gastroösophagealen Adenokarzinomen, bei denen eine kurativ intendierte neoadjuvante Chemotherapie vor anschließender Resektion durchgeführt wurde. Das Operationsdatum lag vor dem 01.11.2018. Nach Ausschluss von Überschneidungen wurden aus dieser Datenbank 11 weitere Fälle selektiert.

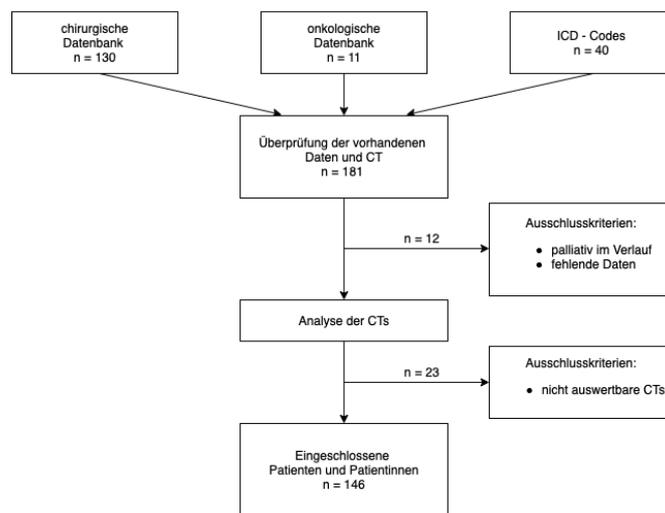
Weiterhin wurden alle Menschen evaluiert, die sich 2018, 2019 oder 2020 mit dem ICD-Code für ein Ösophagus- oder Magenkarzinom auf Station 36 der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie – Campus Virchow Klinikum in stationärer Behandlung befunden hatten. Mit Rücksicht auf die Einschlusskriterien konnten 40 weitere Fälle für diese Arbeit gewonnen werden.

Bei den insgesamt 181 Patienten und Patientinnen wurden die unten aufgezählten Parameter anhand der elektronischen Krankenakten (SAP®) erhoben und die CTs analysiert. Im Laufe dieses Prozesses mussten 35 Fälle ausgeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren:

- Nicht auswertbare computertomographische Untersuchungen (n = 23)
- Im Verlauf Umstellung auf ein palliatives Therapiekonzept (n = 3)
- Fehlen von für die Auswertung notwendigen Daten (n = 9)

Abbildung 3 stellt den Prozess der Kohortenbildung zusammenfassend dar. Schlussendlich konnten 146 Fälle in die statistische Analyse eingeschlossen werden.

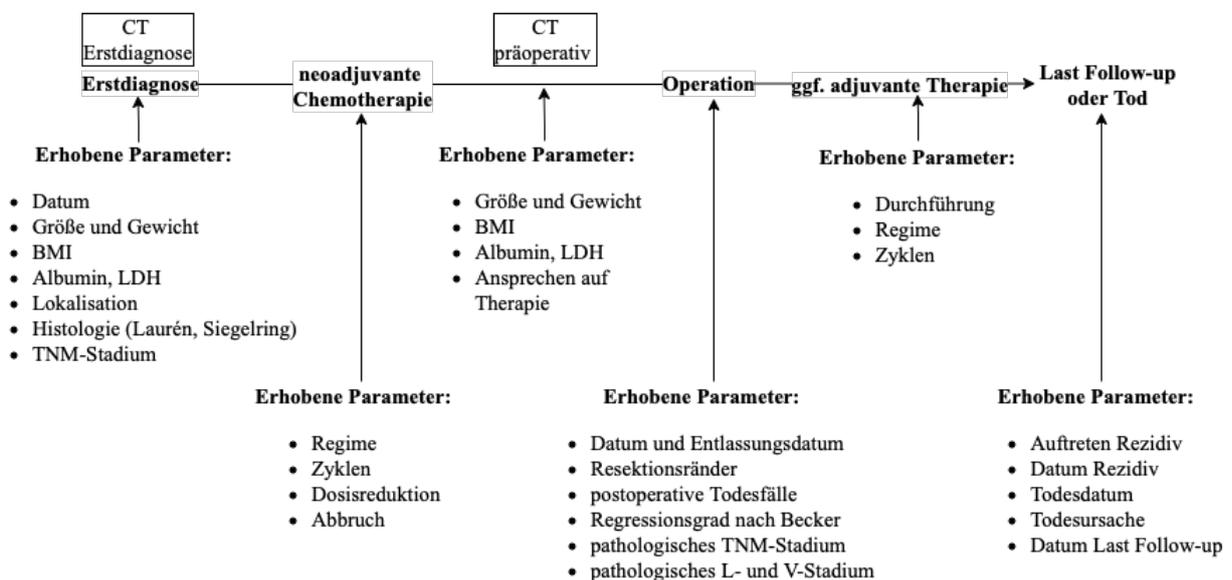
Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienkohorte



4.2. Erhobene Parameter

Abbildung 4 stellt die erhobenen Parameter im zeitlichen Verlauf zusammengefasst dar.

Abbildung 4: Erhobene Parameter nach Zeitpunkten



Als patientenspezifische Parameter wurden das Datum und Alter bei Erstdiagnose, das Geschlecht sowie Gewicht und Größe bei Erstdiagnose und präoperativ erfasst. Aus Gewicht und Größe wurde jeweils der Body-Mass-Index (BMI) berechnet und in unter- ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), normal- ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), übergewichtig ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) und adipös ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) eingeteilt¹¹¹. Auch wurden die Werte für Albumin (g/L) und Laktatdehydrogenase (LDH, U/L) bei Erstdiagnose und präoperativ erhoben. Ein Albumin unter 35g/L galt als erniedrigt, ein LDH über 250 U/L als erhöht.

Erhobene Parameter bezüglich der Erkrankung waren Lokalisation, Histologie nach Laurén (intestinal, diffus oder gemischt), das Vorhandensein einer siegelringzelligen Komponente und die Ausbreitung des Tumors im CT oder EUS bei Erstdiagnose (initiale TNM-Klassifikation).

Im Hinblick auf die Therapie wurden Informationen zu Regime, Zyklen, Abbruch oder Dosisreduktion der neoadjuvanten Chemotherapie erfasst. Auch das bildmorphologische Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie (Ansprechen, stabil, Progress) wurde festgehalten. Weiterhin wurden Informationen zu Operations- und Entlassungsdatum nach der Operation, Resektionsrändern (tumorfreie Resektionsränder R0 oder mikroskopischer Residualtumor R1) sowie Durchführung und Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie gesammelt.

Das Regressionsstadium nach Becker¹¹² (Tabelle 5), die pathologische TNM-Klassifikation sowie das pathologische V- und L-Stadium wurden ebenfalls erhoben (pathologische Stadien nach neoadjuvanter Chemotherapie durch Kürzel „yp“ gekennzeichnet). Die initiale und pathologische TNM-Klassifikation wurden aufgrund unterschiedlicher Klassifikationen für Magen- und Ösophaguskarzinome separat dargestellt. Das pathologische V- und L-Stadium wurde bei identischer Klassifikation zusammen betrachtet.

Die Kohorte wurde abhängig vom jeweiligen N-Stadium bei Erstdiagnose und in der pathologischen Untersuchung eingeteilt. Ein Befall im Sinne der N-Stadien 1 - 3 wurde als N+ / ypN+ und kein Befall im Sinne des N-Stadiums 0 als N0 / ypN0 zusammengefasst.

Tabelle 5: Regressionsstadien nach Becker¹¹²

Regressionsstadien nach Becker	
Regressionsgrad 1a	komplette histopathologische Remission ohne Nachweis vitaler Tumorzellen
Regressionsgrad 1b	Anteil vitaler Tumorzellen $< 10\%$
Regressionsgrad 2	Anteil vitaler Tumorzellen $< 50\%$
Regressionsgrad 3	Anteil vitaler Tumorzellen $> 50\%$

Zum Berechnen des Gesamtüberlebens (OS, engl. overall survival) und des krankheitsfreien Überlebens (DFS, engl. disease-free survival) wurden, sofern zutreffend, das Auftreten und der Zeitpunkt eines Rezidivs, das Todesdatum und die Todesursache ermittelt. Das Datum des letzten Follow-ups wurde für die gesamte Kohorte erfasst. Die genaue Definition der Endpunkte wird in Abschnitt 4.4. „Endpunkte und Analyse von Untergruppen“ ausgeführt.

In dem Zeitraum, in den die eingeschlossenen Fälle fielen, wurde die UICC-Klassifikation zweifach geändert. Da die Einstufung immer im Rahmen der jeweils gültigen Fassung erfolgte (6., 7. und 8. Fassung) und dadurch nicht einheitlich war, wurde das UICC Stadium nicht als Parameter für die Analyse erhoben. AEG I und II wurden bei der Betrachtung der TNM-Klassifikation gemäß der aktuell gültigen 8. Auflage zu den Ösophagus- und AEG zu den Magenkarzinomen gezählt.

Es wurden Daten verwendet, die bis zum 09.02.2022 (letztmögliches Follow-up) erhoben werden konnten.

4.3. Berechnung der Muskelmasse und des LSMI

Zur Beurteilung der Muskelmasse und Sarkopenie wurde der *lumbar skeletal muscle index* (LSMI, s. o.) in cm^2/m^2 als Parameter herangezogen. Er wurde vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie (Erstdiagnose, ED) und nach Abschluss (präoperativ, präop) berechnet. Weiterhin wurden die absolute und relative Entwicklung zwischen diesen beiden Zeitpunkten betrachtet und im Rahmen dieser Arbeit als $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}}$ definiert. Die Werte wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

$\text{LSMI}_{\text{ED}} = \text{Gesamtmuskelmasse CT}_{\text{ED}}$ (Höhe L3) in $\text{cm}^2 / \text{Körpergröße zum Quadrat}$ in m^2

$\text{LSMI}_{\text{präop}} = \text{Gesamtmuskelmasse CT}_{\text{präop}}$ (Höhe L3) in $\text{cm}^2 / \text{Körpergröße zum Quadrat}$ in m^2

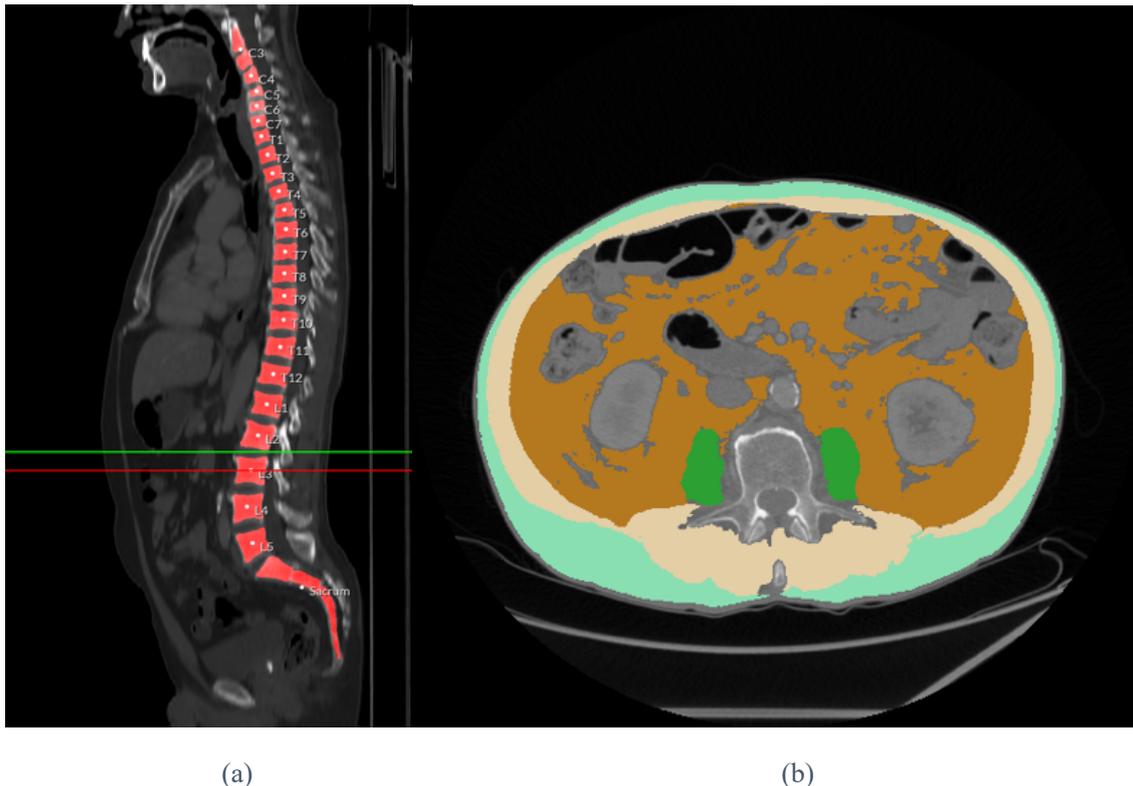
$\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}} = \text{LSMI}_{\text{präop}} - \text{LSMI}_{\text{ED}}$

Die Gesamtmuskelmasse setzte sich aus der Psoasmuskulatur (M. psoas), der abdominalen Muskulatur (Mm. transversus abdominis, obliquus internus, obliquus externus) und der autochtonen Rückenmuskulatur (Mm. quadratus lumborum, erector spinae) zusammen. Zur Bestimmung dieser wurden die computertomographischen Untersuchungen der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen in Kooperation mit der Klinik für Radiologie – Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum analysiert.

Die Analyse wurde anhand einer vollautomatisierten Software (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) durchgeführt, die mittels Techniken der künstlichen Intelligenz anhand

von 200 CTs trainiert und im Vergleich mit einer etablierten semi-automatisierten Software extern evaluiert wurde¹¹³. Alle Analysen wurden manuell überprüft und bei Unstimmigkeiten von einem Facharzt für Radiologie überarbeitet. Abbildung 5 zeigt die beispielhafte vollautomatische Höhenbestimmung des L3 und die Analyse der korrespondierenden CT-Schicht.

Abbildung 5: Vollautomatische Selektion der zu untersuchenden Höhe L3 (a) und vollautomatische Analyse der Gesamtmuskelmasse (b): autochthone Rückenmuskulatur + abdominale Muskulatur (beige) + Psoas (grün); weiterhin subkutanes (türkis) und viszerales Fettgewebe (braun)



Eine Sarkopenie lag vor, wenn der LSMI weniger als $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Männer) oder $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (Frauen) betrug. Diese Grenzwerte basierten auf einer Studie von Prado et al. an 2115 Patient*innen mit soliden respiratorischen oder gastrointestinalen Tumoren⁷² und wurden bereits in anderen Studien angewendet^{103-105, 107, 114, 115}. Eine positive $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}} > 0$ sprach für eine Zunahme, eine negative $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}} < 0$ für eine Abnahme des LSMI und somit der Skelettmuskelmasse während der neoadjuvanten Chemotherapie.

4.4. Endpunkte und Analyse von Untergruppen

Das OS entsprach der Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Todesdatum oder, falls dieses nicht vorhanden war, dem Last Follow-up. Als Ereignis galt der Todesfall.

Das DFS entsprach der Zeit zwischen der Operation und dem Auftreten eines Rezidivs oder bei Rezidivfreiheit dem Tod oder sonst dem Last Follow-up. Sowohl das Auftreten von

Rezidiven als auch sonstige Todesfälle wurden als Ereignis gewertet.

Die Liegedauer entsprach der Zeit zwischen der Operation und der Entlassung aus der stationären Behandlung. Das Ereignis war die Entlassung.

Für die Analysen des OS, DFS und der Liegedauer wurde der Einfluss folgender Parameter evaluiert:

- Sarkopenie bei Erstdiagnose
- Sarkopenie präoperativ
- $LSMI_{Entwicklung}$ unter neoadjuvanter Chemotherapie
- Entstehung Sarkopenie unter neoadjuvanter Chemotherapie (Abfall $LSMI$ auf unter $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer oder $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen⁷²)
- Rückgang Sarkopenie unter neoadjuvanter Therapie (Zunahme $LSMI$ auf über $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer oder $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen⁷²)

Die Analysen wurden an der gesamten Kohorte durchgeführt. Zusätzlich wurden die Analysen an folgenden Untergruppen durchgeführt:

- Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose
- Patient*innen ohne Sarkopenie bei Erstdiagnose
- Patient*innen mit N+ bei Erstdiagnose
- Patient*innen mit N0 bei Erstdiagnose
- Patient*innen mit N+ im pathologischen Staging (ypN+)
- Patient*innen mit N0 im pathologischen Staging (ypN0)

4.5. Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse wurde die 27. Version des Statistikprogramms IBM SPSS[®] Statistics (IBM Corp. Released 2020. IBM Statistics for Macintosh, Armonk, NY: IBM Corp) genutzt. Deskriptive Kennzahlen wie absolute und relative Häufigkeit (gerundet auf die erste Nachkommastelle), Median, Mittelwert, Minimum und Maximum sowie deskriptive Darstellungen wie Tabellen, Boxplots und Histogramme wurden in dieser Arbeit verwendet. Relative Häufigkeiten beziehen sich, sofern nicht anders beschrieben, auf die Fallzahl der jeweiligen Analyse.

Anhand von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der potenziellen Einflussfaktoren auf die $LSMI_{Entwicklung}$ bivariat ermittelt. Die stochastische Unabhängigkeit nominaler oder ordinaler Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft und die Effektstärke mittels Phi-

Koeffizient beurteilt. Bei Variablen ohne Normalverteilung wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet und die Effektstärke anhand des Pearson Korrelationskoeffizienten r bewertet. Die Effektstärken wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet und nach Cohen eingeordnet (0,1 = kleiner Effekt, 0,3 = mittlerer Effekt, 0,5 = großer Effekt)¹¹⁶.

Zur Bestimmung des OS, DFS und der Liegedauer wurde die Methode nach Kaplan-Meier herangezogen. Mittels Log-Rank-Methode wurden die Überlebensverteilungen getestet. Falls möglich wurden die Mediane nach Kaplan-Meier Schätzer verwendet. Sollte das kumulative Überleben über 50 % gelegen haben und folglich kein Median vorhanden gewesen sein, wurden die Mittelwerte herangezogen. Konfidenzintervalle (CI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet und bei nach Log-Rank statistisch signifikanten Ergebnissen oder bei nicht statistisch signifikanten Ergebnissen mit zu vermutender Tendenz angegeben. Auf eine Cox Regression wurde verzichtet, da keine proportionalen Hazardraten vorlagen und die Voraussetzungen somit verletzt waren.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit wurde keine hypothesenbasierte Fallzahlberechnung durchgeführt, sondern die Fallzahl von der Anzahl der vorliegenden Patientenakten abhängig gemacht. In der Interpretation der Ergebnisse wurde der explorative Charakter der Analysen berücksichtigt. Für alle statistischen Tests galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) als signifikant.

5. Ergebnisse

5.1. Charakteristika der Patient*innen

Es konnten 146 Patient*innen in die Analyse eingeschlossen werden. Davon waren 75,3 % männlich und 24,7 % weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 64,3 Jahre. Der jüngste Patient war 29,4 Jahre und die älteste Patientin 84,6 Jahre alt. Diagnostiziert wurden die Patient*innen in einem Zeitraum von zehn Jahren, zwischen Juli 2010 und September 2020. Tabelle 6 stellt die Charakteristika der Kohorte dar.

Tabelle 6: Charakteristika der Kohorte

Charakteristika	Median	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit ¹
BMI Erstdiagnose (n = 126)	25,76 kg/m ²		
< 18,5 kg/m ²		5	4 %
18,5 – 24,9 kg/m ²		46	36,5 %
25 – 29,9 kg/m ²		53	42,1 %
≥ 30 kg/m ²		22	17,5 %
BMI präoperativ (n = 146)	25,59 kg/m ²		
< 18,5 kg/m ²		5	3,4 %
18,5 – 24,9 kg/m ²		59	40,4 %
25 – 29,9 kg/m ²		57	39 %
≥ 30 kg/m ²		25	17,1 %
Albumin Erstdiagnose (n = 83)	41,5 g/L		
≥ 35 g/L		76	91,6 %
< 35g/L		7	8,4 %
Albumin präoperativ (n = 57)	39 g/L		
≥ 35 g/L		47	82,5 %
< 35 g/L		10	17,5 %
LDH Erstdiagnose (n = 100)	208,5		
≥ 250 U/L		21	21 %
< 250 U/L		79	79 %
LDH präoperativ (n = 80)	281,5		
≥ 250 U/L		53	66,3 %
< 250 U/L		27	33,8 %

¹ aufgrund der Rundung beträgt die Summe der relativen Häufigkeiten nicht immer 100 %

5.1.1. Histologie

Alle Patient*innen wiesen ein Adenokarzinom des Ösophagus, des ösophagogastralen Bereichs oder des Magens auf. Histologisch handelte es sich nach Laurén bei 21,9 % um einen intestinalen Typen, bei 14,4 % um einen diffusen Typen und bei 58,9 % stand diesbezüglich keine Information zur Verfügung. Bei einem knappen Viertel (24,7 %) war zumindest eine siegelringzellige Komponente vorhanden.

5.1.2. Lokalisation und Tumorstadium

Es befanden sich 13,7 % der Tumore im Ösophagus, 50,7 % als AEG im ösophagogastralen Übergang und 35,6 % im Magen. Tabelle 7 fasst die Lokalisation und T- und N-Stadien der Kohorte zusammen. Für die T- und N-Stadien wurden AEG I und II gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation nach UICC als Ösophagus- und AEG III als Magenkarzinome klassifiziert.

Bei den Adenokarzinomen des Ösophagus wiesen mit 62,2 % die meisten Patient*innen in der initialen Ausbreitungsdiagnostik ein T3-Stadium auf. In Bezug auf den Lymphknotenstatus lag mit einem Anteil von 28,9 % am häufigsten ein N2 Stadium vor.

Bei den Adenokarzinomen des Magens zeigten sich im initialen Staging am häufigsten ein T3- (37,5 %) und T4a-Stadium (30,4 %). Ein N0- oder N1-Stadium lag bei jeweils etwa einem Fünftel vor (21,4 %). Insgesamt wiesen in Bezug auf die gesamte Kohorte 73,3 % bei Erstdiagnose einen Befall der Lymphknoten N+ im Sinne der N-Stadien 1 - 3 auf.

Tabelle 7: Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose

Lokalisation (n = 146)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit¹
Ösophagus ohne AEG	20	13,7 %
Magen ohne AEG	52	35,6 %
AEG	74	50,7 %
T-Stadium Ösophagus (inkl. AEG I und II) (n = 90)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
T1	1	1,1 %
T2	16	17,8 %
T3	56	62,2 %
T4, nicht näher bezeichnet	8	8,9 %
T4a	3	3,3 %
unbekannt	6	6,7 %

N-Stadium Ösophagus (n = 90)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
N0	11	12,2 %
N1	23	25,6 %
N2	26	28,9 %
N3	6	6,7 %
N+	15	16,7 %
Unbekannt	9	10 %
T-Stadium Magen (inkl. AEG III) (n = 56)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
T1	2	3,6 %
T2	8	14,3 %
T3	21	37,5 %
T4, nicht näher bezeichnet	3	5,4 %
T4a	17	30,4 %
unbekannt	5	8,9 %
N-Stadium Magen (n = 56)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
N0	12	21,4 %
N1	12	21,4 %
N2	9	16,1 %
N3	5	8,9 %
N+	11	19,6 %
unbekannt	7	12,5 %
Lymphknotenstatus Erstdiagnose (n = 146)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
N0	23	15,8 %
N+	107	73,3 %
Unbekannt	16	11 %

¹aufgrund der Rundung beträgt die Summe der relativen Häufigkeiten nicht immer 100 %

5.1.3. Neoadjuvante Therapie und Ansprechen

Alle Patient*innen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei 80,8 % wurden vier Zyklen durchgeführt. In 62,3 % der Fälle und damit am häufigsten kam das Chemotherapieregime FLOT zur Anwendung. In 16,4 % der Fälle und damit am zweithäufigsten wurde nach dem FLO-Regime (5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin)

behandelt. Fast jede zehnte (9,6 %) Person enthielt in ihrem Therapieschema (im Rahmen klinischer Studien) eine oder mehrere Antikörper (Trastuzumab, Atezolizumab, Panitumumab, Pertuzumab). Es zeigten 73,3 % der Patient*innen nach der neoadjuvanten Therapie ein endosonographisches oder computertomographisches Ansprechen im Staging. Tabelle 8 gibt die Zyklen und Schemata der neoadjuvanten Chemotherapie sowie das Ansprechen wieder.

Tabelle 8: Zyklen und Schemata der neoadjuvanten Chemotherapie (n = 146)

Zyklen Chemotherapie neoadjuvant	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit¹
1	2	1,4 %
2	3	2,1 %
3	17	11,6 %
4	118	80,8 %
6	3	2,1 %
unbekannt	3	2,1 %
Regime Chemotherapie neoadjuvant	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
FLOT	91	62,3 %
FLO	24	16,4 %
FLOT/Atezolizumab	5	3,4 %
FLOT/Trastuzumab	5	3,4 %
ECX	4	2,7 %
ECF	4	2,7 %
EOX	3	2,1 %
ECX/Panitumumab	2	1,4 %
5-FU/Cisplatin	2	1,4 %
Andere ²	6	4,1 %
Ansprechen neoadjuvante Therapie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Ansprechen	107	73,3 %
Stabil	24	16,4 %
Progress	5	3,4 %
Unbekannt	10	6,8 %

¹ aufgrund der Rundung beträgt die Summe der relativen Häufigkeiten nicht immer 100 %; ² aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Chemotherapien, die zu 0,7 % vertreten waren (entspricht einer Person) unter „Andere“ subsummiert; Abkürzungen: FLOT = 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel, FLO = 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, ECX = Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin, ECF = Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil, EOX = Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin, 5-FU = 5-Fluorouracil

5.1.4. Resektionsränder, Regressionsstadium, pathologisches Staging

Alle Patient*innen wurden nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin operiert. In der pathologischen Befundung zeigten sich bei den Ösophaguskarzinomen mit 42,2 % und 58,9 % am häufigsten ein ypT3- bzw. ein ypN0-Stadium. Bei den Magenkarzinomen dominierten mit 46,4 % und 60,7 % ebenfalls die Stadien ypT3 bzw. ypN0. Bei 93,2 % der Patient*innen konnte der Tumor mit freien Resektionsrändern im Sinne eines R0-Stadiums entfernt werden. Bei 5,5 % ergab sich eine R1-Situation mit mikroskopischem Residualtumor. Ein Befall der Lymphgefäße und Venen ließ sich bei 15,8 % bzw. 2,7 % der Patient*innen feststellen (ypL1 bzw. ypV1). Bei einer Person (0,7 %) wurde in der pathologischen Untersuchung eine Metastase im Sinne eines M1-Stadiums nachgewiesen. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der pathologischen T- und N-Stadien getrennt nach Entitäten und die V- und L-Stadien sowie die Einteilung nach Lymphknotenstatus für beide Entitäten gemeinsam. Es wiesen in der pathologischen Untersuchung 59,6 % der Patient*innen einen Befall der Lymphknoten ypN+ im Sinne der N-Stadien 1-3 auf.

Tabelle 9: Pathologische T- und N-Stadien getrennt nach Ösophagus- und Magenkarzinom, V- und L- Stadium, Lymphknotenstatus

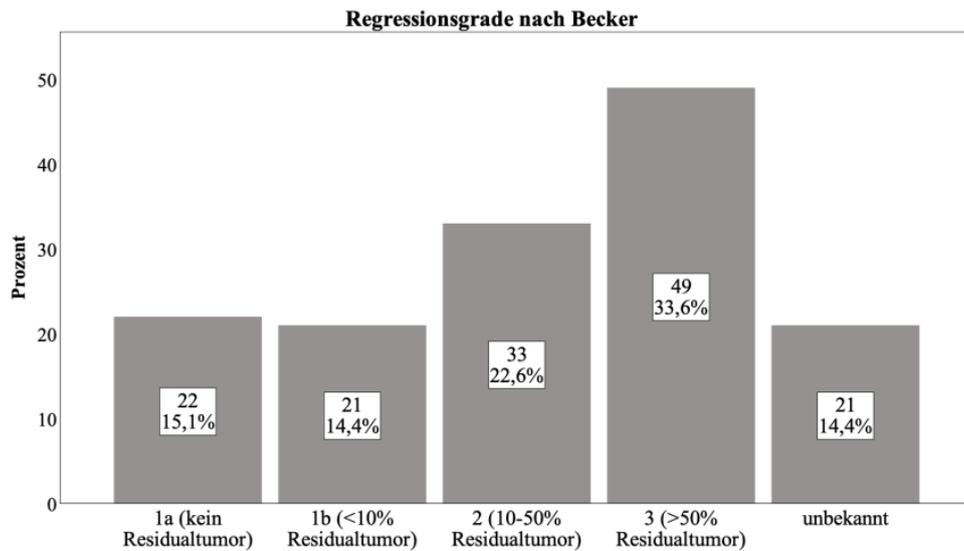
Pathologisches T-Stadium Ösophagus (n = 90)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit¹
ypT0	18	20 %
ypT1, nicht näher bezeichnet	1	1,1 %
ypT1a	4	4,4 %
ypT1b	14	15,6 %
ypT2	12	13,3 %
ypT3	38	42,2 %
ypT4a	2	2,2 %
ypT4b	1	1,1 %
Pathologisches N-Stadium Ösophagus (n = 90)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypN0	53	58,9 %
ypN1	14	15,6 %
ypN2	13	14,4 %
ypN3	10	11,1 %

Pathologisches T-Stadium Magen (n = 56)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypT0	4	7,1 %
ypT1a	6	10,7 %
ypT1b	8	14,3 %
ypT2	9	16,1 %
ypT3	26	46,4 %
ypT4a	2	3,6 %
ypT _{is} (in situ)	1	1,8 %
Pathologisches N-Stadium Magen (n = 56)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypN0	34	60,7 %
ypN1	11	19,6 %
ypN2	8	14,3 %
ypN3	3	5,4 %
Pathologisches L-Stadium (n = 146)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypL0	116	79,5 %
ypL1	23	15,8 %
Unbekannt	7	4,8 %
Pathologisches V-Stadium (n = 146)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypV0	135	92,5 %
ypV1	4	2,7 %
Unbekannt	7	4,8 %
Lymphknotenstatus Pathologie (n = 146)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
ypN0	87	59,6 %
ypN+	59	40,4 %

¹ aufgrund der Rundung beträgt die Summe der relativen Häufigkeiten nicht immer 100 %

Der Regressionsgrad nach Becker wurde bei den meisten Patient*innen (85,6 %) bestimmt. Bei einem Drittel (33,6 %) und somit am häufigsten zeigte sich ein Regressionsgrad 3 mit mehr als 50 % Residualtumor. Aus Abbildung 6 lässt sich die genaue Verteilung der Regressionsgrade nach Becker entnehmen.

Abbildung 6: absolute und relative Verteilung der Regressionsgrade nach Becker



5.1.5. Adjuvante Chemotherapie

Der Großteil der Patient*innen (61 %) erhielt mindestens einen Zyklus einer adjuvanten Chemotherapie. Etwa ein Viertel (24 %) der Patient*innen erhielt keine adjuvante Chemotherapie. Analog zur neoadjuvanten Therapie waren FLOT mit 36,3 % und FLO mit 8,9 % die häufigsten Behandlungsschemata. Alle Informationen zur adjuvanten Chemotherapie können der Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Zyklen und Schemata der adjuvanten Chemotherapie

Zyklen Chemotherapie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit ¹
1	3	2,1 %
2	15	10,3 %
3	11	7,5 %
4	50	34,2 %
5	1	0,7 %
Unbekannte Anzahl	9	6,2 %
Keine adjuvante Chemotherapie	35	24 %
Unbekannt, ob adjuvante Chemotherapie	22	15,1 %
Chemotherapieregime adjuvant	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
FLOT	53	36,3 %
FLO	13	8,9 %
FLOT/Atezolizumab	4	2,7 %
FLOT/Trastuzumab	3	2,1 %
ECX/Panitumumab	3	2,1 %
EOX	2	1,4 %
ECX	2	1,4 %
Keine adjuvante Chemotherapie	35	24 %
Unbekannt, ob adjuvante Chemotherapie	22	15,1 %
Andere ²	9	6,2 %

¹ aufgrund der Rundung beträgt die Summe der relativen Häufigkeiten nicht immer 100 %; ² aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Chemotherapien, die zu 0,7 % vertreten waren (entspricht einer Person) unter „Andere“ subsummiert; Abkürzungen: FLOT = 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel, FLO = 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, ECX = Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin, ECF = Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil, EOX = Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin

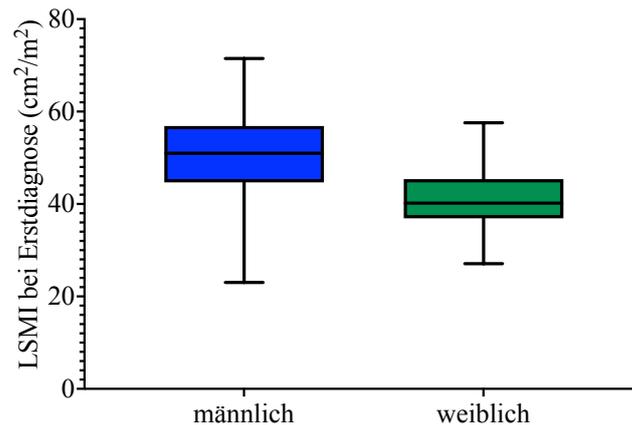
5.2. LSMI und Sarkopenie

Der LSMI wurde wie in der Methodik dargelegt berechnet und darauf basierend das Vorliegen einer Sarkopenie bei Erstdiagnose und präoperativ untersucht. Auch die LSMI_{Entwicklung} wurde analysiert.

5.2.1. LSMI und Sarkopenie bei Erstdiagnose

Der mediane LSMI bei Erstdiagnose war wie zu erwarten bei Männern höher als bei Frauen (Median 50,98 vs. 40,19 cm^2/m^2), wobei Männer eine deutlich größere Spannweite aufwiesen. Abbildung 7 stellt den LSMI bei Erstdiagnose nach Geschlechtern dar. In der gesamten Kohorte hatten bei Erstdiagnose etwa die Hälfte (53,4 %) eine Sarkopenie.

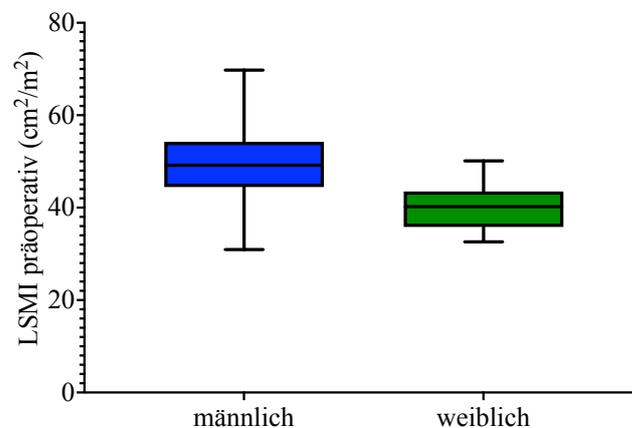
Abbildung 7: Einfache Boxplots LSMI bei Erstdiagnose nach Geschlechtern



5.2.2. LSMI und Sarkopenie präoperativ

Auch präoperativ zeigte sich ein höherer medianer LSMI bei Männern als bei Frauen (Median 49,17 vs. 40,22 cm^2/m^2). Abbildung 8 stellt den präoperativen LSMI nach Geschlechtern dar. Bei insgesamt 61,6 % der Kohorte lag nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie eine Sarkopenie vor.

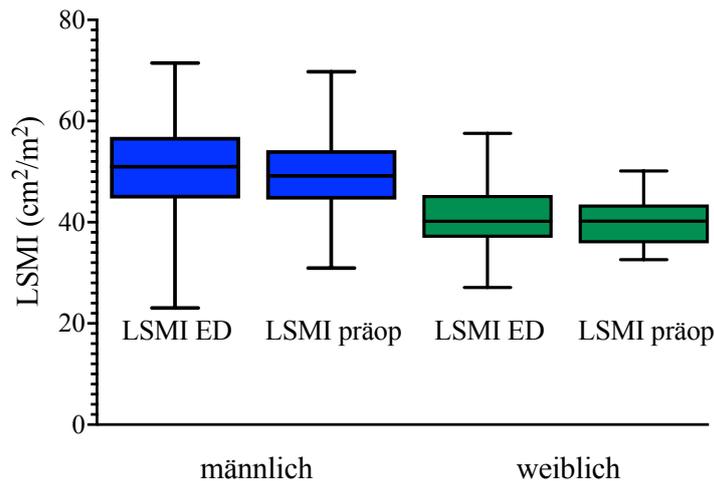
Abbildung 8: Einfache Boxplots LSMI präoperativ nach Geschlechtern



5.2.3. LSMI_{Entwicklung} und Sarkopenie unter neoadjuvanter Therapie

Wie in Abbildung 9 dargestellt nahm der LSMI unter neoadjuvanter Therapie ab. Die mediane Differenz aller Patient*innen betrug $-1,44 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bzw. $-2,79 \%$ vom LSMI bei Erstdiagnose. Der maximale Verlust betrug $-14,47 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bzw. $-23,92 \%$, die maximale Zunahme wiederum $+11,16 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bzw. $+48,44 \%$.

Abbildung 9: Einfache Boxplots LSMI bei Erstdiagnose und präoperativ nach Geschlechtern



Insgesamt verzeichneten 61 % der Kohorte eine Abnahme und 39 % eine Zunahme des LSMI unter der neoadjuvanten Therapie. Beurteilt nach den Referenzwerten einer Sarkopenie entwickelten 12,3 % der Patient*innen, die vor Therapiebeginn nicht sarkopen waren, eine Sarkopenie unter der neoadjuvanten Therapie (Sarkopenie Entwicklung). Bei 4,1 % nahm die Muskelmasse unter der neoadjuvanten Therapie in einem solchen Maße zu, dass die zu Beginn der Therapie existierende Sarkopenie bei Abschluss nicht mehr vorlag (Sarkopenie Rückgang).

5.3. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und Liegedauer

Die Nachverfolgung, die Zeit zwischen Operation und dem Last Follow-up, betrug im Median 24,68 Monate. Die kürzeste Dauer waren 0,33 Monate, die längste 110,13 Monate.

Abbildung 10 zeigt das Gesamtüberleben der gesamten Kohorte. Nach einem Jahr lebten noch 92,3 %, nach fünf Jahren waren es 74,3 % der Patient*innen. Führende Todesursachen waren ein Rezidiv der Tumorerkrankung mit Progress (17,8 % der Kohorte), gefolgt von

postoperativer Mortalität (2,1 %). Bei zwei Personen war die Ursache unbekannt (1,4 %) und eine Person verstarb durch Suizid (0,7 %).

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben

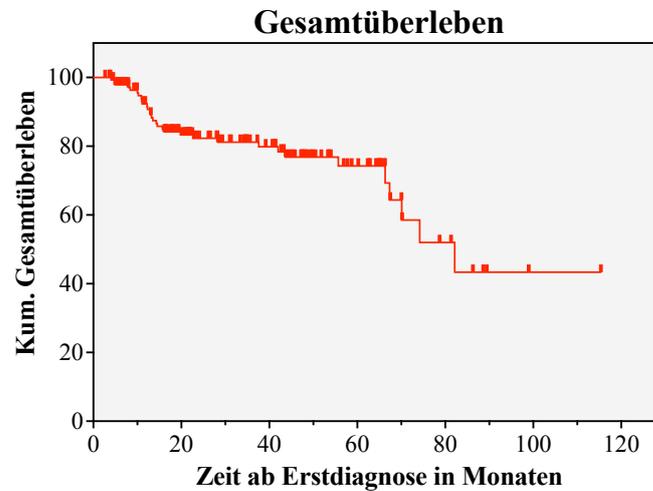


Tabelle 11 gibt weitere Auskunft über Minimum, Maximum, Mittelwert und Median nach Kaplan-Meier sowie Events der untersuchten Endpunkte.

Tabelle 11: Median, Mittelwerte, Minimum, Maximum und Events von OS, DFS und Liegedauer

	OS	DFS	Liegedauer
Median	82,13 Monate 95 % CI [64,22 – 10,05]	59,03 Monate 95 % CI [35,88 – 82,19]	13 Tage 95 % CI [12,14 – 13,86]
Mittelwert	78,37 Monate 95 % CI [67,25 – 89,50]	60,40 Monate 95 % CI [50,36 – 70,45]	19 Tage 95 % CI [14,97 – 23,04]
Minimum	2,67 Monate	0,33 Monate	6 Tage
Maximum	115,37 Monate	110,13 Monate	238 Tage
Events	32 Todesfälle (21,9 %)	48 Rezidive (32,9 %)	3 postoperative Todesfälle (2,1 %)

Wie in der Methodik ausführlich beschrieben, wurde nachfolgend der Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose, einer Sarkopenie präoperativ, der LSMI_{Entwicklung} und der Entwicklung oder des Rückgangs einer Sarkopenie unter der neoadjuvanten Chemotherapie auf OS, DFS und Liegedauer analysiert.

Aufgrund der geringen Fallzahlen, die sich im Rahmen der Analyse ergaben, wurde darauf verzichtet, den Zusammenhang zwischen der Entwicklung (n = 18) oder dem Rückgang (n = 6) einer Sarkopenie und der OS, DFS und Liegedauer zu untersuchen. Dies meint eine

Veränderung des LSMI in einem solchen Maße, dass nach den Grenzwerten von Prado et al. ($< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ oder $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) eine Sarkopenie unter neoadjuvanter Chemotherapie entwickelt wurde oder sich zurückbildete. Davon unberührt wurde die $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}}$ als Parameter für den grenzwertunabhängigen Verlust an Skelettmuskelmasse evaluiert.

Weiterhin sollten Analysen an Untergruppen durchgeführt werden. Dies waren Patient*innen mit oder ohne Sarkopenie bei Erstdiagnose, mit N+ oder N0 bei Erstdiagnose oder mit ypN+ oder ypN0 im pathologischen Staging.

Im Rahmen der Analyse ergab sich, dass der Großteil der Kohorte bei Erstdiagnose einen N+ Lymphknotenstatus ($n = 107$) aufwies. Da dies einen substantziellen Teil der Gesamtkohorte mit 146 Patient*innen darstellte und die Fallzahl an Menschen mit N0 bei Erstdiagnose entsprechend gering war ($n = 23$), wurde davon abgesehen, eine Gruppenanalyse an Menschen mit N+ oder N0 Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose durchzuführen. Die Gruppenanalyse anhand des pathologischen Lymphknotenstatus konnte aufgrund ausgewogenerer Fallzahlen durchgeführt werden ($\text{ypN0} = 87$ und $\text{ypN+} = 59$).

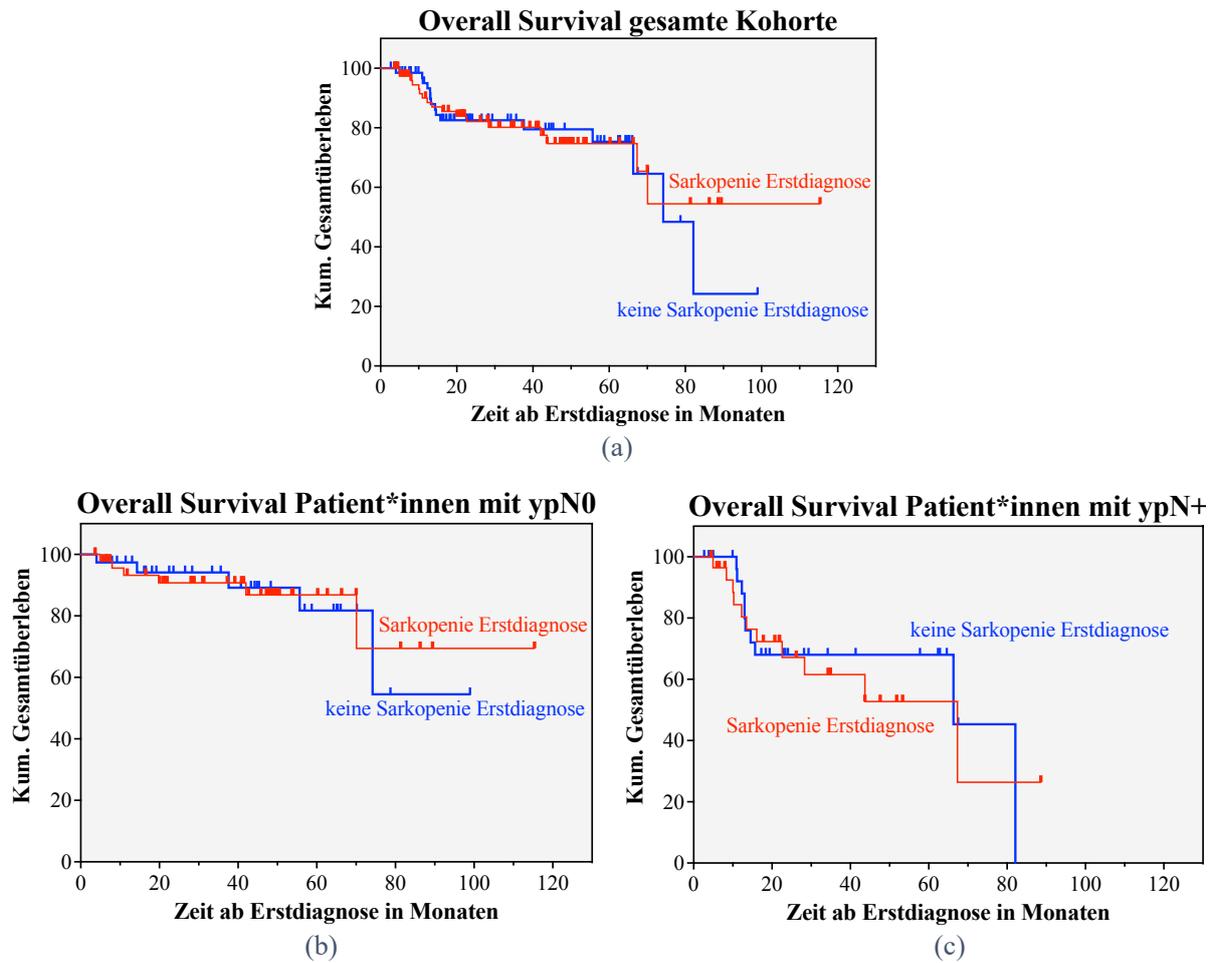
Zusammenfassend wurden Sarkopenie bei Erstdiagnose, präoperativ und die $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}}$ an der gesamten Kohorte und Menschen mit ypN0 und ypN+ untersucht. Bei Menschen mit und ohne Sarkopenie bei Erstdiagnose wurde nur die $\text{LSMI}_{\text{Entwicklung}}$ als Parameter untersucht.

5.4. Sarkopenie bei Erstdiagnose

5.4.1. Gesamtüberleben

In der statistischen Analyse ließ sich kein signifikanter Nachteil auf das Gesamtüberleben für Patient*innen feststellen, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Sarkopenie vorlag ($p = 0,921$) (Abbildung 11a). Dies zeigte sich auch bei Patient*innen mit ypN0 ($n = 87$) und ypN+ ($n = 59$) mit $p = 0,946$ bzw. $p = 0,744$ (Abbildung 11b und c).

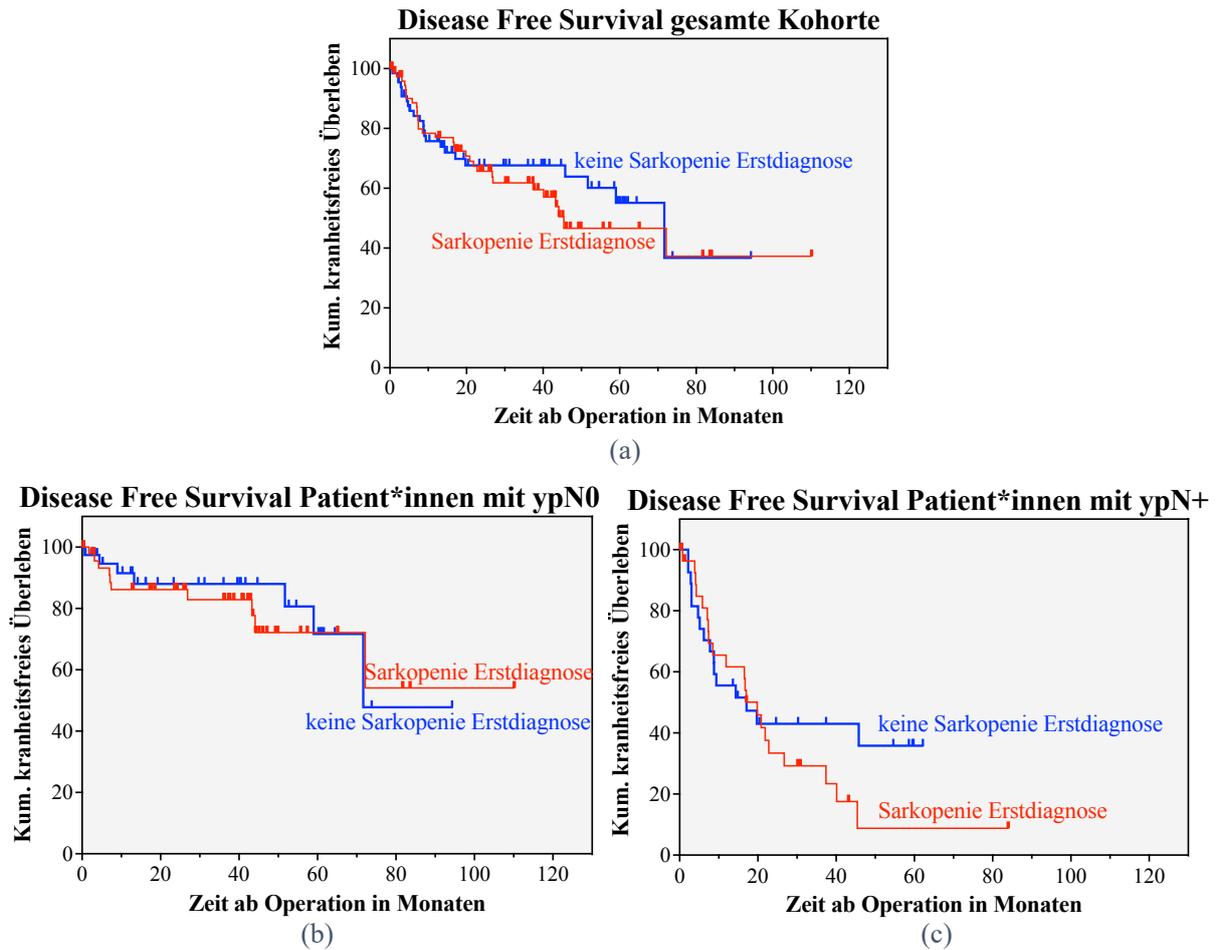
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven OS: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



5.4.2. Krankheitsfreies Überleben

In der gesamten Kohorte hatten Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose kein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben ($p = 0,552$) (Abbildung 12a). Dies galt auch für Patient*innen mit ypN0 ($p = 0,662$) und ypN+ ($p = 0,353$) (Abbildung 12b und c).

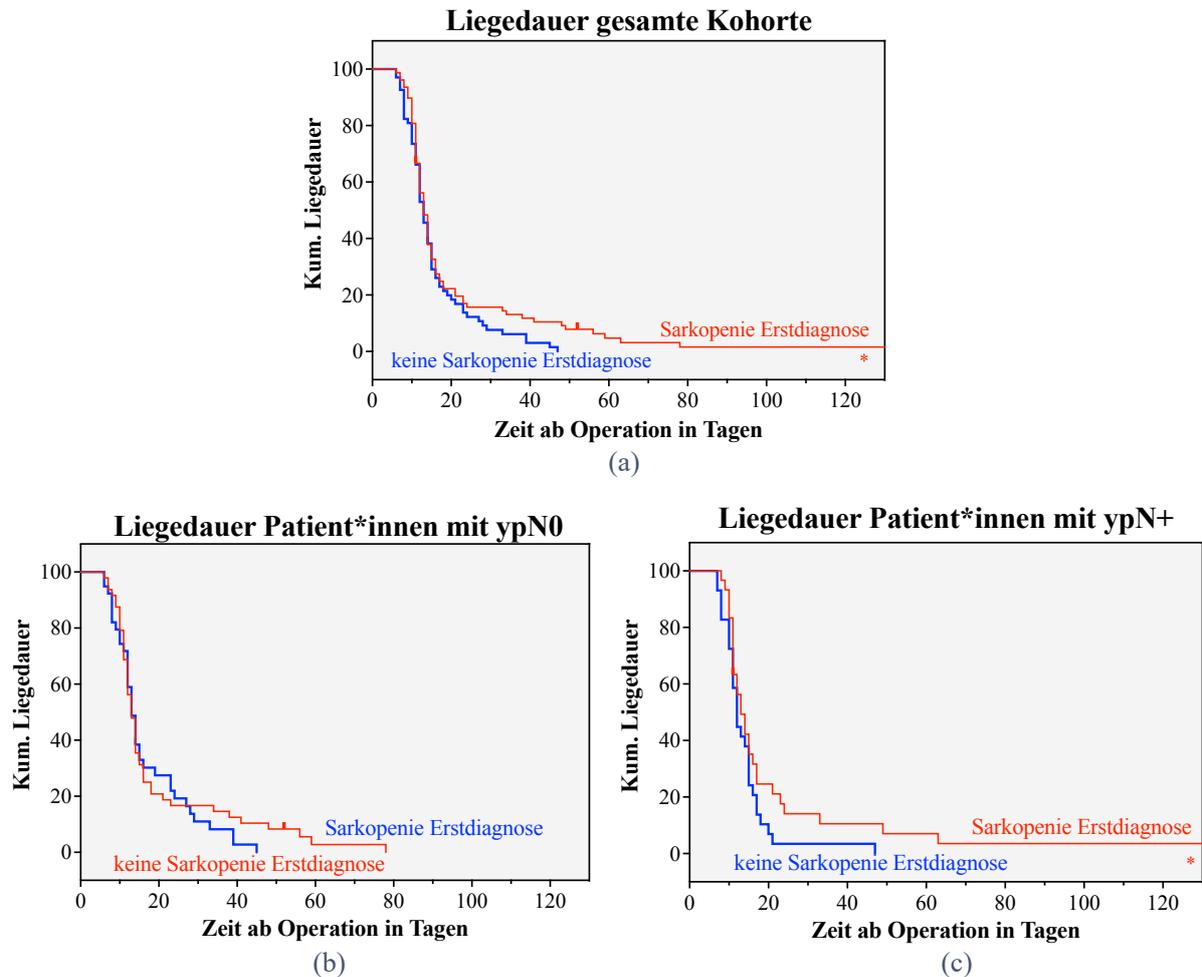
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven DFS: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



5.4.3. Liegedauer

In der gesamten Kohorte zeigte sich eine Sarkopenie bei Erstdiagnose nicht als statistisch signifikante Größe in Hinblick auf die Liegedauer ($p = 0,147$) (Abbildung 13a). Dies traf auch auf Patient*innen mit ypN0 und ypN+ zu ($p = 0,529$ bzw. $p = 0,101$) (Abbildung 13b und c).

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



*zur besseren Visualisierung wird ein Datenpunkt außerhalb der Achsenlimits nicht dargestellt

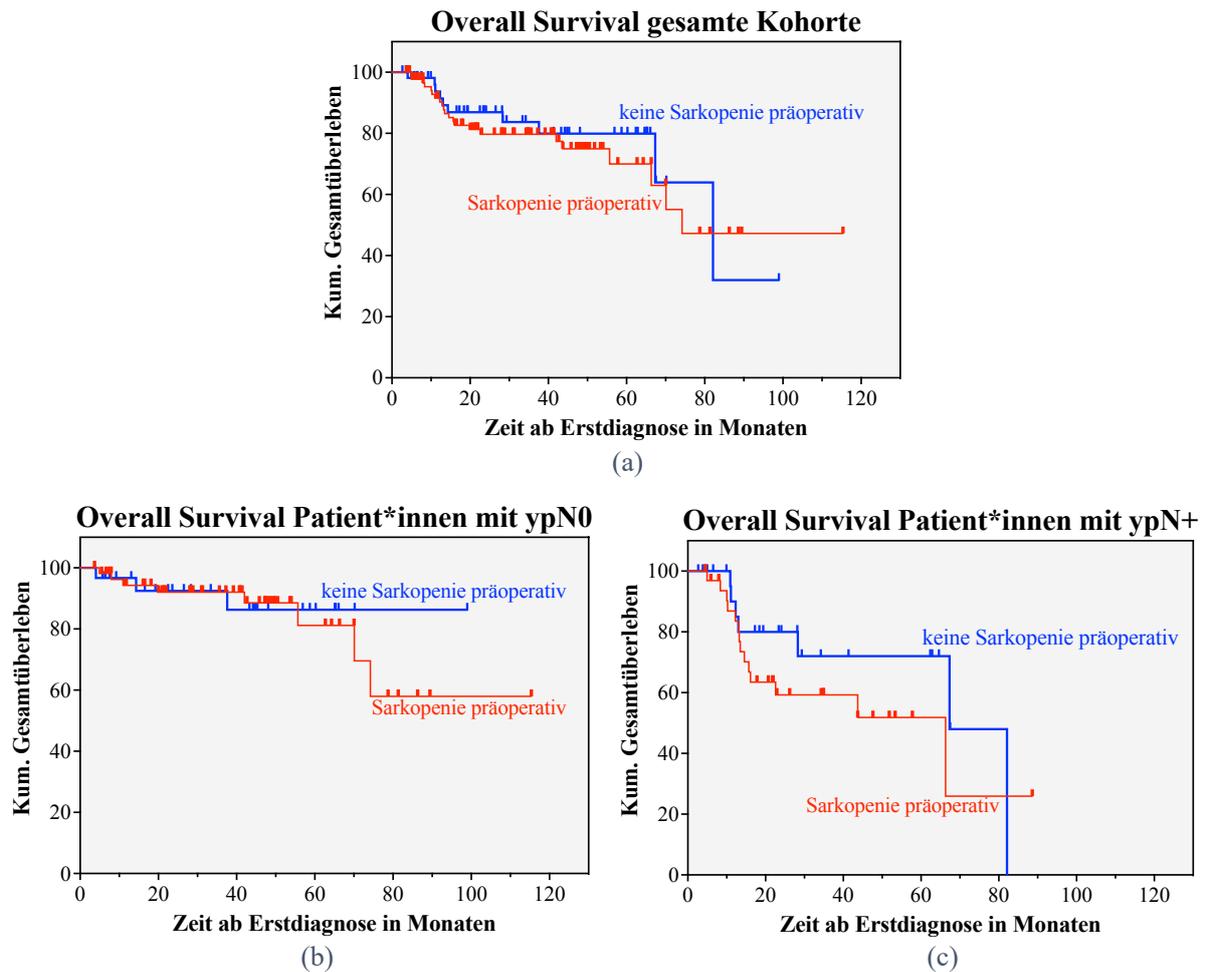
Zusammenfassend zeigte eine Sarkopenie bei Erstdiagnose keine statistisch signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben, krankheitsfreien Überleben oder zur Liegedauer.

5.5. Sarkopenie präoperativ

5.5.1. Gesamtüberleben

Patient*innen, die präoperativ eine Sarkopenie aufwiesen, hatten kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Patient*innen ohne Sarkopenie ($p = 0,565$) (Abbildung 14a). Dies galt auch für Menschen mit ypN0 und ypN+ ($p = 0,749$ bzw. $p = 0,270$). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 14b und c dargestellt.

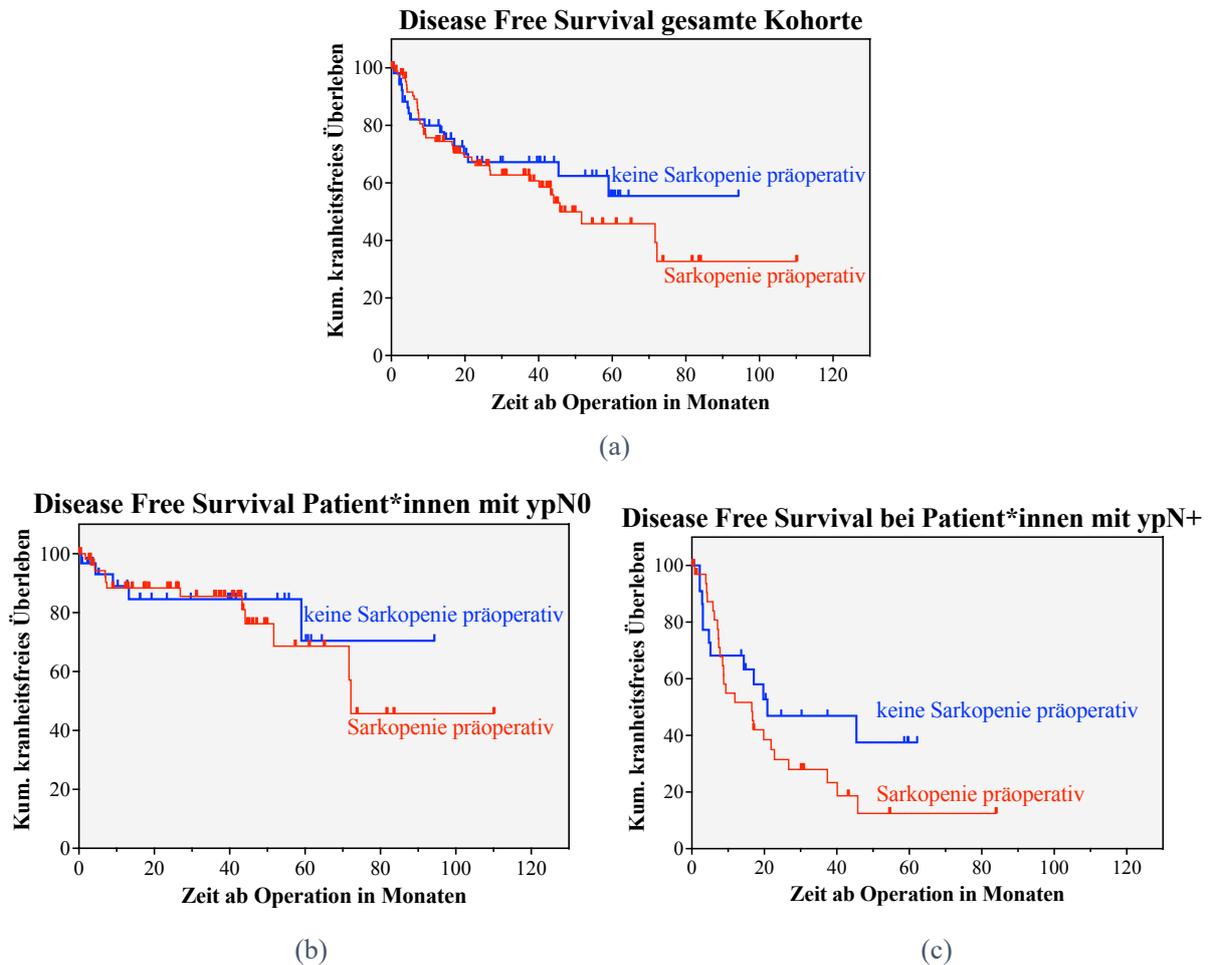
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven OS: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



5.5.2. Krankheitsfreies Überleben

Wie in Abbildung 15a veranschaulicht, ging eine präoperative Sarkopenie nach neoadjuvanter Chemotherapie ebenfalls nicht mit einem signifikant schlechteren krankheitsfreien Überleben einher ($p = 0,461$). Bei Patient*innen mit ypN0 und ypN+ waren die Ergebnisse ähnlich ($p = 0,730$ bzw. $p = 0,185$) (Abbildung 15b und c).

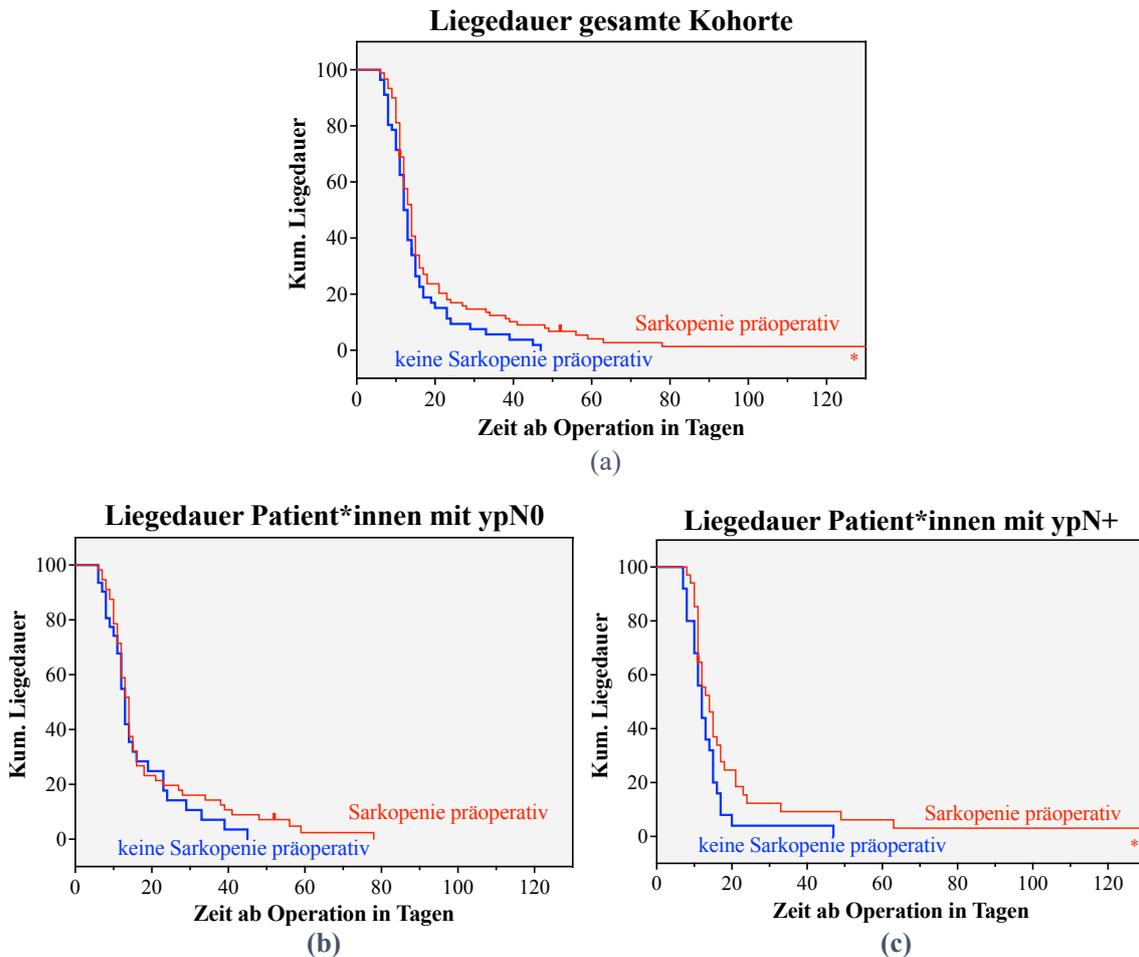
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven DFS: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



5.5.3. Liegedauer

Das Vorhandensein einer präoperativen Sarkopenie korrelierte ebenfalls nicht signifikant mit der Liegedauer in der gesamten Kohorte ($p = 0,058$). Die Daten ließen jedoch einen Trend vermuten (Abbildung 16a). Die mediane ohne präoperative Sarkopenie betrug 12,5 Tage (95 % CI [10,87 – 13,13]) ohne präoperative Sarkopenie und 14 Tage (95 % CI [12,80 – 15,21]) mit präoperativer Sarkopenie. Bei Patient*innen mit ypN0 zeigte sich kein Zusammenhang zwischen präoperativer Sarkopenie und Liegedauer ($p = 0,335$) (Abbildung 16b). Bei Patient*innen mit ypN+ bestand nach der Log-Rank-Methode ($p = 0,045$) eine signifikante Korrelation mit einer medianen Liegedauer von 12 Tagen (95 % CI [10,37 – 13,62]) ohne präoperative Sarkopenie und 14 Tagen (95 % CI [11,24 – 16,75]) mit präoperativer Sarkopenie (Abbildung 16c).

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: Sarkopenie präoperativ bei gesamter Kohorte (a), Patient*innen mit ypN0 (b) und ypN+ (c)



*zur besseren Visualisierung wird ein Datenpunkt außerhalb der Achsenlimits nicht dargestellt

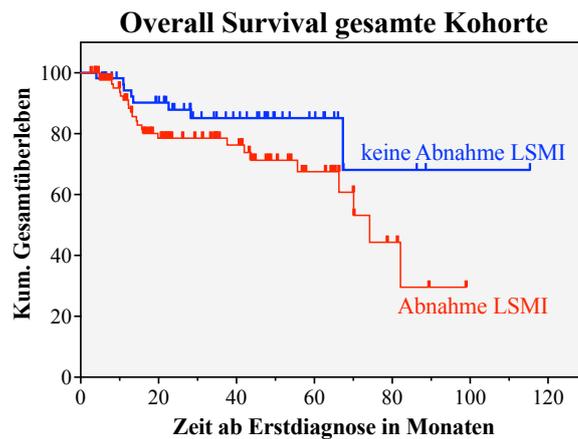
Zusammenfassend zeigte eine präoperative Sarkopenie keine statistisch signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben. In Bezug auf die Liegedauer zeigte sich in der gesamten Kohorte ein Trend zu einer längeren Liegedauer bei präoperativ sarkopenen Patient*innen, bei Patient*innen mit ypN+ war eine statistisch signifikante Korrelation vorhanden.

5.6. LSMI_{Entwicklung}

5.6.1. Gesamtüberleben

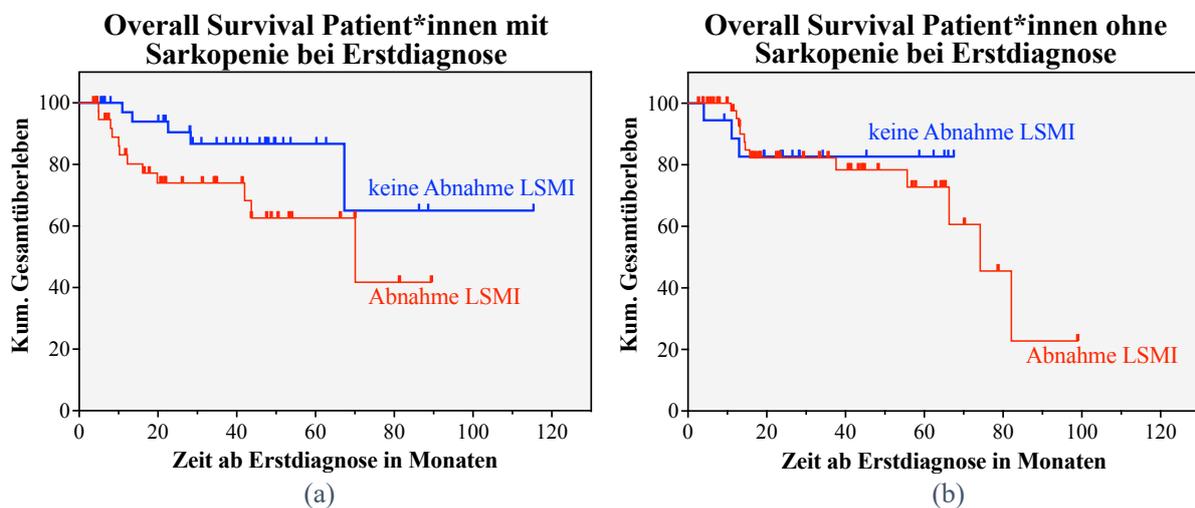
Obgleich keine statistische Signifikanz vorlag ($p = 0,068$), ließen die Daten vermuten, dass Patient*innen mit einer Abnahme des LSMI ein schlechteres Gesamtüberleben hatten (Abbildung 17). Das durchschnittliche Gesamtüberleben (Median nicht erreicht) bei Menschen ohne Abnahme des LSMI betrug 92,39 Monate (95 % CI [75,35 – 109,42]) vs. 65,39 Monate bei Menschen mit Abnahme des LSMI (95 % CI [55,58 – 75,21]).

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven: OS LSMI_{Entwicklung} bei gesamter Kohorte



Noch deutlicher zu sehen war dies bei Patient*innen, die bereits vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie sarkopen waren ($n = 78$). Verzeichneten diese eine Abnahme des LSMI unter der Therapie, so zeigte sich ein schlechteres Gesamtüberleben (Abbildung 18a). Dies war mit $p = 0,047$ statistisch signifikant. Patient*innen, die bei Erstdiagnose nicht sarkopen waren ($n = 68$) und eine Abnahme des LSMI verzeichneten, zeigten kein schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0,767$) (Abbildung 18b).

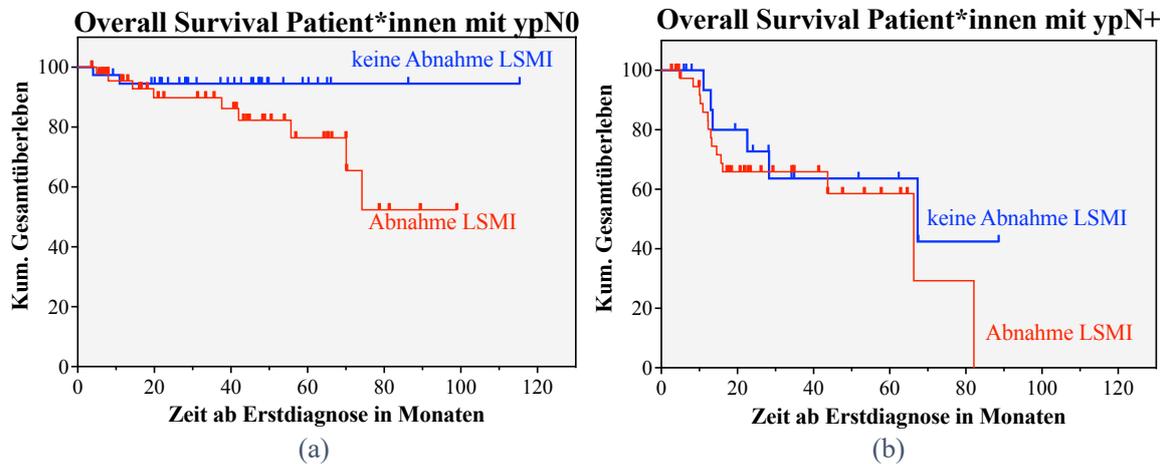
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven OS: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose



Ogleich keine statistische Signifikanz vorlag ($p = 0,114$), deutete sich ein besseres Gesamtüberleben an für Menschen mit ypN0 Lymphknotenstatus, deren LSMI nicht unter neoadjuvanter Therapie abnahm (Abbildung 19a). Das durchschnittliche Überleben (Median nicht erreicht) betrug 109,45 Monate (95 % CI [101,47 – 117,43]) in der Gruppe ohne Abnahme im Vergleich zu 76,75 Monaten (95 % CI [64,94 – 88,56]) in der Gruppe mit

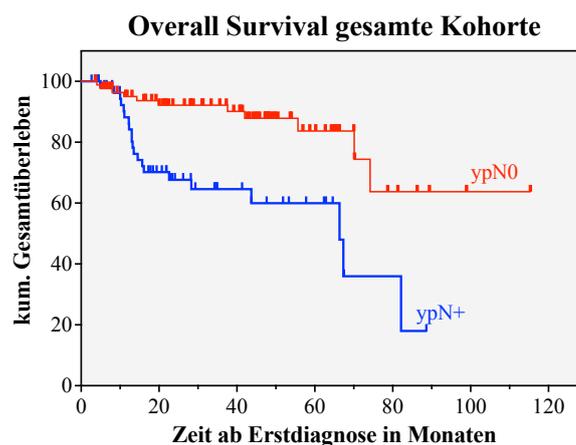
Abnahme des LSMI. Bei Menschen mit ypN+ Lymphknotenstatus (n = 59) zeigte sich kein schlechteres Gesamtüberleben für Menschen mit Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie (p = 0,398) (Abbildung 19b).

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven OS: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b)



Wie in Abbildung 20 dargestellt, zeigte sich nebenbefundlich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pathologischen Lymphknotenstatus (p = 0,000). Bei Menschen ohne Befall der Lymphknoten im pathologischen Staging (ypN0) betrug das mittlere (Median nicht erreicht) Gesamtüberleben 92,84 Monate (95 % CI [79,93 - 105,76]) vs. 53,78 Monate (95 % CI [43,53 - 64,03]) bei Menschen mit Befall der Lymphknoten (ypN+).

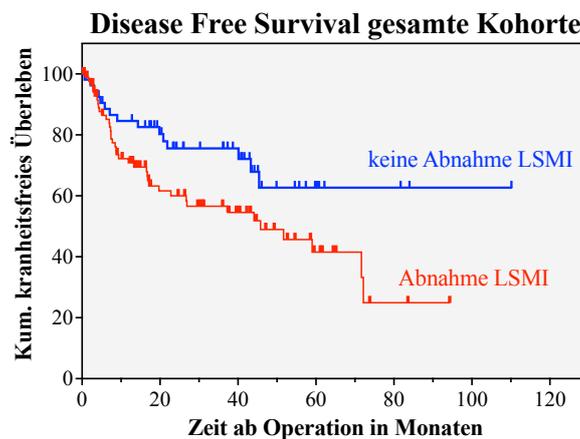
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve OS abhängig vom pathologischen Lymphknotenstatus



5.6.2. Krankheitsfreies Überleben

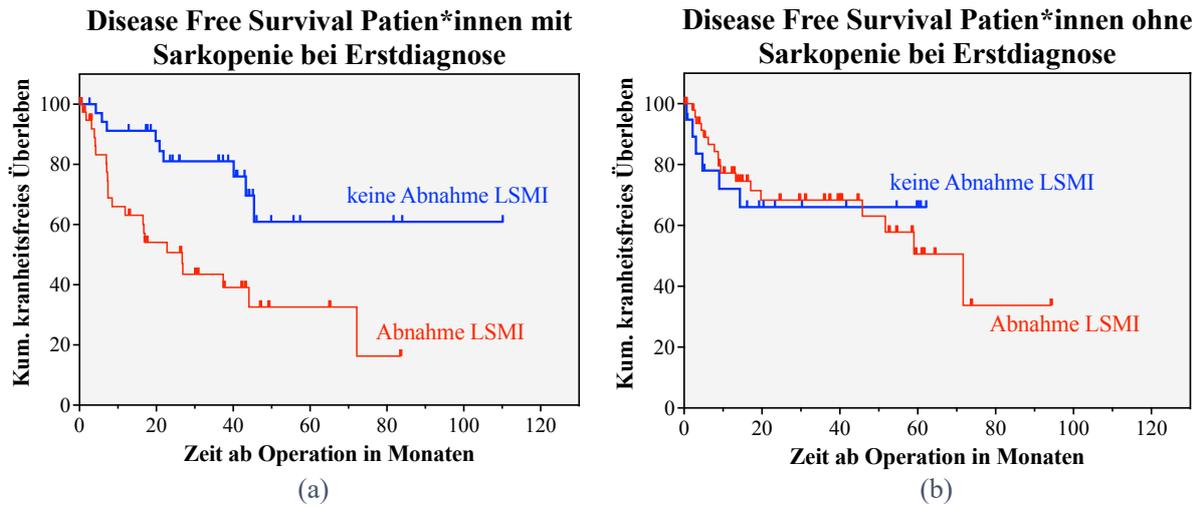
Wie in Abbildung 21 veranschaulicht, ging eine Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie mit einem signifikant schlechteren krankheitsfreien Überleben bei der gesamten Kohorte einher ($p = 0,028$). Im Durchschnitt (Median nicht erreicht) hatten Patient*innen ohne Abnahme des LSMI ein krankheitsfreies Überleben von 77,06 Monaten (95 % CI [63,03 – 91,09]) vs. 47,40 Monaten (95 % CI [37,92 – 56,89]) bei Patient*innen mit Abnahme des LSMI.

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven DFS: LSMI_{Entwicklung} bei gesamter Kohorte



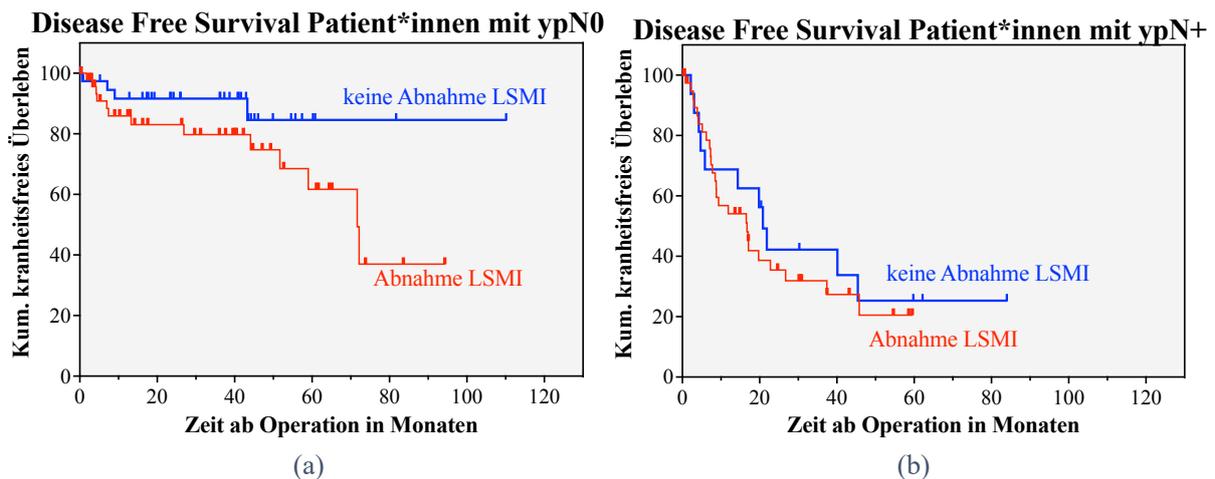
Auch bei Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose ($n = 78$) zeigte sich, dass eine Abnahme des LSMI statistisch signifikant mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben einherging ($p = 0,001$) (Abbildung 22a). Die durchschnittliche krankheitsfreie Überlebenszeit bei Menschen ohne Abnahme des LSMI war mit 78,46 Monaten (95 % CI [61 – 95,3]) mehr als doppelt so lang wie die 36,25 Monate (95 % CI [24,91 – 47,58]) bei Menschen mit Abnahme des LSMI. Bei Menschen, die zu Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie keine Sarkopenie aufwiesen ($n = 68$), zeigte die Abnahme des LSMI wiederum keine Korrelation zum krankheitsfreien Überleben ($p = 0,961$) (Abbildung 22b).

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven DFS: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose



Bei Patient*innen mit ypN0 (n = 87) zeigte sich die Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie als deutlicher Trend für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben (Abbildung 23a), aber im Vergleich zur Gesamtkohorte nicht als statistisch signifikant (p = 0,104). Das durchschnittliche krankheitsfreie Überleben (Median nicht erreicht) betrug ohne Abnahme des LSMI 96,69 Monate (95 % CI [84,05 - 109,33]) und mit Abnahme des LSMI 64,03 Monate (95 % CI [51,95 - 76,11]). Bei Menschen mit ypN+ hatte die Abnahme des LSMI keinen Zusammenhang zum krankheitsfreien Überleben (p = 0,543) (Abbildung 23b).

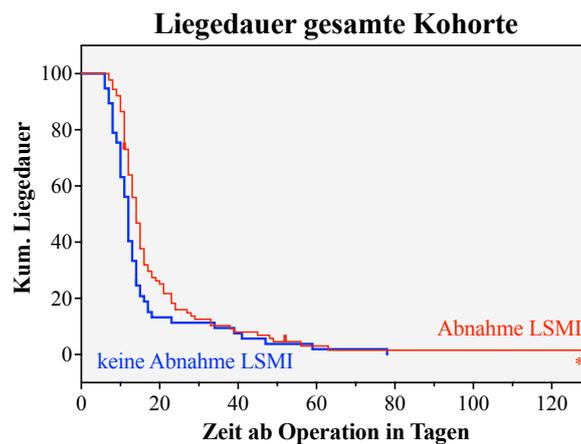
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven DFS: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b)



5.6.3. Liegedauer

Die Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Chemotherapie war für die gesamte Kohorte ein statistisch signifikanter Parameter in Hinblick auf die Liegedauer ($p = 0,026$). Abbildung 24 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Die mediane Liegedauer betrug 12 Tage (95 % CI [11,19 – 12,81]) ohne Abnahme des LSMI und 14 Tage (95 % CI [12,86 – 15,14]) mit Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Chemotherapie.

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve Liegedauer: LSMI_{Entwicklung} bei gesamter Kohorte

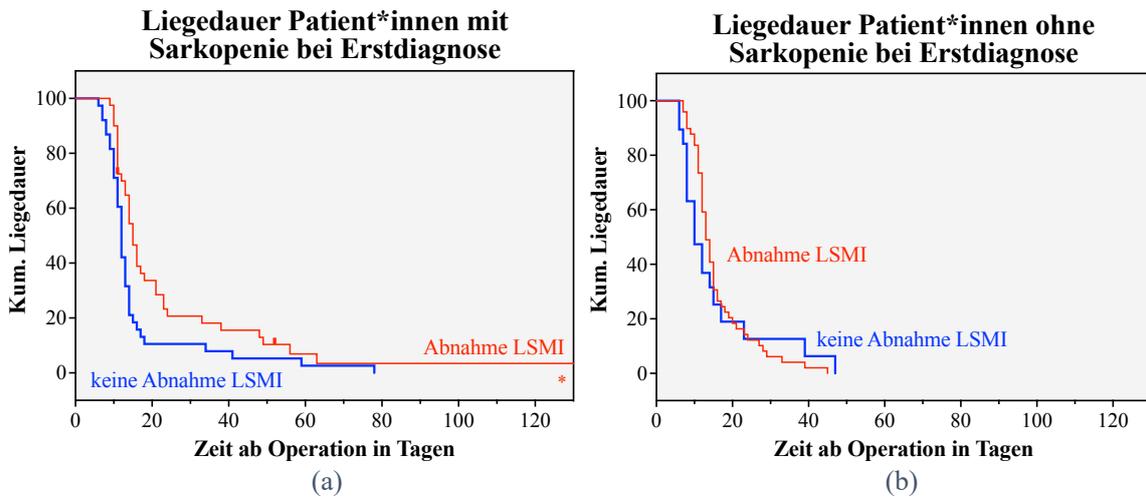


*zur besseren Visualisierung wird ein Datenpunkt außerhalb der Achsenlimits nicht dargestellt

Bei Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose zeigte sich eine Abnahme des LSMI ebenfalls als statistisch signifikanter Parameter für die Liegedauer ($p = 0,013$) (Abbildung 25a). Die mediane Liegedauer betrug 12 Tage (95 % CI [11,15 – 12,85]) ohne Abnahme und 15 Tage (95 % CI [13,19 – 16,81]) mit Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie.

Bei Patient*innen ohne Sarkopenie bei Erstdiagnose zeigte sich die Abnahme des LSMI nicht als statistisch signifikant ($p = 0,697$) (Abbildung 25b).

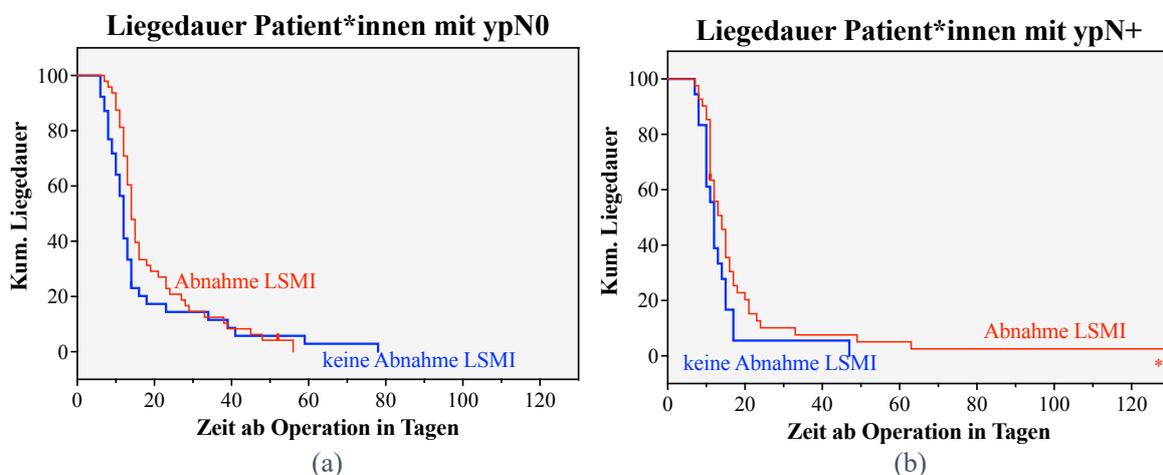
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit Sarkopenie (a) und ohne Sarkopenie (b) bei Erstdiagnose



*zur besseren Visualisierung wird ein Datenpunkt außerhalb der Achsenlimits nicht dargestellt

Wie in Abbildung 26a und b dargestellt, war bei Patient*innen mit ypN0 und ypN+ die Abnahme des LSMI kein statistisch signifikanter Parameter für die Liegedauer ($p = 0,133$ bzw. $p = 0,085$).

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven Liegedauer: LSMI_{Entwicklung} bei Patient*innen mit ypN0 (a) und ypN+ (b)



*zur besseren Visualisierung wird ein Datenpunkt außerhalb der Achsenlimits nicht dargestellt

Zusammenfassend zeigte die LSMI_{Entwicklung} (Abnahme LSMI) einen Trend in Bezug auf ein schlechteres Gesamtüberleben der gesamten Kohorte und ein statistisch signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patient*innen, die bei Erstdiagnose sarkopen waren. Es konnte weiterhin eine statistisch signifikante Korrelation zu einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und einer längeren Liegedauer festgestellt werden.

5.7. Einflussfaktoren auf Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Chemotherapie

Es wurden verschiedene Parameter auf ihren Zusammenhang mit der LSMI_{Entwicklung} (Abnahme LSMI) untersucht. In der Analyse der möglichen Einflüsse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Abnahme des LSMI und dem medianen Alter sowie einer Sarkopenie bei Erstdiagnose. Der Chi-Quadrat Test zeigte einen weiteren Zusammenhang mit einem präoperativ normalen LDH unter 250 U/L und dem pathologischen L-Stadium. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand unter anderem mit dem BMI bei Erstdiagnose und präoperativ sowie dem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose. Eine Abnahme des LSMI trat ohne signifikante Häufigkeitsunterschiede sowohl bei Patient*innen mit als auch ohne Lymphknotenbefall in der pathologischen Untersuchung (ypN+ und ypN0) auf. Tabelle 12 gibt die Ergebnisse wieder.

Tabelle 12: Auf Zusammenhang mit Abnahme des LSMI untersuchte Parameter; bei statistischer Signifikanz nach Pearson-Chi-Quadrat Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten und Effektstärke

Untersuchter Einflussfaktor und seine Ausprägungen (n = 146)	Abnahme	Keine Abnahme	Pearson-Chi-Quadrat asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Geschlecht			p = 0,12
Medianes Alter Erstdiagnose	67,01 Jahre	61,76 Jahre	p = 0,017¹ (r = 0,2)²
BMI Erstdiagnose			p = 0,486
BMI präoperativ			p = 0,882
Lokalisation			p = 0,171
T-Stadium			p = 0,227
Lymphknotenstatus (N0, N+)			p = 0,810
LDH Erstdiagnose (n = 99)			p = 0,095
LDH präoperativ (n = 80)			p = 0,009 (Phi = 0,29)²
Nicht erhöht	21 (45,7 %)	6 (17,6 %)	
Erhöht	25 (54,3 %)	28 (82,4 %)	
Albumin Erstdiagnose (n = 83)			p = 0,663
Albumin präoperativ (n = 57)			p = 0,271
Neoadjuvante Chemotherapie Dosisreduktion/Abbruch			p = 0,165
Pathologisches T-Stadium			p = 0,113
Pathologischer Lymphknotenstatus (N0, N+)			p = 0,082
Pathologisches L Stadium (n = 139)			p = 0,014 (Phi = 0,21)²
ypL0	64 (77,1 %)	52 (92,9 %)	
ypL1	19 (22,9 %)	4 (7,1 %)	
Pathologisches V-Stadium (n = 139)			p = 0,101
Regressionsgrad nach Becker (n = 125)			p = 0,293
Regressionsgrad nach Becker gruppiert (1a-b vs. 2-3 (n = 125))			p = 0,065

¹ Mann-Whitney-U-Test; ² Interpretation als kleiner Effekt nach Cohen

6. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Sarkopenie bei Erstdiagnose, präoperativ und die LSMI_{Entwicklung} unter neoadjuvanter Therapie als prognostische Parameter bei Patient*innen mit gastroösophagealen Adenokarzinomen untersucht, die vor Resektion eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Dafür wurde retrospektiv der LSMI in zwei CT-Untersuchungen erhoben, einmal bei Erstdiagnose (vor Beginn) und einmal präoperativ (nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie) und anhand dessen das Vorhandensein einer Sarkopenie beurteilt. Auch die Entwicklung des LSMI zwischen diesen zwei Zeitpunkten wurde analysiert.

Das Vorhandensein einer Sarkopenie bei Erstdiagnose oder präoperativ zeigte in der statistischen Analyse keinen signifikanten Zusammenhang zu OS, DFS und Liegedauer. Die einzige Ausnahme war, dass bei Patient*innen mit pathologischem N+ Status eine präoperative Sarkopenie mit einer längeren Liegedauer einherging ($p = 0,045$).

Die Entwicklung der Sarkopenie (LSMI_{Entwicklung} = die Differenz zwischen dem LSMI vor und nach der neoadjuvanten Therapie) als Einflussfaktor wiederum zeigte in der Analyse sowohl einen Trend als auch eine statische Signifikanz. Dabei ging eine Abnahme des LSMI (LSMI_{Entwicklung} < 0) mit einer schlechteren OS, DFS und längeren Liegedauer einher. Tabelle 13 fasst die Bedeutung der Abnahme des LSMI zusammen.

Tabelle 13: Korrelation der LSMI_{Entwicklung} mit OS, DFS und Liegedauer bei verschiedenen Gruppen nach Betrachtung der p-Werte (Log-Rank) und 95 % Konfidenzintervalle

Gruppe	OS	DFS	Liegedauer
Gesamte Kohorte	Trend ($p = 0,068$)	Signifikanz ($p = 0,028$)	Signifikanz ($p = 0,026$)
Sarkopenie Erstdiagnose	Signifikanz ($p = 0,047$)	Keine Korrelation	Signifikanz ($p = 0,013$)
Keine Sarkopenie Erstdiagnose	Keine Korrelation	Keine Korrelation	Keine Korrelation
Pathologisch N+	Keine Korrelation	Keine Korrelation	Keine Korrelation
Pathologisch N0	Trend ($p = 0,114$)	Trend ($p = 0,104$)	Keine Korrelation

6.1. Limitationen

Die vorliegende Arbeit unterlag verschiedenen methodischen Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen waren.

6.1.1. Limitationen der Kohorte

In diese retrospektive Arbeit wurden 146 Patient*innen eingeschlossen, die an einem gaströsophagealen Adenokarzinom erkrankt waren und kurativ intendiert mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor Resektion therapiert wurden.

Eine Limitation dieser Kohorte war, dass sie sich über einen zehnjährigen Therapiezeitraum erstreckte. In dieser Zeit wurden Therapieregime weiterentwickelt, welches sich auch in der Heterogenität der verwendeten Chemotherapien widerspiegelte. Die Art der Chemotherapie könnte einen Einfluss auf das Überleben gehabt haben, z. B. erwies sich das FLOT-Schema dem ECF-Schema als überlegen³. Zumindest der Großteil der Kohorte (62,3 %) erhielt jedoch eine Therapie nach dem FLOT-Schema.

Die Kohorte schloss keine Patient*innen ein, deren Therapie im Laufe der neoadjuvanten Therapie, z. B. wegen eines Progresses, umgestellt wurde und dann nicht mehr reseziert wurden. Im klinischen Alltag betrifft dies bis zu 10 % der Patient*innen^{66, 117, 118}. In dieser Arbeit traf dies auf drei Patient*innen zu.

Eine weitere Limitation lag in der retrospektiven Natur dieser Arbeit. Ein Selektionsbias konnte nicht ausgeschlossen werden, da nur Patient*innen mit ausreichend Informationen eingeschlossen werden konnten. Eine besonders zu betonende Limitation des retrospektiven Charakters bestand darin, dass einige Faktoren, die die Entwicklung einer Sarkopenie und das Outcome beeinflusst haben könnten, nicht erfasst werden konnten. Dies könnten zum Beispiel andere Grunderkrankungen, eine Physiotherapie oder parenterale Ernährung während der neoadjuvanten Chemotherapie gewesen sein. So zeigten zum Beispiel Dawson et al. in einer randomisierten prospektiven Studie, dass Krafttraining bei Patient*innen mit Prostatakarzinomen unter antiandrogener Therapie einer Sarkopenie entgegenwirkte¹¹⁹. Kita et al. untersuchten retrospektiv Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Dort zeigte sich, dass bei parenteraler Ernährung während der neoadjuvanten Therapie der Verlust an Skelettmuskelmasse geringer war als bei enteraler Ernährung¹²⁰.

6.1.2. Limitationen der Messmethodik

Der LSMI wurde zur Evaluation einer Sarkopenie verwendet. Die Erhebung erfolgte vollautomatisch in CTs, die routinemäßig für das Staging angefertigt worden waren.

Eine Limitation war, dass es aktuell kein international einheitliches konsentiertes Messverfahren für das Vorliegen einer Sarkopenie gibt. Neben dem LSMI wurden in anderen Studien auch die total body skeletal muscle mass, appendicular skeletal muscle mass oder einzelne Muskel(gruppen), im Verhältnis zu Größe oder Gewicht, bereits als Parameter für eine Sarkopenie verwendet. Zusätzlich kamen neben der CT auch die DXA oder BIA als Messverfahren in Frage⁶⁹. Dabei hat sich der LSMI, gemessen im CT, bei Patient*innen mit Karzinomen jedoch bewährt, da er mit der Gesamtmuskelmasse korreliert^{124, 125}.

Eine weitere Limitation waren die zahlreichen in der Literatur beschriebene Grenzwerte einer Sarkopenie. Eine Metaanalyse untersuchte den Einfluss einer Sarkopenie an 70 Studien und umfasste insgesamt 21.875 Patient*innen mit gastrointestinalen Tumoren. Es wurden 19 verschiedene Grenzwerte für eine Sarkopenie verwendet. In 20 Studien und damit am häufigsten wurden die Grenzwerte von Prado et al. angewandt, weshalb diese auch in der vorliegenden Arbeit zum Tragen kamen¹²⁶. Insgesamt erschwerten die uneinheitlichen Definitionen jedoch die Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit anderen Studien.

Die $LSMI_{\text{Entwicklung}}$, die Differenz zwischen dem LSMI vor und nach der neoadjuvanten Therapie, wurde in der Literatur bereits beschrieben, aber ebenfalls nicht einheitlich definiert. So definierten Yoon et al. beispielsweise in ihrer Kohorte einen exzessiven Verlust als einen Verlust von mehr als 10 % der Skelettmuskelmasse in 50 Tagen¹²⁷. Järvinen et al. wiederum teilten ihre Kohorte in zwei Gruppen mit unter oder über dem Median liegenden Verlust (2, 98 %) ein¹⁰⁵. In dieser Arbeit wurde bereits jeglicher Verlust, also eine $LSMI_{\text{Entwicklung}} < 0$, als Grenzwert verwendet. Ziel war es, zu untersuchen, ob jeglicher Verlust an Skelettmuskelmasse bereits eine prognostische Relevanz besaß sowie den kleinstmöglichen und sensitivsten Grenzwert zu finden. Die uneinheitlichen Grenzwerte limitierten jedoch auch hier die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Eine weitere Limitation war, dass weder eine verminderte Muskelstärke noch verminderte körperliche Performance gemessen wurden wie von der *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* vorgeschlagen⁶⁹. Gleichzeitig wurde mit dem LSMI der entscheidende Faktor einer Sarkopenie, die Quantität oder Qualität der Muskelmasse, beurteilt. Die Erhebung erfolgte vollautomatisch. Ein Screening auf Sarkopenie könnte in diesem Zusammenhang also nicht mehr notwendig sein. Die Muskelmasse könnte ohne zusätzlichen

Aufwand für die Patient*innen automatisch in CTs, die zum routinemäßigen Staging gehören, erhoben werden.

6.1.3. Limitationen der statistischen Auswertung

Die statistische Analyse wurde nach Kaplan-Meier durchgeführt und mittels Log-Rank getestet. Statistisch limitierend waren die nicht proportionalen Hazardraten, sodass keine Cox Regression durchgeführt werden konnte. Es konnten weder Effektstärken ermittelt noch multivariable Analysen durchgeführt werden.

Die vorliegende Arbeit war aufgrund ihrer retrospektiven Natur ohne prospektive statistische Hypothesenentwicklung (H0 und H1) und Fallzahlberechnung explorativer und nicht konfirmatorischer Natur.

Zusammenfassend wurde diese Arbeit durch Limitationen der Kohorte, Messmethodik und Statistik beeinflusst. Die Ergebnisse sind explorativer Natur und wurden mit Rücksicht auf die beschriebenen Limitationen interpretiert.

6.2. LSMI und Sarkopenie

In dieser Kohorte wiesen 53,4 % der Patient*innen eine Sarkopenie bei Erstdiagnose auf. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien an gastroösophagealen Karzinomen, die Prävalenzen zwischen 16 % und 73 % bei Erstdiagnose berichteten^{94-96, 107, 128}. Der hohe Anteil an sarkopenen Patient*innen könnte sowohl auf das höhere Alter der Betroffenen als auch auf die mit gastroösophagealen Karzinomen assoziierte Dysphagie, Inappetenz und Gewichtsverlust zurückgeführt werden.

Präoperativ wiesen 61,9 % der Kohorte eine Sarkopenie auf. Die Patient*innen nahmen im Median -2,79 % an Skelettmuskelmasse ab, verloren also unter neoadjuvanter Chemotherapie an Skelettmuskelmasse. Dies stimmt mit Resultaten anderer Studien überein^{103-107, 129}. Wie im Abschnitt 2.7.2. „Pathogenese der Sarkopenie“ ausführlich dargestellt, könnte die Ursache eine Kombination aus Zytotoxizität der Chemotherapie und unerwünschten Nebenwirkungen sowie einem abnormalem Metabolismus im Rahmen der Tumorerkrankung sein¹²⁵.

Mit Rücksicht auf die Einschränkungen durch die retrospektive Natur dieser Arbeit harmonisieren die Ergebnisse der untersuchten Kohorte mit der existierenden Literatur und bestätigen den LSMI als geeigneten Parameter zur Messung einer Sarkopenie.

6.3. Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose

6.3.1. Gesamtüberleben

Eine Sarkopenie bei Erstdiagnose war in der untersuchten Kohorte kein prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben.

Dies stimmt mit Ergebnissen von Palmela et al. überein, die eine kleine Kohorte von 48 Patient*innen mit Magenkarzinomen untersuchten, die eine neoadjuvante Chemotherapie vor Gastrektomie erhielten. Dort zeigte sich ebenfalls kein Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben ($p = 0,414$)⁹⁵.

Tan et al. wiederum untersuchten eine Sarkopenie bei Erstdiagnose in einer Kohorte von 89 Patient*innen mit gastroösophagealen Tumoren, die eine neoadjuvante Chemotherapie vor Resektion erhielten. Etwa 80 % waren Adenokarzinome⁹⁶. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit konnte ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patient*innen festgestellt werden, die vor Beginn der neoadjuvanten Therapie sarkopen waren (569 vs. 1013 Tage, $p = 0,04$). Es wurden dieselben Messmethoden und Grenzwerte wie in dieser Arbeit verwendet und die Kohorten waren sich in Bezug auf Alter, LSMI und Geschlecht ähnlich⁹⁶. Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass die Kohorten im weiteren Verlauf unterschiedliche Chemotherapien erhielten (5-FU/Cisplatin oder ECX vs. FLOT). Außerdem wurde weder bei Tan et al. noch in dieser Arbeit untersucht, inwiefern eine Sarkopenie bereits unter der neoadjuvanten Therapie behandelt wurde, z. B. durch parenterale Ernährung. Ein weiterer Schwachpunkt beider Arbeiten war, dass keine multivariable Analyse durchgeführt wurde und eine Sarkopenie vor neoadjuvanter Therapie nicht zusammen mit anderen Einflussgrößen betrachtet werden konnte. All dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse bedingt haben.

Insgesamt gab es nur wenige Studien, die den Einfluss einer Sarkopenie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie bei gastroösophagealen Adenokarzinomen untersucht haben. Die vorliegende Arbeit ist mit 146 Patient*innen größer als vergleichbare Studien und nach aktuellem Wissensstand die einzige, die ausschließlich gastroösophageale Adenokarzinome analysierte. Es konnte kein Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben festgestellt und die Ergebnisse von Tan et al. für die vorliegende Kohorte nicht bestätigt werden.

6.3.2. Krankheitsfreies Überleben

Eine Sarkopenie bei Erstdiagnose hatte keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben.

Während dies bereits in Studien an anderen Entitäten gezeigt wurde^{130, 131}, konnte keine vergleichbare Studie an gastroösophagealen Adenokarzinomen gefunden werden. Die bestehende Literatur konzentrierte sich auf die präoperative Sarkopenie als prognostischen Faktor für das krankheitsfreie Überleben, sodass die Ergebnisse dieser Arbeit nicht im Kontext bestehender Literatur interpretiert werden konnten.

6.3.1. Liegedauer

Eine Sarkopenie bei Erstdiagnose hatte keinen Einfluss auf die Liegedauer.

Mirkin et al. untersuchten in einer Kohorte von 36 Patient*innen mit Magenkarzinomen, ob eine Sarkopenie vor der chirurgischen Resektion mit einer längeren Liegedauer einherging. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde die Sarkopenie nicht bei Erstdiagnose erfasst, sondern Patient*innen, die jemals sarkopen waren, also vor oder nach neoadjuvanter Therapie, mit Patient*innen, die niemals sarkopen waren, verglichen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Liegedauer beider Gruppen¹¹⁴.

Es konnte keine Studie gefunden werden, die wie diese Arbeit den Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose auf die Liegedauer untersuchte. Die meisten Arbeiten konzentrierten sich auf die präoperative Sarkopenie als prognostischen Parameter für die Liegedauer.

Zusammenfassend ist die vorliegende Arbeit nach aktuellem Wissensstand die erste Studie, die den Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben und die Liegedauer an gastroösophagealen Adenokarzinomen untersuchte. Obgleich eine Sarkopenie bei Erstdiagnose kein prognostisches Potential in der vorliegenden Arbeit zeigte, sind aufgrund der fehlenden Vergleichsstudien, des retrospektiven Charakters und der limitierten statistischen Analyse dieser Arbeit weitere Studien zur Beurteilung notwendig. Eine mögliche Therapie der Sarkopenie unter neoadjuvanter Therapie, z. B. in Form von Physiotherapie oder enteraler Ernährung, sollte in künftigen Analysen miteinbezogen und eine multivariable Analyse angestrebt werden.

6.4. Einfluss einer Sarkopenie präoperativ

6.4.1. Gesamtüberleben

Eine präoperative Sarkopenie zeigte sich in dieser Kohorte nicht als prognostisch relevanter Parameter für das Gesamtüberleben.

Dies wurde auch in anderen Studien bereits beschrieben. So konnten beispielsweise Järvinen et al. in ihrer Kohorte mit 115 Patient*innen, die ein Plattenepithel- oder

Adenokarzinom des Ösophagus aufwiesen und neoadjuvant therapiert wurden (Chemo- oder Radiochemotherapie), auch keinen Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf das Gesamtüberleben zeigen (Median 900 vs. 914 Tage, $p = 0,872$)¹⁰⁵.

West et al. konnte in einer ähnlichen Kohorte ($n = 136$) gastroösophagealer Karzinome ebenfalls keinen Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf das 1- oder 2-Jahres-Überleben feststellen¹³².

In einer Metaanalyse untersuchten Kamarajah et al. den Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit Magenkarzinomen. Eine Analyse von neun Studien ergab, dass eine präoperative Sarkopenie mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einherging¹³³. Bei genauer Betrachtung zeigte sich eine starke Heterogenität der Studien. In einer Studie wurden metastasierte Magenkarzinome betrachtet¹³⁴, zwei schlossen nur Patient*innen ab 65 Jahren ein und maßen neben der Muskelmasse noch die Griffkraft und Gehgeschwindigkeit als Marker einer Sarkopenie^{99, 135}. Eine weitere Studie von Kuwada et al. untersuchte den Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf Tod durch nicht karzinom-assoziierte Ursachen¹³⁶. Zheng et al. untersuchten in ihrer Studie, die in der Metaanalyse berücksichtigt wurde, den Einfluss einer präoperativen Sarkopenie zusammen mit den präoperativen T- und N-Stadien¹³⁷. Keine der Studien untersuchte den Einfluss einer präoperativen Sarkopenie an Patient*innen, die nach einer kurativ intendierten neoadjuvanten Chemotherapie eine chirurgische Resektion erhielten.

Insgesamt war die Datenlage zum Einfluss einer präoperativen Sarkopenie auf das Gesamtüberleben bei gastroösophagealen Karzinomen sehr heterogen. Weiter erschwert wurde die Vergleichbarkeit noch durch die, wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt, unterschiedlichen Messmethoden. Die vorhandenen Studien, die einen Einfluss einer präoperativen Sarkopenie feststellten, untersuchten keine Patient*innen nach durchgeführter neoadjuvanter Therapie, sondern betrachteten die präoperative Sarkopenie bei rein chirurgischer Therapie, in Kombination mit anderen Parametern oder bei bestimmten Untergruppen.

6.4.2. Krankheitsfreies Überleben

Die präoperative Sarkopenie hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben.

Grotenhuis et al. kamen in ihrer Kohorte zu demselben Schluss. Untersucht wurden Adeno- und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ($n = 120$), die eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor Resektion erhielten¹³⁸.

In einer japanischen Studie untersuchten Kudou et al. eine Kohorte mit gastroösophagealen Adenokarzinomen (n = 148)¹⁰¹. Es wurden keine Angaben zur neoadjuvanten Chemotherapie gemacht. Es lässt sich jedoch vermuten, dass keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, da die damals gültigen japanischen Leitlinien dies nicht standardmäßig empfahlen¹³⁹. In dieser Kohorte zeigte sich ein signifikant schlechteres krankheitsfreies Überleben bei Patient*innen mit präoperativer Sarkopenie im Vergleich zu solchen ohne Sarkopenie¹⁰¹.

Huang et al. und Zhuang et al. berichteten in zwei ähnlichen Kohorten (n = 880 und 937) ebenfalls von einem schlechteren krankheitsfreien Überleben bei präoperativ sarkopenen Patient*innen. Huang et al. stellte keine Angaben zur Durchführung einer neoadjuvanten Therapie zur Verfügung und die von Zhuang et al. eingeschlossenen Patient*innen hatten analog den damaligen japanischen Richtlinien (2004 und 2010) keine neoadjuvante Therapie erhalten^{98, 140}.

Das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt ist weniger gut untersucht als postoperative Komplikationen oder das Gesamtüberleben. Wie auch beim Gesamtüberleben als Endpunkt wurde in den meisten vorhandenen Studien nicht untersucht, ob eine präoperative Sarkopenie auch bei neoadjuvant vortherafierten Patient*innen ein prognostischer Marker für das krankheitsfreie Überleben war.

6.4.3. Liegedauer

Eine präoperative Sarkopenie hatte keinen Einfluss auf die postoperative Liegedauer.

Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Mirkin et al., wobei dort zwischen Patient*innen, die jemals vor der Operation sarkopen waren, und solchen, die es nie waren, verglichen wurde¹¹⁴. In einer Studie Wang et al. mit 255 Patient*innen, die wegen eines Magenkarzinoms operiert wurden, zeigte sich eine präoperative Sarkopenie wiederum als prognostischer Faktor für eine längere Liegedauer¹⁴¹. Dies wurde ebenfalls in einer großen prospektiven Studie (n = 6447) für Tumore des Gastrointestinaltrakts gezeigt¹⁴¹. Auch hier wurde jedoch nicht berücksichtigt, inwiefern die Patient*innen zuvor eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten.

Zusammenfassend legte die vorliegende Arbeit dar, dass eine präoperative Sarkopenie keinen prognostischen Parameter für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben oder die Liegedauer von Patient*innen mit gastroösophagealen Adenokarzinomen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, darstellte. Während eine präoperative Sarkopenie bereits für bestimmte Kohorten als prognostischer Parameter identifiziert wurde, traf dies interessanterweise nicht auf Patient*innen nach neoadjuvanter Chemotherapie zu,

obwohl der Anteil an sarkopenen Menschen unter der neoadjuvanten Therapie zunahm. Es ist zu vermuten, dass der Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Chemotherapie die prognostische Relevanz einer präoperativen Sarkopenie auf das Gesamtüberleben negierte.

6.5. Einfluss der LSMI_{Entwicklung}

6.5.1. Gesamtüberleben

Eine Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie zeigte sich als prognostisch relevanter Parameter in Bezug auf das Gesamtüberleben.

In der gesamten Kohorte und bei Patient*innen ohne Befall der Lymphknoten in der Pathologie zeigte sich dies als Trend, bei Menschen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose lag eine statistische Signifikanz vor. Dieses interessante Ergebnis könnte man als Hypothese so zusammenfassen, dass bei vorhandenen tumorbefallenen Lymphknoten im OP-Resektat trotz neoadjuvanter Therapie die Prognose so ungünstig ist, dass die Verschlechterung einer Sarkopenie keine zusätzliche prognostische Bedeutung hat. Bei Patient*innen mit einem ypN0 Status allerdings hatte eine Abnahme des LSMI eine zusätzliche prognostische Relevanz.

Die prognostische Relevanz einer Abnahme des LSMI zeigte sich auch schon in anderen Studien. Järvinen et al. stellten fest, dass ein über dem Median der Kohorte (2,98 %) liegende Abnahme des LSMI mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einherging. Es wurden sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome des Ösophagus untersucht, die eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten hatten¹⁰⁵.

Yoon et al. demonstrierten ebenfalls, dass eine anhand des LSMI gemessene Abnahme der Muskelmasse (> 10 % in 50 Tagen) mit einem schlechteren Gesamtüberleben korrelierte. Die Kohorte (n = 248) bestand aus Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus, die einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt worden waren¹²⁷.

Es gab jedoch auch Studien, die keinen Einfluss einer Abnahme der Muskelmasse feststellen konnten. Hagens et al. untersuchten eine Kohorte (n = 322) mit Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten. Während eine Abnahme der Muskelmasse (> 1,5cm²/m²) nicht mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war, zeigte sich in der Kaplan-Meier Kurve ein Trend zu einem kürzeren kumulativen Gesamtüberleben¹⁴².

Insgesamt zeigt sich auch bei der Abnahme der Muskelmasse unter der neoadjuvanten Therapie ein heterogenes Bild der bestehenden Studien. Es konnte keine Studie identifiziert

werden, die wie diese Arbeit den Einfluss einer Abnahme bei gastroösophagealen Adenokarzinomen untersucht hat. In der vorliegenden Kohorte gastroösophagealer Adenokarzinome ging ein Verlust an Skelettmuskulatur mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher. Bei Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits sarkopen waren, war eine signifikante Korrelation zu sehen.

6.5.2. Krankheitsfreies Überleben

Jegliche Abnahme des LSMI, also ein Verlust an Skelettmuskulatur unter der neoadjuvanten Chemotherapie, war prognostisch signifikant für ein kürzeres krankheitsfreies Überleben.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich erneut bei Yoon et al., deren Kohorte (n = 248) aus Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen (Platten- und Adenokarzinome) bestand, die eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten hatten¹²⁷. Das krankheitsfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 52,9 % bei der Gruppe ohne und 33,5 % bei der Gruppe mit exzessivem Muskelverlust¹²⁷.

Järvinen et al. hingegen verwendeten den medianen Verlust ihrer Kohorte von 2,98 % als Grenzwert. Die Kohorte bestand aus 115 Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen und AEG, die eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten hatten. Dort zeigte sich nach zwei Jahren kein schlechteres krankheitsfreies Überleben von Patient*innen, die über 2,98 % an Muskelmasse während der neoadjuvanten Chemotherapie verloren hatten (p = 0,22)¹⁰⁵.

Der Verlust von Skelettmuskulatur wurde in bisherigen Studien uneinheitlich definiert. Die unterschiedlichen Grenzwerte (2,98 % vs. 10 %) könnten Ursache der widersprüchlichen Ergebnisse sein. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bereits jeglicher Verlust statistisch signifikant mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben einherging.

6.5.3. Liegedauer

Auch in Hinblick auf die postoperative Liegedauer erwies sich die Abnahme des LSMI als prognostisch relevant. Patient*innen, die unter der neoadjuvanten Chemotherapie an Skelettmuskulatur abnahmen, hatten postoperativ längere stationäre Aufenthalte. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die diese Fragestellung bei gastroösophagealen Adenokarzinomen untersucht haben und die Ergebnisse dieser Arbeit stützen könnten.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit das prognostische Potential der LSMI_{Entwicklung} als Parameter gezeigt werden. Für das Gesamtüberleben als Endpunkt zeigte sich dies bei Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose und Patient*innen ohne Lymphknotenbefall in

der pathologischen Untersuchung. Gezielte Analysen dieser Untergruppen sollten angestrebt werden. Für das krankheitsfreie Überleben und die Liegedauer zeigte sich dies in der gesamten Kohorte. Das in dieser Arbeit erfasste prognostische Potential der LSMI_{Entwicklung} sollte in künftigen Studien bestätigt und als Ziel möglicher Interventionen untersucht werden.

6.6. Einflussfaktoren auf LSMI_{Entwicklung}

Mit einer Abnahme des LSMI korrelierten das Alter und eine Sarkopenie bei Erstdiagnose, ein präoperativ nicht erhöhtes LDH ($< 250\text{U/L}$) und ein Befall der Lymphgefäße in der pathologischen Untersuchung.

Da die Sarkopenie eine primäre Erscheinung des Alters ist, verwundert es nicht, dass ältere Patient*innen mehr von einer Abnahme der Skelettmuskelmasse betroffen waren^{69, 143}. Daher sollte ein besonderes Augenmerk auf diese Kohorte gelegt werden, die von potenziellen Interventionen besonders profitieren könnte.

Eine bereits vorhandene Sarkopenie bei Erstdiagnose korrelierte mit einem weiteren Verlust der Muskelmasse, also mit einer Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie. Dies zeigt, dass eine einmalige Messung nur eine Momentaufnahme darstellt und der Abbau der Muskelmasse ein Prozess ist, der durch eine neoadjuvante Therapie noch weiter beeinflusst werden könnte. Andere Studien zeigten, dass sarkopene Menschen eine neoadjuvante Therapie auch schlechter zu vertragen schienen. So stellten Tan et al. zum Beispiel fest, dass eine Sarkopenie bei Erstdiagnose signifikant häufiger mit dosislimitierender Toxizität einherging (OR 2,95, 95 % CI [1,23-7,09], $p = 0,015$). Dazu zählten eine Verzögerung der Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen, eine Dosisreduktion oder ein Abbruch⁹⁶. Dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Arbeit, dass Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose und Verlust von Skelettmuskelmasse unter neoadjuvanter Therapie ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben hatten. Daher könnten therapeutische Interventionen, deren Einfluss auf das Gesamtüberleben Gegenstand künftiger Studien sein könnte, besonders relevant für Patient*innen sein, die bereits bei Erstdiagnose sarkopen sind.

Die LDH ist ein Enzym der anaeroben Glykolyse. Bei Karzinomen korreliert eine abnormale Aktivität der LDH mit metabolischen Veränderungen der Tumorzellen¹⁴⁴. Dass eine nicht erhöhte LDH mit einer Abnahme des LSMI korrelierte, bedarf aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 80$) zunächst weiterer Untersuchungen.

Ein Befall der Lymphgefäße korrelierte mit einer Abnahme der LSMI. In der vorliegenden Kohorte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient*innen mit und ohne

Abnahme der LSMI in Bezug auf eine Dosisreduktion oder Abbruch der neoadjuvanten Chemotherapie oder dem initialen T- und N-Stadium. Eine weitere Ausbreitung des Tumors oder eine reduzierte Verabreichung der neoadjuvanten Chemotherapie waren somit keine möglichen Ursachen. Im Rahmen dieser Arbeit bleibt die Ursache dieser Korrelation unklar.

Insgesamt bedarf es weiterer Studien und multivariabler Analysen, um mögliche Einflussfaktoren auf die LSMI_{Entwicklung} zu identifizieren und zu bestätigen.

6.7. Schlussfolgerungen

Eine Sarkopenie vor und nach Beginn der neoadjuvanten Therapie waren keine prognostischen Marker für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Liegedauer dieser Kohorte.

Eine Sarkopenie vor neoadjuvanter Therapie könnte, wie in anderen Studien bereits untersucht, ein prognostischer Parameter für kurzfristige Endpunkte sein, die mit der Chemotherapie assoziiert sind. So zeigte sich in anderen Studien zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und dosislimitierender Toxizität^{96, 145}. Während in Hinblick auf die fehlende Literatur weitere Studien notwendig sind, sollte basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit eine Sarkopenie bei Erstdiagnose bei gastroösophagealen Adenokarzinomen jedoch nicht als prognostischer Marker für das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und die Liegedauer genutzt werden.

Dass eine präoperative Sarkopenie keine prognostische Aussagekraft hatte, schien zunächst der gängigen Literatur zu widersprechen. Jedoch wurde dort der Effekt einer präoperativen Sarkopenie unabhängig von einer vorherigen neoadjuvanten Chemotherapie untersucht. Heutzutage ist eine neoadjuvante Therapie jedoch Standard. Die vorliegende Arbeit zeigte, dass die präoperative Sarkopenie bei gastroösophagealen Adenokarzinomen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben und die Liegedauer machte. Nicht untersucht wurde dabei der Einfluss auf postoperative Endpunkte wie Mortalität und Komplikationen. Wie in anderen Studien berichtet, könnte eine präoperative Sarkopenie dahingehend ein prognostischer Parameter sein.

Die LSMI_{Entwicklung} unter neoadjuvanter Chemotherapie zeigte Potential als prognostischer Parameter. Eine Abnahme der Skelettmuskelmasse zeigte einen Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben und war signifikant mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und einer längeren postoperativen Liegedauer assoziiert. Während eine neoadjuvante

Chemotherapie das Gesamtüberleben verbessert, zeigte sich eine fortlaufende Abnahme des LSMI unter der neoadjuvanten Chemotherapie. Dies lässt vermuten, dass Patient*innen mit einer Abnahme ein Kollektiv darstellen, bei denen der Überlebensvorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie durch die Entwicklung einer Sarkopenie vermindert wird. Während die zugrunde liegende Ursache der Sarkopenie untersucht werden sollte, könnte dieses Kollektiv besonders von vermehrter therapeutischer Unterstützung profitieren.

Es existieren zahlreiche Grenzwerte und Messmethoden der Sarkopenie ohne einheitliche Kriterien. In Hinblick auf die regionalen Unterschiede dürfte es eine große Herausforderung sein, eine einheitliche Definition zu schaffen. Ein Vorteil der von uns definierten $LSMI_{Entwicklung}$ als Parameter ist, dass er anders als die Sarkopenie an keine Grenzwerte gebunden ist, sondern als Vergleich zweier Zeitpunkte dieses Problem umgeht. Außerdem zeigte diese Arbeit, dass bereits jeglicher Verlust prognostisch relevant war und als Grenzwert genutzt werden kann.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit stellt sich die Frage, inwiefern gezielte therapeutische Interventionen gegen einen Verlust von Muskelmasse die Prognose bei Patient*innen mit gastroösophagealen Adenokarzinomen verbessern könnten. Sollte die Abnahme der Muskelmasse auf Nebenwirkungen der neoadjuvanten Chemotherapie beruhen, so könnten pharmakologische, physiotherapeutische und nutritive Ansätze Potential haben. Ikeda et al. schlagen zum Beispiel vor, körperliche Aktivität bereits vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie aufzunehmen¹⁴⁶. Eine enterale Ernährung während der neoadjuvanten Therapie könnte ebenfalls einem Verlust an Skelettmuskelmasse entgegenwirken¹²⁰.

Sollte die Abnahme der Muskelmasse jedoch ein Symptom des Tumormetabolismus sein, der trotz neoadjuvanter Therapie nicht gestoppt werden kann, so könnte dieser trotz therapeutischen Interventionen und Entgegenwirken einer Sarkopenie bestehen bleiben und weiterhin zu einer schlechteren Prognose führen. In diesem Fall würde eine Behandlung der Sarkopenie die zugrundeliegende Pathologie nicht beheben.

Während die $LSMI_{Entwicklung}$ sich in dieser Arbeit bereits als prognostisch relevant zeigte, sollte dieser Parameter noch in unabhängigen und idealerweise prospektiven Studien untersucht werden. Weitere Studien sollten dabei einen besonderen Fokus auf die zugrundeliegenden molekularen Ursachen legen und Einflussfaktoren wie Ernährung, supportive Maßnahmen unter neoadjuvanter Therapie und weitere Grunderkrankungen

einbeziehen. Langfristig sollte eine mögliche Verbesserung des Outcomes durch gezielte Interventionen, die einem Verlust an Muskelmasse unter neoadjuvanter Chemotherapie entgegenwirken, angestrebt werden.

7. Zusammenfassung

Gastroösophageale Adenokarzinome gehen nach wie vor mit einer schlechten Prognose einher. Patient*innen präsentieren sich oft bereits bei Erstdiagnose mit einer Sarkopenie, die unter der heutzutage standardmäßigen neoadjuvanten Therapie bei einem Teil der Patient*innen noch zunimmt.

Die vorliegende retrospektive Arbeit untersuchte den Einfluss einer Sarkopenie bei Erstdiagnose, präoperativ und der LSMI_{Entwicklung} unter neoadjuvanter Chemotherapie bei gastroösophagealen Adenokarzinomen. Die untersuchten Endpunkte waren das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben und die postoperative Liegedauer nach Resektion.

Eingeschlossen wurden Patient*innen, die kurativ intendiert behandelt und an der Charité-Universitätsmedizin Berlin operiert wurden. Zur Beurteilung einer Sarkopenie wurde der LSMI in CTs vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie erhoben sowie die Entwicklung zwischen den beiden Zeitpunkten analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach Kaplan-Meier.

Bei den insgesamt 146 eingeschlossenen Patient*innen zeigte sich, dass eine Abnahme des LSMI unter neoadjuvanter Therapie bei Patient*innen mit Sarkopenie bei Erstdiagnose mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einherging ($p = 0,047$). In der gesamten Kohorte unabhängig vom Sarkopeniestatus bei Erstdiagnose zeigten Patient*innen mit Abnahme des LSMI mit 47,40 Monaten (95 % CI [37,92 – 56,89]) ein schlechteres krankheitsfreies Überleben als Patient*innen ohne Abnahme des LSMI mit 77,06 Monaten (95 % CI [63,03 – 91,09]), $p = 0,028$). Auch wiesen Patient*innen mit Abnahme des LSMI eine längere Liegedauer auf ($p = 0,026$). Besonders Patient*innen in höherem Alter und mit Sarkopenie bei Erstdiagnose waren betroffen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit sollten zukünftige Studien den Einfluss einer Abnahme des LSMI prospektiv untersuchen und darauf basierend mögliche physiotherapeutische, nutritive und pharmakologische Ansätze zur Verbesserung des Outcomes evaluieren.

8. Literaturverzeichnis

1. Tomita Y, Moldovan M, Chang Lee R, Hsieh AH, Townsend A, Price T. Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):Cd012078.
2. Hayakawa Y, Sethi N, Sepulveda AR, Bass AJ, Wang TC. Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap? *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):305-18.
3. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhř C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
5. He H, Chen N, Hou Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang G, Fu J. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis. *Thorac Cancer.* 2020;11(5):1121-8.
6. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009;472:467-77.
7. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
8. Kurtom S, Kaplan BJ. Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):507-21.
9. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, Feuer EJ. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer.* 2013;119(6):1149-58.
10. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1010-21.
11. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020;69(9):1564-71.
12. Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Pourfarzi F. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Med.* 2019;8(13):6114-26.
13. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer.* 2014;50(7):1330-44.

14. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol.* 2013;107(3):230-6.
15. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2014;371(9):836-45.
16. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(26):7933-43.
17. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):872-8.
18. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Pandeya N, Webb PM, Wu AH, Ward MH, Giffen C, Casson AG, Abnet CC, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Vaughan TL, Chow WH. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(17):1344-53.
19. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol.* 2015;46(4):1421-34.
20. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, Wang HP, Lin JT. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1031-8.
21. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2373-9.
22. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(11):784-9.
23. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjønneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107(4):629-34.
24. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Sánchez-Cantalejo E, Navarro C, Gurrea AB, Dorronsoro M, Khaw KT, Allen NE, Key TJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Numans ME, Peeters PH, Trichopoulou A, Naska A, Dilis V, Teucher B, Kaaks R, Boeing H, Schütze M, Regner S, Lindkvist B, Johansson I, Hallmans G, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, Lund E, Weiderpass E, Braaten T, Romieu I, Ferrari P, Jenab M, Stenling R, Aune D, Norat T, Riboli E, González CA. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1266-75.
25. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol.* 2012;23(1):28-36.

26. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Nesi G, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Hallmans G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Day NE, Linseisen J, Nagel G, Bergmann MM, Overvad K, Jensen MK, Tjonneland A, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Roukos D, Lund E, Hemon B, Kaaks R, Norat T, Riboli E. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):345-54.
27. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119(1):196-201.
28. Bernini M, Barbi S, Roviello F, Scarpa A, Moore P, Pedrazzani C, Beghelli S, Marrelli D, de Manzoni G. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer.* 2006;9(1):9-13.
29. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85(11):1457-9.
30. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2011.
31. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
32. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
33. Watanabe H. Gastric tumors. In: Watanabe Hi (ed) *Histological typing of oesophageal and gastric tumours*, 2nd edn. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo; 1990.
34. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-61.
35. Board WCTE. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 1: World Health Organization; 2019.
36. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127(4):207-16.
37. Calli Demirkan N, Tunçyürek M, Ugur Ertan E, Bülent Alkanat M, İçöz G. [Correlation of histological classifications of gastric carcinomas with location and prognosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(6-7):610-5.
38. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, Wu CW, Li AF, Shyr YM, Huang KH. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(1):197-202.
39. Garnier P, Vielh P, Asselain B, Durand JC, Girodet J, Pilleron JP, Salmon RJ. [Prognostic value of the Lauren and Ming classifications in gastric adenocarcinoma. Multidimensional analysis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1988;12(6-7):553-8.

40. Mönig S, Baldus SE, Collet PH, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Histological grading in gastric cancer by Goseki classification: correlation with histopathological subtypes and prognosis. *Anticancer Res.* 2001;21(1b):617-20.
41. Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J Surg Oncol.* 2011;103(7):700-3.
42. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 2004;91(10):1319-24.
43. Zu H, Wang H, Li C, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(9):5692-700.
44. Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, Kuk D, Gonen M, Shah MA, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1678-85.
45. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, Park S, Kim JH, Park CH, Ahn JB, Kim H, Chung HC, Rha SY, Noh SH, Jeung HC. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia. *Ann Surg.* 2017;265(5):946-53.
46. Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, Markmann HU, Nehls O, Denzlinger C. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. *Onkologie.* 2011;34(12):682-6.
47. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3493-8.
48. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg.* 2009;250(6):878-87.
49. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
50. Wang Q, Liu G, Hu C. Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Res.* 2019;12(6):275-82.
51. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg.* 2000;190(5):562-72; discussion 72-3.
52. Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017;95(1):22-8.
53. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Arends J, Arnold D, Baretton G, Bornschein J, Budach W, Daum S, Dietrich C, Ebert M, Fischbach W, Flentje M, Gockel I, Grenacher L, Haier J, Höcht S, Jakobs R, Jenssen C, Kade B, Kanzler S, Langhorst J, Link H, Lordick F, Lorenz D, Lorenzen S, Lutz M, Messmann H, Meyer HJ, Mönig S, Ott K, Quante M, Röcken C, Schlattmann P, Schmiegel WH, Schreyer A, Tannapfel A, Thuss-Patience P, Weimann A, Unverzagt S. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL Z Gastroenterol. 2019;57(12):1517-632.

54. Porschen R, Langer T, van Leeuwen P. Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Version 2.0 – Dezember 2018, AWMF-Registernummer: 021/023OL. *Z Gastroenterol.* 2019;57(3):e103-e19.
55. Oldenburg A, Albrecht T. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med.* 2008;29(5):488-98.
56. Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol.* 2008;67(1):105-11.
57. van Vliet EP, van der Lugt A, Kuipers EJ, Tilanus HW, van der Gaast A, Hermans JJ, Siersema PD. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol.* 2007;96(3):200-6.
58. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2107-16.
59. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(25):4011-9.
60. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(2).
61. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(8):988-92.
62. Convie L, Thompson RJ, Kennedy R, Clements WD, Carey PD, Kennedy JA. The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(2):146-50.
63. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1315-21.
64. Greally M, Agarwal R, Ilson DH. Optimal management of gastroesophageal junction cancer. *Cancer.* 2019;125(12):1990-2001.
65. Bennett C, Wang Y, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009(4).
66. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, Participants MT. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
67. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Slangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal

or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.

68. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, Nuyttens J, van der Sangen MJC, Jeene PM, Reinders JG, van Berge Henegouwen MI, Thanos A, van Hooff JE, van Laarhoven HWM, van der Gaast A. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2816-24.

69. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.

70. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Bautmans I, Bertière MC, Brandi ML, Al-Daghri NM, Burlet N, Cavalier E, Cerreta F, Cherubini A, Fielding R, Gielen E, Landi F, Petermans J, Reginster JY, Visser M, Kanis J, Cooper C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170.

71. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(6):2333-8.

72. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. 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(7):629-35.

73. Zopfs D, Theurich S, Große Hokamp N, Knuever J, Gerecht L, Borggrefe J, Schlaak M, Pinto Dos Santos D. Single-slice CT measurements allow for accurate assessment of sarcopenia and body composition. *Eur Radiol.* 2020;30(3):1701-8.

74. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, van Loon LJ. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr).* 2014;36(2):545-7.

75. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(11):1091-6.

76. Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing. *J Pathol.* 2007;211(2):173-80.

77. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology.* 2008;9(4):213-28.

78. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(10):M911-6.

79. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(19):2068-78.

80. Chen Ja, Splenser A, Guillory B, Luo J, Mendiratta M, Belinova B, Halder T, Zhang G, Li YP, Garcia JM. Ghrelin prevents tumour-and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2015;6(2):132-43.

81. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, Gomes M, Baracos V, Bailey J, Price SR, Mitch WE, Goldberg AL. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. *The FASEB Journal*. 2004;18(1):39-51.
82. Barreto R, Mandili G, Witzmann FA, Novelli F, Zimmers TA, Bonetto A. Cancer and chemotherapy contribute to muscle loss by activating common signaling pathways. *Frontiers in physiology*. 2016;7:472.
83. Katayama M, Tanaka M, Yamamoto H, Ohbayashi T, Nimura Y, Ozawa T. Deleted mitochondrial DNA in the skeletal muscle of aged individuals. *Biochemistry international*. 1991;25(1):47-56.
84. Alexeyev MF, Ledoux SP, Wilson GL. Mitochondrial DNA and aging. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(4):355-64.
85. von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(1):64-74.
86. Picca A, Calvani R. Molecular Mechanism and Pathogenesis of Sarcopenia: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6).
87. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008;43(1):24-33.
88. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, Pomatto LCD, Sun PY, Davies KJA, Grune T. Sarcopenia - Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101200.
89. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
90. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the new York Academy of Sciences*. 2000;908(1):244-54.
91. Lou N, Chi CH, Chen XD, Zhou CJ, Wang SL, Zhuang CL, Shen X. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: A prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):188-95.
92. Tegels JJ, van Vugt JL, Reisinger KW, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, Derikx JP, Stoot JH. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J Surg Oncol*. 2015;112(4):403-7.
93. Anconina R, Ortega C, Metser U, Liu ZA, Suzuki C, McInnis M, Darling GE, Wong R, Taylor K, Yeung J, Chen EX, Swallow CJ, Bajwa J, Jang RW, Elimova E, Veit-Haibach P. Influence of sarcopenia, clinical data, and 2-[(18)F] FDG PET/CT in outcome prediction of patients with early-stage adenocarcinoma esophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(3):1012-20.
94. Elliott JA, Doyle SL, Murphy CF, King S, Guinan EM, Beddy P, Ravi N, Reynolds JV. Sarcopenia: Prevalence, and Impact on Operative and Oncologic Outcomes in the Multimodal Management of Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2017;266(5):822-30.
95. Palmela C, Velho S, Agostinho L, Branco F, Santos M, Santos MP, Oliveira MH, Strecht J, Maio R, Cravo M, Baracos VE. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):74-87.

96. Tan BH, Brammer K, Randhawa N, Welch NT, Parsons SL, James EJ, Catton JA. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):333-8.
97. Shi B, Liu S, Chen J, Liu J, Luo Y, Long L, Lan Q, Zhang Y. Sarcopenia is Associated with Perioperative Outcomes in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(4):213-22.
98. Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Zhou CJ, Wang SL, Lou N, Ma LL, Yu Z, Shen X. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3164.
99. Kawamura T, Makuuchi R, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Yasui H, Aoyama T, Inano T, Terashima M. Long-Term Outcomes of Gastric Cancer Patients with Preoperative Sarcopenia. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1625-32.
100. Ricciardolo AA, De Ruvo N, Serra F, Prampolini F, Solaini L, Battisti S, Missori G, Fenocchi S, Rossi EG, Sorrentino L, Salati M, Spallanzani A, Cautero N, Pecchi A, Ercolani G, Gelmini R. Strong impact of sarcopenia as a risk factor of survival in resected gastric cancer patients: first Italian report of a Bicentric study. *Updates Surg.* 2022;74(1):283-93.
101. Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, Edahiro K, Korehisa S, Taniguchi D, Tsutsumi R, Nishimura S, Nakaji Y, Akiyama S, Tajiri H, Nakanishi R, Kurashige J, Sugiyama M, Oki E, Maehara Y. Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Esophagogastric Junction Cancer or Upper Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1804-10.
102. Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X, Wang Z. Predictive Value of Preoperative Sarcopenia in Patients with Gastric Cancer: a Meta-analysis and Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(11):1890-902.
103. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, Catton JA, Lobo DN. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr.* 2012;31(1):74-7.
104. den Boer RB, Jones KI, Ash S, van Boxel GI, Gillies RS, O'Donnell T, Ruurda JP, Sgromo B, Silva MA, Maynard ND. Impact on postoperative complications of changes in skeletal muscle mass during neoadjuvant chemotherapy for gastro-oesophageal cancer. *BJS Open.* 2020;4(5):847-54.
105. Järvinen T, Ilonen I, Kauppi J, Salo J, Räsänen J. Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):27.
106. Yassaie SS, Keane C, French SJH, Al-Herz FAJ, Young MK, Gordon AC. Decreased total psoas muscle area after neoadjuvant therapy is a predictor of increased mortality in patients undergoing oesophageal cancer resection. *ANZ J Surg.* 2019;89(5):515-9.
107. Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, Maisey N, Ross P, Gaya A, Landau DB, Cook GJ, Griffin N, Mason R. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(5):998-1005.
108. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer.* 2012;118(19):4785-94.

109. Reijneveld EAE, Bor P, Dronkers JJ, Argudo N, Ruurda JP, Veenhof C. Impact of curative treatment on the physical fitness of patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021.
110. Wang P, Wang S, Li X, Lin G, Ma Y, Xiao R, Li H, Qiu M, Yang F. Skeletal muscle wasting during neoadjuvant therapy as a prognosticator in patients with esophageal and esophagogastric junction cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2022;97:106206.
111. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):944-53.
112. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-30.
113. Beetz NL, Maier C, Segger L, Shnayien S, Trippel TD, Lindow N, Bousabarah K, Westerhoff M, Fehrenbach U, Geisel D. First PACS-integrated artificial intelligence-based software tool for rapid and fully automatic analysis of body composition from CT in clinical routine. *JCSM Clinical Reports*. 2022;7(1):3-11.
114. Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, Pimiento JM, Jeong D, Hollenbeak CS, Wong J. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(3):589-95.
115. Nishigori T, Tsunoda S, Obama K, Hisamori S, Hashimoto K, Itatani Y, Okada K, Sakai Y. Optimal Cutoff Values of Skeletal Muscle Index to Define Sarcopenia for Prediction of Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3596-603.
116. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Routledge; 2013.
117. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, Saint-Aubert B. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(13):1715-21.
118. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(35):5210.
119. Dawson JK, Dorff TB, Todd Schroeder E, Lane CJ, Gross ME, Dieli-Conwright CM. Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):368.
120. Kita R, Miyata H, Sugimura K, Tanaka K, Makino T, Yamashita K, Yamasaki M, Motoori M, Shiraishi O, Kimura Y, Yasuda T, Yano M, Doki Y. Clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on the preservation of skeletal muscle mass in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4380-5.
121. Takiguchi K, Furuya S, Sudo M, Saito R, Yamamoto A, Ashizawa N, Hirayama K, Shoda K, Akaike H, Hosomura N, Kawaguchi Y, Amemiya H, Kawaida H, Inoue S, Kono H,

- Ichikawa D. Prognostic effect of sarcopenia in colorectal cancer recurrence. *Nutrition*. 2021;91-92:111362.
122. Kawakita Y, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Nagaki Y, Imai K, Minamiya Y. Decreases in the Psoas Muscle Index Correlate More Strongly with Survival than Other Prognostic Markers in Esophageal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Esophagectomy. *World J Surg*. 2020;44(5):1559-68.
123. Limon-Miro AT, Valencia ME, Lopez-Teros V, Alemán-Mateo H, Méndez-Estrada RO, Pacheco-Moreno BI, Astiazaran-Garcia H. An individualized food-based nutrition intervention reduces visceral and total body fat while preserving skeletal muscle mass in breast cancer patients under antineoplastic treatment. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4394-403.
124. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
125. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
126. Su H, Ruan J, Chen T, Lin E, Shi L. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):82.
127. Yoon HG, Oh D, Ahn YC, Noh JM, Pyo H, Cho WK, Song YM, Park M, Hwang NY, Sun JM, Kim HK, Zo JI, Shim YM. Prognostic Impact of Sarcopenia and Skeletal Muscle Loss During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).
128. Rinninella E, Strippoli A, Cintoni M, Raoul P, Vivolo R, Di Salvatore M, Genco E, Manfredi R, Bria E, Tortora G, Gasbarrini A, Pozzo C, Mele MC. Body Composition Changes in Gastric Cancer Patients during Preoperative FLOT Therapy: Preliminary Results of an Italian Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(3).
129. Fujihata S, Ogawa R, Nakaya S, Hayakawa S, Okubo T, Sagawa H, Tanaka T, Takahashi H, Matsuo Y, Takiguchi S. The impact of skeletal muscle wasting during neoadjuvant chemotherapy on postoperative anastomotic leakage in patients with esophageal cancer. *Esophagus*. 2021;18(2):258-66.
130. Choi MH, Oh SN, Lee IK, Oh ST, Won DD. Sarcopenia is negatively associated with long-term outcomes in locally advanced rectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):53-9.
131. Lyon TD, Frank I, Takahashi N, Boorjian SA, Moynagh MR, Shah PH, Tarrell RF, Cheville JC, Viers BR, Tollefson MK. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):216-22.e5.
132. West MA, Baker WC, Rahman S, Munro A, Jack S, Grocott MP, Underwood TJ, Levett DZ. Cardiopulmonary exercise testing has greater prognostic value than sarcopenia in oesophago-gastric cancer patients undergoing neoadjuvant therapy and surgical resection. *J Surg Oncol*. 2021;124(8):1306-16.

133. Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):10-22.
134. Hayashi N, Ando Y, Gyawali B, Shimokata T, Maeda O, Fukaya M, Goto H, Nagino M, Kodera Y. Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncol Rep*. 2016;35(3):1727-31.
135. Huang CH, Lue KH, Hsieh TC, Liu SH, Wang TF, Peng TC. Association Between Sarcopenia and Clinical Outcomes in Patients With Esophageal Cancer Under Neoadjuvant Therapy. *Anticancer Res*. 2020;40(2):1175-81.
136. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, Fujiwara T. Sarcopenia and Comorbidity in Gastric Cancer Surgery as a Useful Combined Factor to Predict Eventual Death from Other Causes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1160-6.
137. Zheng ZF, Lu J, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Lin M, Huang CM. A Novel Prognostic Scoring System Based on Preoperative Sarcopenia Predicts the Long-Term Outcome for Patients After R0 Resection for Gastric Cancer: Experiences of a High-Volume Center. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1795-803.
138. Grotenhuis BA, Shapiro J, van Adrichem S, de Vries M, Koek M, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ. Sarcopenia/Muscle Mass is not a Prognostic Factor for Short- and Long-Term Outcome After Esophagectomy for Cancer. *World J Surg*. 2016;40(11):2698-704.
139. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1-19.
140. Huang DD, Cai HY, Chen XY, Dong WX, Wangchuk D, Yan JY, Chen XL, Dong QT. Value of Sarcopenia defined by the new EWGSOP2 consensus for the prediction of Postoperative Complications and Long-term Survival after Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: A comparison with four common nutritional screening tools. *J Cancer*. 2020;11(19):5852-60.
141. Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, Lou N, Chen FF, Zhou CJ, Shen X, Yu Z. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):556-64.
142. Hagens ERC, Feenstra ML, van Egmond MA, van Laarhoven HWM, Hulshof M, Boshier PR, Low DE, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Influence of body composition and muscle strength on outcomes after multimodal oesophageal cancer treatment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):756-67.
143. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):58-74.
144. Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cell Mol Biol Lett*. 2020;25:35.
145. Surov A, Pech M, Gessner D, Mikusko M, Fischer T, Alter M, Wienke A. Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(10):5298-310.
146. Ikeda T, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakamoto Y, Katayama Y, Shirakawa Y, Fujiwara T, Senda M. Effectiveness of early exercise on reducing skeletal muscle loss during preoperative neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg Today*. 2022.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lidan Chai, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss einer Sarkopenie auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und postoperative Liegedauer bei gastroösophagealen Adenokarzinomen“,

„Role of sarcopenia on overall survival, disease-free survival and postoperative length of stay for gastroesophageal adenocarcinomas“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

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

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

11. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen herzlich bedanken, die mir bei der Durchführung und Anfertigung dieser Doktorarbeit geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Thuss für seine fachliche und menschliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit. Insbesondere für die ausgezeichnete Betreuung und die wertvollen Ratschläge möchte ich ihm danken.

Meinem Zweitbetreuer PD Dr. med. Pelzer danke ich für die Bereitschaft, diese Doktorarbeit zu begleiten.

Dr. med. Lorusso danke ich für die fachlichen Diskussionen, konstruktiven Anregungen und die kontinuierliche Begleitung während dieser Arbeit.

Meinem Freund möchte ich für die Freude, Sicherheit und das Vertrauen danken, mit denen er mich immer und so auch während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt hat.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester für ihre bedingungslose Liebe, ihren unendlichen Rückhalt und ihren immerwährenden Zuspruch danken. Sie inspirieren mich. Es erfüllt mich mit Stolz und Glückseligkeit, Teil einer so wundervollen Familie zu sein. Ihnen widme ich diese Arbeit.

12. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Chai, Lidan

Emailadresse: lidan.chai@gmail.com

Matrikelnummer: 220771

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Thuß

Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik mit

Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und

Tumorimmunologie (CVK)

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Lidan Chai* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *Termin 1: 20.01.2022*
- *Termin 2: 04.02.2022*
- *Termin 3: 03.03.2022*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Kaplan-Meier-Kurven zur Analyse von Ereigniszeiten
- Voraussetzung proportionaler Hazards für die Cox-Regression verletzt, wenn die Kurven sich überschneiden
- Sekundäre Hypothesen werden nur explorativ untersucht, nicht konfirmatorisch

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 7.3.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Michaela Maria Freitag



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel