

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Computertomographie-basierte Erfassung der  
Körperkonstitution an chirurgischen Patient\*innen mit  
Ösophaguskarzinom

Computed tomography-based Assessment of Body  
Composition in Surgical Patients with Esophageal Cancer

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pia Christina Elisabeth Gabriel

Datum der Promotion: 30.11.2023

# Vorwort

Teilergebnisse der hier vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgender Originalarbeit publiziert:

Fehrenbach U, Wuensch T, **Gabriel P**, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, Beetz NL, Den-  
ecke C, Kröll D, Raakow J, Knitter S, Chopra S, Thuss-Patience P, Pratschke J, Hamm B,  
Biebl M, Geisel D.

*CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative  
Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma.*  
Cancers. 2021; 13(12):2921.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>7</b>
<b>1 Einführung und Fragestellung</b>	<b>9</b>
1.1 Das Ösophaguskarzinom . . . . .	9
1.1.1 Epidemiologie . . . . .	9
1.1.2 Prognose . . . . .	9
1.1.3 Histologische Einteilung und Ätiologie . . . . .	9
1.1.4 Klinik . . . . .	10
1.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung . . . . .	11
1.1.6 Therapie . . . . .	13
1.1.6.1 Chirurgische Therapie . . . . .	14
1.1.6.2 postoperatives Komplikationsrisiko und Mortalität . . . . .	16
1.2 Sarkopenie beim EC . . . . .	18
1.2.1 Tumorkachexie und Unterernährung bei Krebserkrankungen . . . . .	18
1.2.2 Definition Sarkopenie . . . . .	19
1.2.3 Epidemiologie . . . . .	20
1.2.4 Pathophysiologie der karzinombedingten Sarkopenie . . . . .	22
1.2.5 Sarkopenie als Risikofaktor . . . . .	24
1.2.6 Sarkopene Adipositas . . . . .	25
1.2.7 Therapie der Sarkopenie bei EC . . . . .	27
1.2.7.1 Ernährungstherapie . . . . .	28
1.2.7.2 Bewegungstherapie . . . . .	28
1.2.7.3 Medikamentöse Therapie . . . . .	29
1.2.8 Radiologische Methoden zur Messung der Körperkonstitution . . . . .	29
1.2.8.1 CT-Gewebesegmentierung (2D) . . . . .	30
1.2.8.2 CT-Volumetrie (3D) . . . . .	31
1.3 Fragestellung . . . . .	32
<b>2 Methodik</b>	<b>33</b>
2.1 Studienkollektiv . . . . .	33

2.1.0.1	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	33
2.2	Bildmaterial . . . . .	34
2.3	Datenerhebung . . . . .	34
2.3.1	Segmentierung (2D) . . . . .	35
2.3.2	Volumetrie (3D) . . . . .	36
2.3.3	Statistische Analyse . . . . .	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Studienkollektiv . . . . .	39
3.2	Patient*inneneigenschaften . . . . .	39
3.3	Korrelationen und Zusammenhänge präoperativer CT-Biomarker und postoperativer Endpunkte . . . . .	41
3.4	Überlebenszeitanalyse . . . . .	43
3.5	Subanalyse: Untersuchung von prä- und postoperativen CT-Biomarkern . . . . .	47
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse . . . . .	51
4.1.1	Sarkopenie/ sarkopene Adipositas und postoperative Endpunkte . . . . .	52
4.1.1.1	Sarkopenie/sarkopene Adipositas und postoperative Komplikationsparameter . . . . .	52
4.1.1.2	Sarkopenie/sarkopene Adipositas und Krankenhausverweildauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben . . . . .	53
4.1.2	Biomarker und postoperative Endpunkte . . . . .	53
4.1.2.1	muskuläre Biomarker . . . . .	53
4.1.2.2	Fettgewebe Biomarker . . . . .	54
4.1.3	Subanalyse . . . . .	55
4.2	Limitationen . . . . .	56
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick . . . . .	57
	<b>Literatur</b>	<b>59</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>79</b>
	<b>Anteilerklärung</b>	<b>80</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>81</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>83</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>84</b>
	<b>Statistikbescheinigung</b>	<b>85</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Siewert Klassifikation für AEG Tumore [18] . . . . .	11
Abb. 2	Kurativer Therapiealgorithmus für das EC [11] . . . . .	14
Abb. 3	Proteolytische Signalwege im Myozyten [99, 55, 75] . . . . .	23
Abb. 4	Beispielbild L3-Segmentierung in der CT . . . . .	35
Abb. 5	Beispiele segmentierter L3-Schnittbilder: A=physiologische Körperkonstitution, B=Sarkopenie, C=sarkopene Adipositas . . . . .	36
Abb. 6	Beispiel einer manuellen Volumetrie des Psoasmuskels mit 3D-Rekonstruktion . . . . .	37
Abb. 7	Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs . . . . .	39
Abb. 8	Kaplan-Meier-Kurven zu Krankenhausverweildauer (A, D), progressionsfreies Überleben (B, E) und Gesamtüberleben (C, F) bei Sarkopenie und sarkopene Adipositas [169] . . . . .	45

## Tabellenverzeichnis

Tab.1	Klinische Stadieneinteilung AdenoCA und PlattenepithelCa der Speiseröhre [17] . . . . .	12
Tab.2	Klinische TNM-Klassifikation für das EC und AEG Tumore [17] . . . . .	12
Tab.3	Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen [1] . . . . .	17
Tab.4	EWGSOP-Diagnosekriterien für Sarkopenie, Messverfahren und Cut-off Werte [71] . . . . .	21
Tab.5	Übersichtstabelle Patient*inneneigenschaften . . . . .	40
Tab.6	Korrelationsanalyse postoperativer Komplikationsparameter und präoperativer CT-Biomarker . . . . .	42
Tab.7	Zusammenhänge Sarkopenie/sarkopene Adipositas und postoperative Komplikationsparameter . . . . .	43
Tab.8	Cox-Regressionsanalyse Sarkopenie . . . . .	46
Tab.9	Cox-Regressionsanalyse sarkopene Adipositas . . . . .	46
Tab.10	Vergleich prä- und postoperativer CT-Biomarker . . . . .	47
Tab.11	Regressionsanalyse: postoperative Komplikationsparameter und Biomarkerverlust (Fettgewebe) . . . . .	49
Tab.12	Regressionsanalyse: postoperative Komplikationsparameter und Biomarkerverlust (Muskelgewebe) . . . . .	50

# Abkürzungsverzeichnis

<b>EC</b>	Ösophaguskarzinom
<b>Ca</b>	Karzinom
<b>AEG</b>	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
<b>GERD</b>	Gastroösophageale Refluxkrankheit
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>VAS</b>	Visuelle Analog Skala
<b>ECCG</b>	Esophagectomy Complication Consensus Group
<b>et al.</b>	et alii
<b>QoL</b>	Quality of Life
<b>ÖGD</b>	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>ESPEN</b>	Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel
<b>DGEM</b>	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
<b>etc.</b>	et cetera
<b>d.h.</b>	daher
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>EZ</b>	Ernährungszustand
<b>NRS</b>	Nutritional Risk Screening
<b>SGA</b>	Subjective Global Assessment
<b>EWGSOP</b>	European Working Group on Sarcopenia in Old People
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>BIA</b>	Bioelektrische Impedanzanalyse
<b>DXA</b>	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
<b>LMSI</b>	Lumbaler Skelettmuskelindex
<b>PMA</b>	Psoasmuskelfläche

<b>PVI</b>	Psoasvolumenindex
<b>VAT</b>	Viszerale Fettgewebefläche, <i>visceral adipose tissue</i>
<b>SAT</b>	Subkutane Fettgewebefläche, <i>subcutaneous adipose tissue</i>
<b>ATR</b>	abdominelle Fettgewebeeratio <i>adipose tissue ratio</i>
<b>TAMA</b>	gesamtabdominelle Muskelfläche
<b>UPP</b>	<i>Ubiquitin Proteasom Pathway</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>IGF-1</b>	<i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nukleärer Faktor $\kappa$ B
<b>IL</b>	Interleukin
<b>L</b>	Lendenwirbelkörper
<b>OP</b>	Operation
<b>HE</b>	Hounsfield Einheiten
<b>ROI</b>	<i>Region of Interest</i>
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>DICOM</b>	Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin
<b>2D/3D</b>	zweidimensional/dreidimensional
<b>NSAR</b>	Nicht steroidale Antirheumatika
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient
<b>mGPS</b>	Glasgow-Prognose-Score
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>Rk</b>	Regressionskoeffizient
<b>IQR</b>	Interquartilsabstand
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b><math>\Delta</math></b>	Delta

Die Abkürzung der SI-Einheiten werden als bekannt vorausgesetzt.

## Abstract (Deutsch)

**Einleitung:** Routinemäßig durchgeführte Schnittbildgebung kann zur Quantifizierung von Muskel und Fett genutzt werden. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, den prädiktiven Wert dieser Biomarker aus der Computertomographie (CT) hinsichtlich perioperativer Morbidität und Überleben bei chirurgischen Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom (EC) zu untersuchen.

**Methodik:** 85 Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem EC nach neoadjuvanter Therapie, die im Zeitraum Januar 2014 bis Januar 2019 durch eine Ösophagektomie behandelt wurden, konnten retrospektiv eingeschlossen werden. Prä- und postoperative CT-Datensätze wurden zur Segmentierung von Muskel - und Fettflächen sowie der Volumetrie der Psoasmuskeln herangezogen. Ermittelt wurden die Biomarker VAT (viszerales Fettgewebe), SAT (subkutanes Fettgewebe), TAMA (gesamtabdominelle Muskelfläche), PMV (Psoasvolumen) und PMA (Psoasfläche), ATR (abdominelle Fettgewebeeratio) und LSMI (lumbaler Skelettmuskelindex). Eine Sarkopenie wurde über einen LSMI von  $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bei Frauen und  $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bei Männern definiert. Eine sarkopene Adipositas lag bei einer gleichzeitig bestehenden Sarkopenie und einem BMI  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  vor. Die Biomarker wurden in einer explorativen Datenanalyse mit den Endpunkten Komplikationen (gesamt), Major Komplikationen nach Clavien-Dindo [1], Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie, Krankenhausverweildauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben korreliert.

**Ergebnisse:** Präoperativ wurde bei 58 (68.2%) eine Sarkopenie und bei 7 (8.2%) Patient\*innen eine sarkopene Adipositas festgestellt. Bei Sarkopenie wurde ein erhöhtes Risiko für Pneumonie (Odds Ratio (OR)=2.69), Anastomoseninsuffizienz (OR=1.28), Major Komplikationen (OR=2.59) und Komplikationen (gesamt) (OR=2.38) ermittelt. Zusätzlich verstärkt zeigte sich dieser Effekt bei sarkopener Adipositas und Major Komplikationen (OR=6.00), Anastomoseninsuffizienzen (OR=3.07) und Pneumonien (OR=6.36). Die mittlere Krankenhausverweildauer war bei Sarkopenie um 2 Tage (KI[12.3-19.8],  $p=0.030$ ), bei sarkopener Adipositas um 32 Tage (KI[13.6-16.4],  $p=0.013$ ) verlängert. Das mittlere progressionsfreie Überleben war bei Sarkopenie 9 Monate (KI[0.585-39.415],  $p=0.244$ ), bei sarkopener Adipositas um 2 Monate (KI[0.00-19.02],  $p=0.634$ ) verkürzt, das mittlere Gesamtüberleben bei Sarkopenie um 9 Monate (KI[4.70-35.30],  $p=0.432$ ), bei sarkopener Adipositas um 30 Monate ( $p=0.385$ ) verkürzt. Postoperativ wurden 76% der Patient\*innen als sarkopen und 14% mit einer sarkopenen Adipositas eingestuft. Es konnte ein stärkerer Verlust von Fettmasse (30.31-50.45%) als von Muskelmassebiomarkern (3.17-6.22%) beobachtet werden.

**Zusammenfassung:** Die Sarkopenie ist bei der Mehrheit der EC Patient\*innen vorliegend und ist mit einer erhöhten Morbidität und einem ungünstigeren Langzeitoutcome nach Ösophagektomie assoziiert. Der Einsatz der CT-Gewebequantifizierung kann zur verbesserten prätherapeutischen Risikostratifizierung von EC Patient\*innen beitragen.

## Abstract (Englisch)

**Background:** Routinely obtained computed tomography (CT) scans can be used to quantify muscle and fat compartments. The aim of this study was to evaluate the predictive value of CT biomarkers regarding perioperative morbidity and survival in surgical patients with esophageal cancer (EC).

**Methods:** 85 patients with locally advanced EC after neoadjuvant therapy who underwent esophagectomy between January 2014 and January 2019 were retrospectively included. Pre- and postoperative CT datasets were used for the segmentation of muscle and fat areas and volumetric analysis of the psoas muscles. The body composition imaging biomarkers VAT (visceral adipose tissue), SAT (subcutaneous fat adipose tissue), TAMA (total abdominal muscle area), PMV (psoas volume) and PMA (psoas area), ATR (abdominal adipose tissue ratio) and LSMI (lumbar skeletal muscle index) were determined. Sarcopenia was defined as an LSMI of  $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in women and  $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  in men. Sarcopenic obesity was characterized by the coexistence of sarcopenia and a  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . The biomarkers were correlated with complications (total), major complications (according to Clavien-Dindo [1]), anastomotic leakage, pneumonia, length of hospital stay, progression-free survival, and overall survival.

**Results:** Preoperatively, 58 (68.2%) patients were diagnosed with sarcopenia and 7 (8.2%) with sarcopenic obesity. Sarcopenia was associated with an increased risk of pneumonia (odds ratio (OR) = 2.69), anastomotic leakage (OR = 1.28), major complications (OR = 2.59) and total complications (OR = 2.38). This effect was most pronounced in patients with sarcopenic obesity, with a significant increase in the risk of major complications (OR = 6.00), anastomotic leakages (OR = 3.07) and pneumonia (OR = 6.36). Median length of hospital stay was prolonged by 2 days (CI [12.3-19.8],  $p=0.030$ ) for sarcopenia and 32 days (CI [13.6-16.4],  $p=0.013$ ) for sarcopenic obesity. Median progression-free survival was 9 months (CI [0.585-39.415],  $p=0.244$ ) shorter in sarcopenia, 2 months (CI [0.00-19.02],  $p=0.634$ ) shorter in sarcopenic obesity, median overall survival was 9 months (CI [4.70-35.30],  $p=0.432$ ) shorter in sarcopenic obesity and 30 months ( $p=0.385$ ) shorter in sarcopenia. Postoperatively, 76% of the patients were classified as sarcopenic and 14% with sarcopenic obesity. A more significant postoperative decline in fat mass (30.31-50.45%) compared to muscle mass biomarkers (3.17-6.22%) was observed.

**Conclusion:** Sarcopenia is prevalent in EC patients and is an indicator for an increased morbidity and unfavorable outcomes after esophagectomy. The use of CT body composition biomarkers can contribute to improve preoperative risk stratification of EC patients.

# 1 Einführung und Fragestellung

## 1.1 Das Ösophaguskarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Ösophaguskarzinom (EC, „esophageal carcinoma“; Synonym: Speiseröhrenkrebs) ist die siebthäufigste Tumorerkrankung weltweit und die sechsthäufigste Todesursache unter allen Krebsentitäten [2]. Global gesehen sind geographische und ethnologische Unterschiede zu verzeichnen: die höchsten Inzidenzen können in Ostasien, im südlichen und östlichen Afrika gefolgt von Nordeuropa verzeichnet werden [3, 2, 4].

In Deutschland liegt laut dem Robert-Koch-Institut der prozentuelle Anteil des EC an allen Krebsneuerkrankungen bei Frauen bei 0.8% und bei Männern bei 2.2% (Stand 2018). Rund 1.3% der Krebstodesfälle bei Frauen und 3.4% bei Männern sind auf Speiseröhrenkrebs zurückzuführen. Männer erkranken im Schnitt dreimal häufiger und sind mit einem mittleren Erkrankungsalter von 68 Jahren rund 3 Jahre früher betroffen als Frauen [5, 4].

### 1.1.2 Prognose

Trotz der Weiterentwicklung multimodaler Therapiekonzepte und chirurgischer Verfahren ist die Prognose des EC nach wie vor ungünstig: die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 22-24% [6, 7, 8, 3]. Grund ist mitunter eine oft verzögerte Diagnosestellung, welche auf die häufig unspezifische Symptomatik der Erkrankung zurückzuführen ist. Lediglich jeder dritte Tumor wird in einem frühen kurativen Stadium (UICC I/II) diagnostiziert [6, 7].

### 1.1.3 Histologische Einteilung und Ätiologie

Neoplasien der Speiseröhre manifestieren sich grundsätzlich als Plattenepithelkarzinom (PlattenepithelCa) oder als Adenokarzinom (AdenoCa). Diese histologischen Subtypen weisen merkliche Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, Lokalisation, Pathogenese, Therapie und Prognose auf. Seltene Ösophagustumore wie z.B. neuroendokrine, kleinzellige Karzinome oder primäre Melanome werden in dieser Arbeit nicht behandelt [9].

In den letzten Jahrzehnten konnte eine deutliche Dynamik des Verteilungsmusters der zwei dominierenden Subtypen beobachtet werden: während im weltweiten Vergleich das PlattenepithelCa des Ösophagus zunehmend rückläufig ist, stieg die Inzidenz des AdenoCa vor allem in den westlichen Nationen rasant an [5, 10]. Zwischen 1973 und 2001 war das AdenoCa eine der am schnellsten zunehmenden Krebserkrankungen in den Industriestaaten [7]. Auch in Deutschland ist der Anteil des AdenoCa an allen Tumoren der Speiseröhre auf 47% gestiegen und hat somit das PlattenepithelCa als vorherrschenden Subtyp abgelöst [5]. Als Ursache werden veränderte Risikofaktoren hinsichtlich Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten, genetische Faktoren und Umweltfaktoren diskutiert.

Das **AdenoCa**, wozu auch das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG) gezählt wird, tritt meist am Magenübergang und im unteren Drittel des Ösophagus auf. Die bedeutendsten Risikofaktoren für das AdenoCa sind Übergewicht und Nikotinabusus [6, 11]. Bis zu 60% der AdenoCa entstehen auf Basis einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), welche durch einen adipösen Ernährungszustand (EZ) auf Grund des erhöhten intrabdominellen Drucks begünstigt wird [12]. Das wiederholte Zurückfließen von Magensäure in den Ösophagus führt zu chronischen Entzündungen der Speiseröhrenschleimhaut und kann im weiteren Verlauf eine Präkanzerose (Barrett Ösophagus) und intestinale Metaplasien bedingen [11, 5, 9]. Die Zunahme des AdenoCa ist demnach als Konsequenz der steigenden Prävalenz von Adipositas und der dadurch entstehenden Refluxerkrankung anzuerkennen [13, 2].

Das **PlattenepithelCa** ist vorwiegend im oberen bis mittleren Drittel des Ösophagus lokalisiert und macht 43% der Karzinomerkrankungen der Speiseröhre aus [11, 5]. Hauptrisikofaktoren für die Entstehung des PlattenepithelCa sind Noxen wie Tabak und Alkohol [5], wobei ein kombinierter Konsum den schädlichen Effekt synergistisch verstärkt [11]. Weitere negative Einflussfaktoren umfassen eine Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus 16 (HPV 16), eine stattgehabte Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich (dosisabhängig), der übermäßige Konsum von heißen Getränken, eine nitrosaminreiche Ernährung und Tylosis, eine seltene Erbkrankheit, die sich unter anderem durch palmare und plantare Hyperkeratosen auszeichnet [14, 11, 12]. Außerdem wurde der traditionelle Konsum von Mate-Tee in Südamerika und das Kauen von Betelnüssen als potenziell kanzerogen eingestuft [3, 2, 11, 4]. Rückblickend wird die regrediente Inzidenz des PlattenepithelCa durch eine steigende Lebensqualität, gesündere Ernährungsweisen und vor allem durch eine Abnahme des Zigarettenkonsums erklärt [7, 15].

Weitere seltenere Ursachen, die eine Krebsneuentstehung im Ösophagus begünstigen sind Stenosen durch Säureverätzung, das Plummer-Vinson-Syndrom (Schleimhautatrophie der Speiseröhre bei länger bestehender Eisenmangelanämie) und eine Achalasie [11, 14, 12]. Bei der Achalasie handelt es sich um eine Erkrankung, welche durch eine Motilitätsstörung des Ösophagus und des Ösophagussphinkters am Magenübergang charakterisiert wird. Der dadurch eingeschränkte Schluckvorgang und Obstruktionen können zu einer verlängerten Kontaktzeit mit kanzerogenen Nahrungsinhaltsstoffen führen, Irritationen der Ösophagusschleimhaut auslösen und so das Zellentartungsrisiko erhöhen [3].

#### 1.1.4 Klinik

Klinische Symptome des EC sind anfänglich unspezifisch und manifestieren sich oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, was zur Verzögerung der Diagnosestellung beitragen kann. Die Leitsymptome des Speiseröhrenkrebses sind Dysphagie und ungewollter, progressiver Gewichtsverlust. Im weiteren Verlauf kann eine Stenosierung der Speiseröhre den Ernährungsprozess erheblich einschränken. Dysphagie, Regurgitation, retrosternaler Druck-

schmerz, rezidivierendes Erbrechen, Dyspepsie und Inappetenz sind weitere Symptome, die ein Ernährungsdefizit und eine Gewichtsabnahme verstärken können [12]. Nicht selten können gastrointestinale Blutungen und eine daraus resultierende Anämie auftreten [16]. Weil die obere Speiseröhre nicht mit Serosa überzogen ist, sind hier eine frühzeitige Infiltration benachbarter Strukturen, eine submuköse Ausbreitung und eine lymphogene Metastasierung typisch. Eine hämatogene Streuung des Tumors in Leber, Lunge und Skelett erfolgt meist erst im späteren Krankheitsverlauf [12].

### 1.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung

Eine exakte Stadieneinteilung und die Lokalisation des Tumors sind maßgeblich entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen und die Abschätzung der Prognose [11]. Im Tumorstaging werden die Ausdehnung des Primärtumors, der Lymphknoten- und Metastasenbefall eruiert und anhand der TNM-Klassifikation (T=„tumor“, Primärtumor; N=„node“, regionale Lymphknoten; M=„metastasis“, Fernmetastasen) der UICC (Union for International Cancer Control) für Karzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs vier klinischen Stadien zugeordnet, siehe Tab. 1 und Tab. 2 [17].

Primäre Diagnostik bei Verdacht auf ein EC ist die Endoskopie der Speiseröhre und des Magens (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, ÖGD) mit histologischer Sicherung suspekter Läsionen [11, 9]. Bei einem pathologischen Befund sollte zudem eine radiäre Endosonographie zur Bestimmung der Tumorausdehnung, Infiltrationstiefe und des Lymphknotenstatus durchgeführt werden [11, 9]. Ein komplettes Tumorstaging umfasst außerdem eine Sonographie von Hals und Abdomen zum Ausschluss zervikaler Lymphknoten- und Lebermetastasen, eine Computertomographie (CT) von Hals, Thorax und Abdomen mit intravenösem Kontrastmittel und ggf. eine Positronenemissionstomographie (PET)/CT-Untersuchung bei vermutetem Lymphknotenbefall [11].

Ein Grenzproblem stellten bislang die AEG Tumore dar. Im klinischen Bereich werden AEG Tumore nach wie vor häufig anhand ihrer Lokalisation in Bezug zur Z-Linie nach der Siewert-Klassifikation eingeordnet [18], siehe Abb. 1: Siewert Typ I entspricht einem AdenoCa mit Zentrum ab 1-5 cm oberhalb der Z-Linie, Typ II mit Zentrum zwischen 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie und Typ III mit Zentrum ab 2-3 cm unterhalb der Z-Linie.

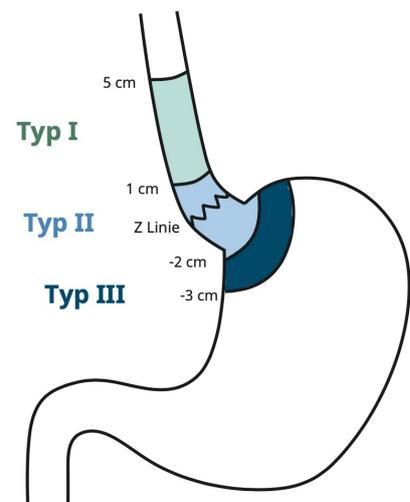


Abb. 1: Siewert Klassifikation für AEG Tumore [18]

**Tabelle 1.***Klinische TNM-Klassifikation für das EC und AEG Tumore***T - Primärtumor**

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Invasion der Submukosa
T2	Invasion der Muscularis propria
T3	Invasion der Adventitia
T4	Invasion der Nachbarstrukturen
T4a	Invasion von Pleura, Perikard, Vena azygos, Peritoneum oder Zwerchfell
T4b	Invasion anderer Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

**N - regionäre Lymphknoten**

Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

**M - Fernmetastasen**

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

*Anm.: entnommen aus [17]***Tabelle 2.***Klinische Stadieneinteilung des AdenoCa*

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1	T1	N0	M0
Stadium 2a	T1	N1	M0
Stadium 2b	T2	N0	M0
Stadium 3	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
Stadium 4a	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium 4b	Jedes T	Jedes N	M1

*Klinische Stadieneinteilung des PlattenepithelCa*

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1	T1	N0-1	M0
Stadium 2	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
Stadium 3	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Stadium 4a	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium 4b	Jedes T	Jedes N	M1

*Anm.: entnommen aus [17]*

Die aktuelle UICC-Klassifikation für das EC schließt jedoch AEG Tumore mit ein: ein Karzinom, dessen Zentrum im Abstand von 2 cm vom ösophagogastralen Übergang lokalisiert ist oder dessen Zentrum innerhalb von 2 cm in der proximalen Kardia liegt und in den ösophagogastralen Übergang hineinreicht (Siewert I/II), wird analog zum EC nach UICC klassifiziert [17, 9].

### 1.1.6 Therapie

Das vorliegende Kapitel bietet einen Überblick zur Therapie des EC mit Augenmerk auf die chirurgischen Behandlungsoptionen und richtet sich nach den Empfehlungen der aktuellen *S3 - Leitlinie für Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus*. Für weiterführende Informationen und Details zu Chemo- und Radiotherapieschemata, alternativen Therapiemöglichkeiten und chirurgischen Methoden darf auf den Originaltext verwiesen werden [11].

Die Therapie des EC erfolgt stadiengerecht und nach Absprache in einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Zusammen mit der Einschätzung von Resektabilität, Operabilität (Allgemeinzustand des/der Patient\*in, Komorbiditäten etc.) und Patient\*innenwunsch bildet das UICC-Stadium die Grundlage für eine kurative oder palliative Behandlungsentscheidung [9, 11].

Im Rahmen einer kurativ intendierten Therapie werden heute zunehmend multimodale Therapiestrategien verfolgt. Diese umfassen eine Kombination aus operativer Tumorentfernung plus Radiotherapie, Chemotherapie oder Radiochemotherapie, siehe Abb. 2 [11]. Ausnahmen sind Frühkarzinome (T1/T2, N0, M0), sollte eine endoskopische Resektion als ausreichend erachtet werden und das zervikale PlattenepithelCa, welches häufig eine eingeschränkte Resektabilität aufweist.

Als häufig eingesetzte Chemotherapieregime bei Plattenepithel- und AdenoCa sind erstens 5-Fluorouracil /Cisplatin, zweitens Carboplatin/Paclitaxel und drittens FOLFOX (Oxaliplatin, Folat, 5-Fluorouracil) zu nennen [11, 12].

Palliative Therapiekonzepte werden bei mangelnder Resektabilität des Tumors, Vorhandensein von Metastasen oder Inoperabilität der Patient\*innen eingeschlagen. Eine Heilung wird in einem palliativen Stadium per definitionem nicht verfolgt. Das Ziel der Palliativbehandlung ist die Symptomlinderung, die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlängerung der Lebenszeit. Die vorgeschlagene Erstlinientherapie sieht dahingehend primär eine systemische Chemotherapie und ggf. symptomatische Behandlungen vor. Beispielsweise kann eine Brachytherapie/Stentimplantation zur Linderung von Dysphagie oder eine Radio(chemo)therapie bei Stenosen und ausgeprägten gastrointestinalen Hämorrhagien erwogen werden. Bei HER2neu-Expriemierung ist eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab möglich [11].

Ein weiterer essentieller Grundstein der Behandlung des EC in allen Tumorstadien ist eine begleitende Ernährungstherapie. Wie bereits erwähnt, sind Patient\*innen mit Speise-

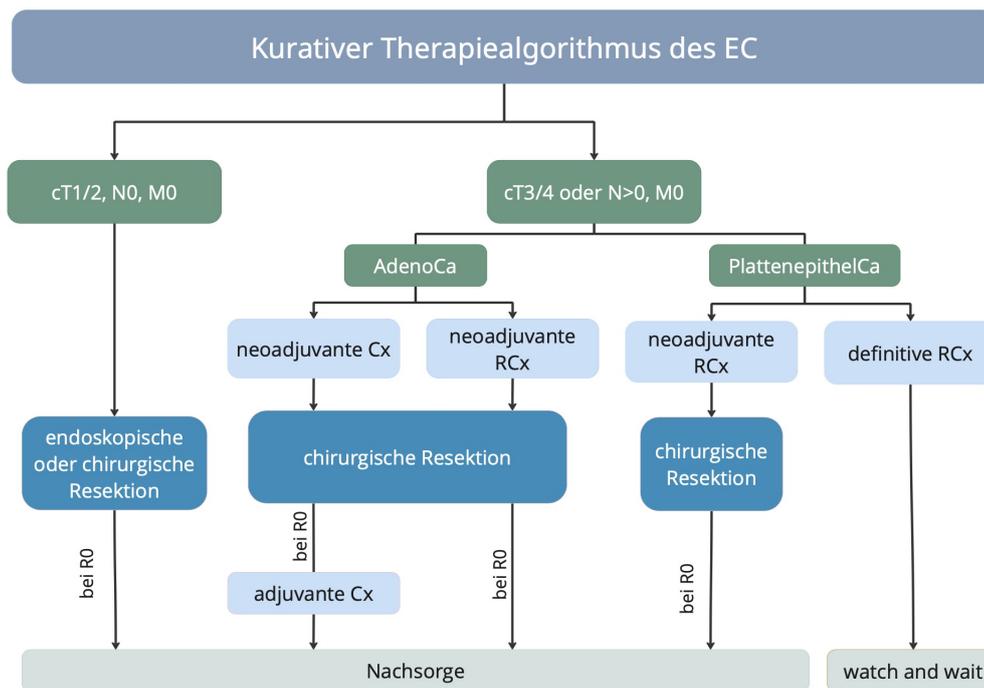


Abb. 2: Kurativer Therapiealgorithmus für das EC [11]; RCx=Radiochemotherapie, Cx=Chemotherapie

röhrenkrebs besonders gefährdet, eine Mangelernährung bzw. Tumorkachexie zu entwickeln, was den Therapieerfolg, die Lebensqualität und die Überlebensrate erheblich beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 1.2.1 *Unterernährung und Kachexie bei Karzinompatient\*innen*) [11, 19].

**1.1.6.1 Chirurgische Therapie** Wie in Abb. 2 aufgezeigt, ist die chirurgische Resektion bei lokal fortgeschrittenem Speiseröhrenkrebs (cT3/4) ein integraler Bestandteil der kurativen Therapie. Das Ziel ist die vollständige R0-Entfernung (tumorfreier Resektionsrand) des Tumors und der regionären Lymphknoten [11].

Der Ösophagus ist ca. 25 cm lang, beginnt am Unterrand des Ringknorpels und endet mit der Einmündung in den Magen. Er hat einen zervikalen, thorakalen und abdominalen Anteil (pars cervicalis, pars thoracica und pars abdominalis) und verläuft abschnittsweise im hinteren Mediastinum [20].

Unabhängig von der gewählten chirurgischen Methode ist die Ösophagektomie ein hochinvasiver Eingriff, der mit einem entsprechend großen operativen Komplikationsrisiko einhergeht. Auf Grund des Umfangs sowie des abdomino-thorakalen Zugangs und der notwendigen Einseitenventilation der Lunge stellt die Ösophagektomie, auch bei minimal-invasiver Operationstechnik, eine erhebliche Belastung für die Patient\*innen dar. Eine präoperative Risikoanalyse zur Sicherstellung einer ausreichenden Operabilität der Patient\*innen, inkl. Abschätzung des EZ sowie kardialer und metabolischer Risikofaktoren, ist daher unumgänglich [11].

Je nach Staging, Lokalisation, Resektabilität und Operabilität wird zwischen endoskopischen, offen chirurgischen oder minimal-invasiven, hybrid (offen plus minimal-invasiv) und roboter-assistierten Verfahren gewählt.

Bei Präkanzerosen, hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und mukosalem AdenoCa (T1a N0 M0) kann eine endoskopische Abtragung der Läsion als ausreichend erachtet werden [11]. Idealerweise wird die Neoplasie en-bloc entfernt. Handelt es sich um eine Läsion >1.5 cm, stellen eine Exzision in mehreren Stücken (Piecemeal-Technik) oder eine endoskopische Submukosadisektion weitere Optionen dar [9]. Im Anschluss an die ÖGD erfolgt ein histologisches Staging des Resektats mit der Frage nach Tiefeninfiltration, Lymphgefäß- und Veneninfiltration und Differenzierungsgrad [11]. Ist keine endoskopische R0-Resektion möglich, muss auf ein anderes chirurgisches Verfahren umgestellt werden. Um eine Progression zu verhindern, werden abschließend eine Ablation der nicht-neoplastischen Schleimhaut und regelmäßige Kontroll-Endoskopien (nach 3 Monaten, dann für 2 Jahre halbjährlich, danach jährlich) durchgeführt [11].

Handelt es sich um eine höhergradige Neoplasie, werden thorakale, abdominale, transhiatale und zervikale chirurgische Zugangswege notwendig. Das Operationsverfahren wird abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Neoplasie gewählt.

Bei Tumorlokalisation

- in der **pars cervicalis** wird nur in Ausnahmefällen eine totale Ösophagektomie oder eine Ösophagusresektion über einen zervikalen Zugang mit oberer Sternotomie in Betracht gezogen. In den meisten Fällen ist eine definitive Radiochemotherapie indiziert, um eine Verletzung des Nervus laryngeus recurrens und eine damit einhergehende Paresengefahr auszuschließen [11].
- im **mittleren thorakalen und distalen Ösophagus (incl. AEG Typ I)** ist eine subtotale Ösophagektomie (subtotal=verbleibender Ösophagustumpf) mit rekonstruktivem Magenhochzug empfohlen. Als Verfahren der zweiten Wahl, insbesondere bei Patient\*innen mit Voroperationen am Magen, kann statt eines Magenhochzugs auf eine Koloninterposition ausgewichen werden. In den meisten Fällen wird eine minimal-invasive Resektion nach „Ivor-Lewis“ vorgenommen. Diese beinhaltet einen abdominalen und einen rechts thorakalen Zugangsweg mit einer hoch intrathorakalen Anastomose. Der Vorteil einer intrathorakalen im Vergleich zu einer weiter kaudal liegenden Anastomose ist das verminderte Risiko für das Auftreten von postoperativem Reflux [11, 21].
- im **ösophagogastralen Übergang (AEG Typ II)** kann eine totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion, eine subtotale transthorakale Ösophagektomie oder eine transhiatale abdomino-zervikale Ösophagektomie erfolgen. Bei ausgedehnter Infiltration der unteren Speiseröhre wird die Ösophagektomie favorisiert. Bei ausgedehntem

Befall des Magens wird die Gastrektomie bevorzugt. Handelt es sich um einen langstreckigen Befall der Speiseröhre und des Magens, kann eine Entfernung beider Organe - eine Ösophagogastrrektomie mit späterem Koloninterponat - erforderlich sein [11].

- Im **ösophagogastralen Übergang (AEG Typ III)** wird eine totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion durchgeführt. Nach totaler Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion wird die Kontinuität meist mit einer Roux-Y-Jejunumschlinge und End-zu-Seit Ösophagojejunostomie transhiatal im unteren Mediastinum wiederhergestellt [11].

Zusätzlich zur Karzinomresektion erfolgt standardmäßig eine Zweifeld-Lymphadenektomie. Das Ausmaß der Lymphadenektomie richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors, wobei in drei Felder, nämlich zervikal, thorakal und abdominal unterteilt wird. Die minimal-invasive Chirurgie bzw. Hybridtechnik wird zwar gegenüber der offenen Operation empfohlen, hat sich jedoch als Standardverfahren noch nicht gänzlich durchgesetzt [11]. Vermutet wird, dass die Vorteile hinsichtlich postoperativen Komplikationen kurzfristig überwiegen, jedoch das längerfristige Outcome, gemessen an Parametern wie Gesamtüberleben und Rezidivrate, bei beiden Techniken ähnlich ausfallen [22, 23, 24]. Mehrere Studien verweisen zudem auf ein geringeres Auftreten von pulmonalen Komplikationen [25], weniger intraoperativen Blutverlust [26, 27, 22] sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer [27, 25, 22] und geringere postoperative Morbidität [28] im Zuge minimal-invasiver Operationstechniken. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Schmerzlevel (nach Visueller Analogskala, VAS) bis zum 10. postoperativen Tag geringer ausfällt als bei offenen Verfahren [24, 25]. Allerdings ist der minimal-invasive Zugangsweg mit längeren Operationszeiten [25] und höheren Kosten verbunden. Zudem wird auf ein größeres Risiko für die Entwicklung von Anastomosenstrikturen und daraus resultierender Dysphagie hingewiesen, was einen weiteren endoskopischen Eingriff zur Dehnung der Stenose zufolge haben kann [22, 29, 11]. Zu weiteren Endpunkten wie Anastomoseninsuffizienz, Verletzung des Nervus laryngeus recurrens und erfolgreicher Lymphknotenresektion sind bis dato keine eindeutigen Ergebnisse vorliegend [30, 31, 32, 27, 31].

**1.1.6.2 postoperatives Komplikationsrisiko und Mortalität** Trotz der Vielzahl an Operationsmethoden und Fortschritten in der minimal-invasiven Chirurgie bleibt die Ösophagektomie weiterhin ein Hochrisikoeingriff mit signifikanter perioperativer Mortalität und Morbidität. Die Krankenhaussterblichkeit nach Ösophagektomie wird auf 3.4-7.9% geschätzt [33, 34, 35]. Die 30-Tage-Mortalität rangiert zwischen 2.1-9.8% [34, 36, 37, 38, 35, 39, 40]. Die Inzidenz chirurgischer Komplikationen variiert je nach Publikation zwischen 22.9-59.0% [36, 41, 39, 38]. Mortalitäts- und Morbiditätszahlen fallen je nach miteinbezogenen Variablen wie Komorbiditäten, operativer Methode, Krankenhausvolumen, chirurgischer Expertise, Definition, histologische Subgruppe etc. unterschiedlich aus, was bei den oben genannten In-

---

**Tab. 3.**

---

*Clavien-Dindo Klassifikation für postoperative Komplikationen*

---

Grad I	jegliche Abweichung vom unkomplizierten postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit von chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Interventionen. Behandlungen mit Antipyretika, Antiemetika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte oder Physiotherapie möglich.
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung welche nicht in Grad I aufgeführt sind, wie der Einsatz von Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung
Grad III	chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention erforderlich
Grad IIIa	ohne Vollnarkose
Grad IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikationen mit Intensivpflichtigkeit
Grad IVa	Dysfunktion eines singulären Organs (inkl. Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten/Krankenhausmortalität

---

*Anm.: frei übersetzt aus [1]*

---

tervallen berücksichtigt werden sollte. Die Esophagectomy Complication Consensus Group (ECCG) bemühte sich in den letzten Jahren um die Durchsetzung gemeinsamer Definitionskriterien für postoperative Komplikationen mit dem Ziel, die Studienheterogenität zu minimieren und die Vergleichbarkeit zu fördern [42].

Postoperative Komplikationen werden mittels des Clavien-Dindo-Klassifikation standardisiert in fünf Schweregrade eingeteilt [1, 43] und werden zuweilen unter Minor Komplikationen (Grad 1), Major Komplikationen (Grad 2-4) und Krankenhausmortalität (Grad 5) zusammengefasst, siehe Tab. 3. Die häufigsten postoperativen Komplikationen sind die Pneumonie (14.6%) und die Anastomoseninsuffizienz (11.4%) [42].

Weitere mögliche postoperative Komplikationsereignisse umfassen: Sepsis, Myokardinfarkt, Multiorganversagen, Mediastinitis, Recurrensparese, Nekrosen, Wunddefekte und -infektionen, Hämorrhagien, Pleuraempyem und Abszesse [44, 42]. Abgesehen davon, dass chirurgische Komplikationen die Lebensqualität (QoL) und Prognose der Patient\*innen potentiell einschränken können, sind sie mit erhöhter Mortalität [45, 41], verlängerter intensivmedizinischer Betreuungszeit und Krankenhausverweildauer, sowie einem finanziellen Mehraufwand verbunden [46, 47, 45]. Einflussfaktoren für einen schlechteren postoperativen Verlauf sind zuallererst eine geringe Fallzahl der Klinik und der behandelnden Chirurg\*innen [48, 49, 50, 11, 51], hohes Alter, eine geringe Serumalbuminkonzentration, fortgeschrittenes

Tumorstadium und Komorbiditäten wie eingeschränkte pulmonale Funktion (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Unterernährung, renale oder hepatische Dysfunktion und Diabetes mellitus [36]. Nach einer Ösophagektomie sehen sich viele Patient\*innen auf Grund der veränderten anatomischen Verhältnisse und des Magenhochzugs längerfristig mit einer anhaltend erschwerten Nahrungsaufnahme konfrontiert. Symptome wie Reflux, Schmerzen, Dumping Syndrome und Dysphagie führen zu progressivem Gewichtsverlust und Mangelernährung mit Einschränkungen der QoL und des onkologischen Langzeitoutcomes [52, 53].

## 1.2 Sarkopenie beim EC

### 1.2.1 Tumorkachexie und Unterernährung bei Krebserkrankungen

Der Gewichtserhalt stellt für viele Menschen mit gastrointestinalen Karzinomen eine erhebliche Herausforderung dar. Wie bereits erwähnt, ist beim Speiseröhrenkrebs der progressive Gewichtsverlust eines der ersten Symptome [54, 55]. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bis zu 78.9% [56] der Erkrankten von einer Unterernährung betroffen, womit das EC unter allen Krebsentitäten die höchste Assoziation mit Unterernährung aufweist [57]. Maligne Tumore sind zudem Auslöser für eine katabole Stoffwechsellage, was auf eine systemische Inflammationsreaktion zurückzuführen ist. Zusätzlich sind mechanische Einschränkungen durch die Tumormasse und Begleitsymptome wie Malabsorptionsstörung, Diarrhoe, Obstipation, Appetitverlust, Nausea, Schmerzen, Dysphagie, orale Ulzera und Nebenwirkungen der Chemo-/Strahlentherapie häufige Ursachen für eine unzureichende Nahrungsaufnahme [58, 59].

Eine Unterernährung wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) über einen Body-Mass-Index (BMI) $<18.5 \text{ kg/m}^2$  definiert (BMI=Körpergewicht (kg)/Körpergröße ( $\text{m}^2$ ) [60]). Da ein Gewichtsverlust nicht zwingend zu einem niedrigen BMI führen muss, vor allem bei vorher bestehender Adipositas, empfiehlt die DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) folgende Kriterien zur Bestimmung einer krankheitsassoziierten Mangelernährung:

- BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$  oder
- ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 3-6 Monaten oder
- BMI $<20 \text{ kg/m}^2$  und ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 5% in den letzten 3-6 Monaten [61]

Ein schlechter Ernährungszustand (EZ) gilt als Ausdruck geringer körperlicher Ressourcen und wird in der Onkologie als ungünstiger Einflussfaktor wahrgenommen [55]: eine Mangelernährung ist mit einem reduzierten Ansprechen auf eine Chemotherapie [62, 63], mehr Therapienebenwirkungen [64], einer reduzierten QoL und Leistungsfähigkeit [62, 65, 66], einer erhöhten Rehospitalisierungsrate und einer längeren Krankenhausverweildauer [65, 67] vergesellschaftet. Schätzungen ergeben, dass 10-20% der Todesfälle bei Krebspatient\*innen auf die Folgen von Malnutrition und nicht auf den Tumor selbst zurückzuführen sind [66].

Auch in der Tumorchirurgie wird ein Gewichtsverlust mit einem erhöhten „metabolischen Risiko“ und postoperativen Komplikationen in Verbindung gebracht [68], was vor einem großen Eingriff wie der Ösophagektomie unbedingt beachtet werden sollte. Die Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) [46] und die DGEM [68] haben diesbezüglich folgende Kriterien zur Identifikation eines schweren metabolischen Risikos bei chirurgischen Patient\*innen mit krankheitsassoziiertes Mangelernährung vorgestellt:

- Gewichtsverlust über 10–15% innerhalb von 6 Monaten oder
- BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> oder
- Nutritional Risk Screening 2002 (NRS) > 3 (oder Subjective Global Assessment (SGA) Grad C) oder
- Serumalbumin < 30 g/L (ausgenommen präoperativer Nachweis von Leber- oder Nierenfunktionsstörung vorliegend)

NRS und SGA sind Bewertungstools zum Erfassen eines Ernährungsdefizits von stationären Patient\*innen [69]. Weitere Details können den Leitlinien der oben genannten Fachgesellschaften entnommen werden [46, 68]. Die karzinomassoziierte Mangelernährung wird auch unter dem Begriff Tumorkachexie geführt. Genauer beschrieben wird die Tumorkachexie als *„ein multifaktorielles Syndrom, welches über einen progressiven Verlust der Muskelmasse mit oder ohne den Verlust von Fettmasse definiert wird. Sie ist kaum mit konventionellen Ernährungsinterventionen beeinflussbar und geht letztendlich mit einem progressiven muskulären Funktionsverlust einher. Die Pathophysiologie ergibt sich aus einer negativen Protein- und Energiebalance, die auf Grund einer verminderten Nahrungsaufnahme und einer abnormaler Stoffwechselfunktion entsteht“* [70].

### 1.2.2 Definition Sarkopenie

Ähnlich zur Tumorkachexie wird auch die Sarkopenie vorrangig über einen Zustand geringer Muskelmasse charakterisiert. Sie kann folglich im Kontext des krebsassoziierten Gewichtsverlusts als essentielle Teilkomponente der Tumorkachexie verstanden werden. Die Sarkopenie beschreibt ursprünglich eine Muskelerkrankung, welche sich durch den alters- und hypomotilitätsbedingten Verlust von Skelettmuskelmasse auszeichnet [68]. Unterschieden wird zwischen einer primären Sarkopenie, die durch den natürlichen Alterungsprozess bedingt ist, und einer sekundären Sarkopenie, die auf Grund von systemischen Erkrankungen, insbesondere entzündlicher und maligner Art, entsteht [71]. Muskelgewebe ist metabolisch aktives Gewebe. Eine Reduzierung als Begleitsymptom von malignen Erkrankungen wird zunehmend als negativer Outcome-Parameter wahrgenommen, insbesondere in Hinblick auf den chirurgischen und chemotherapeutischen Behandlungserfolg. Der BMI und andere anthropometrische Verfahren sind zwar richtungsweisende Methoden, um den EZ einzuschätzen, lassen

jedoch keine genaue Messung der Körperkonstitution auf Gewebsebene zu. Mit dem Fortschritt der radiologischen Schnittbildgebung wurde eine Möglichkeit geschaffen, Muskel- und Fettgewebsverlust bei onkologischen Patient\*innen präzise zu quantifizieren. Somit konnte nicht nur die Sarkopeniediagnostik verbessert werden, sondern auch die Bedeutung der Tumorkachexie und des karzinombedingten Gewichtsverlusts tiefergehend untersucht werden [72]. Mehrheitlich anerkannt ist die offizielle Sarkopenie-Definition der European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP) [71]. Diese wurde 2019 neu überarbeitet und umfasst drei Kriterien:

1. Geringe Muskelmasse oder -qualität
2. Geringe Muskelkraft
3. Geringe körperliche Leistungsfähigkeit

Obligat für die Diagnosestellung ist das Vorliegen von geringer Muskelmasse und -kraft. Ist zusätzlich das dritte Kriterium, geringe körperliche Leistungsfähigkeit, vorliegend, handelt es sich um eine schwere Sarkopenie [71]. Die von der EWGSOP empfohlenen diagnostischen Verfahren zum Messen der oben genannten Variablen können der Tab. 4 entnommen werden. Mit Hinweis auf eine aktuell noch heterogene Studienlage, enthält sich die EWGSOP bisher der Empfehlung zu den CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie) und BIA (Bioelektrische Impedanzanalyse) spezifischen Cut-off Werten [71].

Die EWGSOP-Definition findet vor allem im klinischen Bereich und in der Geriatrie Anwendung, hat sich aber nicht ubiquitär durchgesetzt. Insbesondere die Definitionsvariablen und zugehörige Grenzwerte werden uneinheitlich angewendet, was den wissenschaftlichen Vergleich erschwert: In der Onkologie etwa, wird der Begriff Sarkopenie für einen Zustand verminderter Muskelmasse unterhalb des geschlechterspezifischen Grenzwertes (5. Perzentile) verwendet [70, 73]. Auch in der Mehrzahl der wissenschaftlichen Arbeiten, inklusive dieser, wird eine sarkopene Körperzusammensetzung ausschließlich über eine reduzierte Muskelmasse in der Bildgebung bestimmt [74].

Da die Diagnose Sarkopenie unabhängig vom BMI gestellt wird, ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass sie auch bei Menschen mit adipösen EZ vorliegen kann. Patient\*innen mit sogenannter „sarkopener Adipositas“ nehmen einen besonderen Stellenwert ein, zumal der Zustand von schlechten muskulären Reserven von einem Übergewicht kaschiert werden kann. Das metabolische Risiko, das mit einer Sarkopenie sowie mit einer Adipositas einhergeht, kann somit unterschätzt werden [75]. Weitere Ausführungen sind dem Abschnitt *1.2.6. Sarkopene Adipositas* zu entnehmen.

### 1.2.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der Sarkopenie in der Normalbevölkerung steigt mit zunehmendem Alter an und liegt bei den 45-Jährigen bei 9% und bei den 85-Jährigen bei 64.3% [76, 72, 77]. An-

<b>Tab. 4.</b>			
<i>EWGSOP-Diagnosekriterien für Sarkopenie, Messverfahren und Cut-off Werte</i>			
Diagnoseparameter	Klinisches Messverfahren	Cut-off Werte	
		Männer	Frauen
Skelettmuskelmasse (oder Skelettmuskelqualität)	ASM * mit DXA	<7.0 kg/m <sup>2</sup>	<5.5 kg/m <sup>2</sup>
	SMM oder ASM in der BIA*	-	-
	Muskuläre Querschnittsfläche des mittleren Oberschenkels in der CT oder MRT	-	-
	Lumbaler Muskelquerschnittsfläche in der CT oder MRT	-	-
Muskelkraft	Handkraftmessung („hand grip strength“) mit Dynamometer	<27 kg	<16 kg
	Sit-to-Stand Test	>15 s für 5x Aufstehen	
Körperliche Leistungsfähigkeit	Ganggeschwindigkeit	≤0.8 m/s	
	Short Physical Performance Battery Test (SPPB)	≤8 Punkte	
	Timed-up-and-go Test	≥20 s	
	400-Meter Gehstest	≥6 min oder Ausführung nicht vollständig möglich	

*Ann: \*an Körpergröße oder BMI normiert; frei übersetzt und abgeändert von [71], SMM=Skelettmuskelmasse, ASM=Appendikuläre Muskelmasse („appendicular muscle mass“, Muskelmasse aller 4 Extremitäten), DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie BIA=Bioelektrische Impedanzanalyse*

gesichts des demographischen Anstiegs des Durchschnittsalters ist jedoch anzunehmen, dass die Prävalenzzahlen auch unter den Patient\*innen in Zukunft steigen werden. Bei Menschen mit einer neoplastischen Erkrankung wird die prätherapeutische Sarkopenie auf 38.6% geschätzt [78]. Bei präoperativen Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom liegt sie zwischen 16% und 70.4% [79, 72] und erzielt damit im Schnitt einen der höchsten Werte unter den gastrointestinalen Karzinomen [79, 78, 80, 70]. Die große Varianz der Ergebnisse ist auf die starke Heterogenität der in den Studien angewendeten Definitionskriterien zurückzuführen. Wird nur die Muskelmasse und keine Funktionsparameter gemessen, fallen die Prävalenzergebnisse grundsätzlich höher aus [81]. Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass Geschlecht, Ethnie, Alter, Körpergröße und sozioökonomischer Status die Messungen von Muskelmasse und Gewebeproportionen beeinflussen können. Beispielsweise wurde die Prävalenz bei der nicht-asiatischen Bevölkerung als höher bemessen. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang

vor allem Lifestyle- und Ernährungsfaktoren [82, 83].

#### 1.2.4 Pathophysiologie der karzinombedingten Sarkopenie

Die Ätiologie der Sarkopenie im Rahmen einer Tumorkachexie ist nach derzeitigem Kenntnisstand multifaktoriell bedingt. Vorweg ist festzuhalten, dass das Risiko, an Krebs zu erkranken mit steigendem Alter zunimmt [5]. Somit erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, dass eine sekundäre malignomassoziierte Sarkopenie auf einer primären, altersbedingten Sarkopenie aufbaut. In diesem Sinn ist der Ursprung einer sarkopenen Körperkonstitution bei Krebspatient\*innen oft nicht klar abgrenzbar [84]. Der Muskelabbau im Alter ist auf eine Atrophie und Verlust von Muskelfasern und motorischen Einheiten zurückzuführen. Hauptgründe hierfür sind hormonelle Veränderungen (abfallende Testosteron-, Östrogen- und Wachstumshormonspiegel), Mangel- und Fehlernährung, chronische Entzündungsprozesse und körperliche Inaktivität [77]. Veränderung der Körperzusammensetzung treten bereits früh im Leben auf. Es wird angenommen, dass bereits ab dem 3. Lebensjahrzehnt eine Verschiebung von fettfreier Masse zugunsten von Fettmasse stattfindet. Ab dem 50. Lebensjahr steigt der altersbedingte Muskelverlust schließlich auf 1-2% pro Jahr [81, 85].

Bei Krebspatient\*innen ist der Abbau von Muskelreserven zum einen auf eine negative Energiebalance durch mangelnde Nahrungsaufnahme und zum anderen auf eine komplexe metabolische Dysfunktion zurückzuführen [59]. Die Nahrungsaufnahme ist auf Grund mechanischer Barrieren infolge der Tumordinfiltration (wie etwa Obstruktionen/Stenosen in der Speiseröhre) sowie Symptomen wie Appetitverlust (Anorexie), Dysphagie, Fatigue, Depression und Malabsorption vermindert [55]. Auch die Belastung einer neoadjuvanten/chirurgischen Therapie kann den Verlust von Muskelmasse beschleunigen [86, 87, 88, 89]. Zusätzlich erschwert werden kann der Ernährungsprozess durch Nebenwirkungen von Radio- und Chemotherapie wie Mukositis, Soor, Nausea oder Schmerzen.

Die metabolische Störung bei Tumorkachexie ist bis dato nur in Ansätzen erforscht. Klar ist jedoch, dass ein tumorbedingtes systemisches Inflammationssyndrom für eine katabole Stoffwechsellage mit Auswirkung auf den Protein-, Kohlenhydrat-, Lipid- und Insulinmetabolismus [64, 72], verantwortlich ist. Vor allem bei Erkrankten mit pulmonalen und gastrointestinalen Neoplasien sind erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) und Akut-Phase-Proteinen, z.B. C-reaktives Protein (CRP) und Fibrinogen im Serum nachzuweisen, während der Albuminspiegel oft normal bis vermindert ist [64, 90, 91, 92, 19].

Die Dysbalance der Proteinsynthese und Proteolyse im Muskel wird im Wesentlichen durch die o.g. Zytokine verursacht, welche vom Tumor selbst, von Stromazellen oder von Zellen des Immunsystems (z.B. Makrophagen) sezerniert werden und katabole Signalwege aktivieren [93]. Abb. 8 zeigt einen vereinfachten Überblick der wichtigsten molekulären Signalkaskaden, die für den Muskelabbau bei Tumorkachexie verantwortlich sind. Am Ende der Signalwege steht die Transkription von Atrogenen („atrophy-related genes“). Diese kodieren

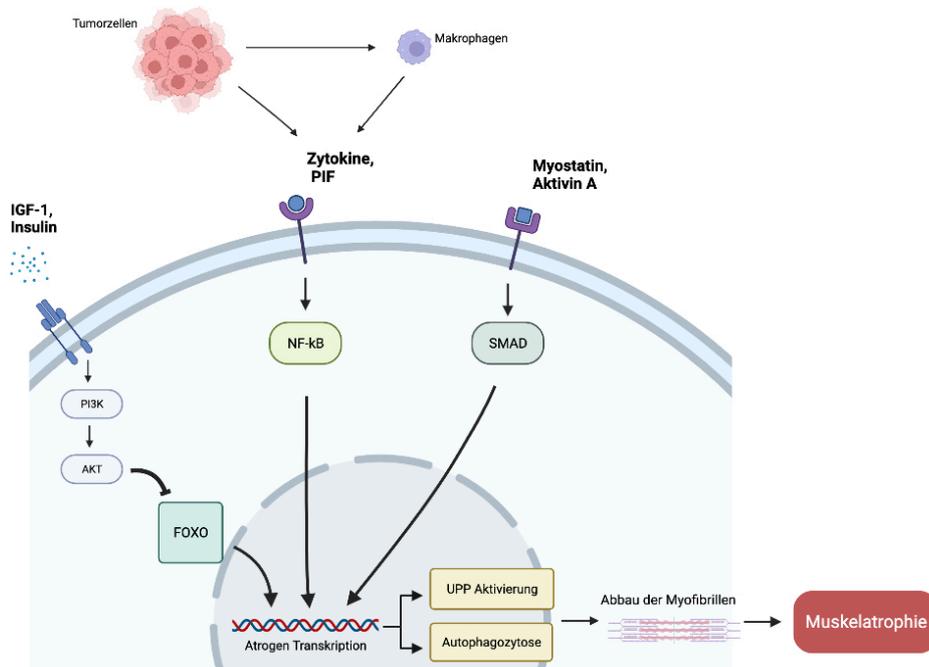


Abb. 3: Proteolytische Signalwege im Myozyten [99, 55, 75]; IGF-1= Insulin-like Growth Factor 1; PIF=Proteolyse Induzierender Faktor; PI3K=Phosphoinositid-3-Kinasen; AKT=Serin/Threonin-Kinase; SMAD=„small mothers against decapentaplegic“, intrazelluläres Signalprotein; UPP=Ubiquitin-Proteasom- System; Abbildung erstellt auf Biorender.com

für proteolytische Enzyme (Ubiquitin-E3-Protein-Ligase), welche den Ubiquitin-Proteasom Pathway (UPP) sowie die Autophagozytose von Proteinen in den Myozyten katalysieren und hochregulieren. Das Resultat ist der vermehrte Abbau von Myofibrillen und eine dadurch entstehende Atrophie des Muskelgewebes [93, 55, 94, 75].  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$  und das Tumorprodukt PIF (Proteolyse-Induzierender Faktor) induzieren über die Expression des nukleären Faktor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) die Transkription von Atrogenen [95, 94, 96, 97, 55, 98]. Auf die gleiche Weise sind Aktivin A und Myostatin, endo- bzw. autokrine Inhibitoren des Muskelwachstums, bei einem katabolen Stoffwechselstatus hochreguliert und leiten über die Aktivierung intrazellulärer SMAD Proteine (von „small mothers against decapentaplegic“, intrazelluläre Signalproteine) das proteolytische Signal in den Zellkern weiter [99, 75].

Darüber hinaus kann der entzündungsbedingte Hypermetabolismus das Insulinsignaling stören und eine Insulinresistenz auslösen [100, 101]. Im Gesunden unterdrücken Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) und Insulin über den forkhead box protein O (FOXO) Signalweg die Transkription von Atrogenen und sind somit Schlüsselmetabolite in der Kontrolle des muskulären Proteinabbaus. Auf Grund des defekten Insulinstoffwechsels und der Insulinresistenz fällt diese Supprimierung aus und führt so ebenfalls zu einem Abbau der Proteinreserven [93, 102, 99].

Eine systemische Inflammationsreaktion steht eng im Zusammenhang mit der Ausbildung von Fatigue, reduzierter körperlicher Aktivität, erhöhtem Ruheumsatz, Anorexie und

Gewichts- und Muskelverlust [84, 75]. Die katabole Stoffwechsellage ist nicht nur mit einer ungünstigen Prognose verknüpft [103, 64], sie ist außerdem verantwortlich für den erschwerten Wiederaufbau von Muskel- und Fettmasse trotz ernährungs- und bewegungstherapeutischer Maßnahmen [64, 104] und ist je nach Ausmaß mit einer erhöhten Tumorrezidivrate vergesellschaftet [64, 104]. Zur Beurteilung der systemischen Inflammation kann der modifizierte Glasgow-Prognose-Score (mGPS) anhand der Serumkonzentration der Akut-Phase-Proteine CRP und Albumin errechnet werden [91]. Der mGPS ermöglicht einerseits eine Einschätzung der Prognose, andererseits ist ein erhöhter Score mit einer reduzierten Skelettmuskelmasse und eingeschränktem EZ assoziiert [105, 64, 106, 103, 107]. Der Albuminspiegel zeigt sich bei Malnutrition und akuten Entzündungen als erniedrigt. Bei chirurgischen Patient\*innen ist eine Hypalbuminämie (Serumalbuminkonzentration  $<30\text{g/L}$ ) ein prädiktiver Marker für das postoperative Komplikationsrisiko [61, 108] (siehe Abschnitt *1.2.1. Unterernährung und Tumorkachexie*, DGEM/ESPEN Score zur Einschätzung eines präoperativen metabolischen Risikos). Zudem konnte eine erhöhte CRP Konzentration ( $>5\text{ mg/L}$ ) bei Patient\*innen mit gastroösophagealen Karzinom mit einem Gewichtsverlust von bis zu 7%/Monat korreliert werden und wurde diesbezüglich in einer Studie von Dean et al. als signifikanter prognostischer Marker für einen tumorbedingten Gewichtsverlust genannt [109] .

### 1.2.5 Sarkopenie als Risikofaktor

Eine sarkopene Körperkonstitution wird mit einem erhöhten Risiko für Pflegeabhängigkeit, Sturzgefahr [110, 71], verminderter QoL [111, 61] und dem Frailty Syndrom (Gebrechlichkeitssyndrom) [71] assoziiert. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang mit kardialen [112] und pulmonalen Erkrankungen [113] und kognitiven Einschränkungen [114, 115].

Da die Sarkopenie eine häufige Komorbidität von gastrointestinalen Karzinomen ist, wird ihre Rolle als prädiktiver Outcome-Parameter für chirurgische Eingriffe verstärkt untersucht: In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Sarkopenie mit einer geringeren gesamt- und progressionsfreien Überlebenszeit [116, 117, 118], einer erhöhten Letalität [117, 119], Rehospitalisierungsrate [110] und postoperativen Komplikationsrate [119, 120, 117, 110] sowie dem Auftreten von Major Komplikationen assoziiert ist [117, 116, 119].

Darüber hinaus geht eine geringe Muskelmasse mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine dosislimitierende Toxizität bei Chemotherapien einher [78, 121, 122]. Dies kann die Notwendigkeit für eine Dosisreduktion, eine Verzögerung der Therapie und schlussendlich ein geringeres Ansprechen auf die Chemotherapie bedeuten [123, 88]. Als gefährdet gelten insbesondere Patient\*innen mit einer sarkopenen Adipositas [122]. Aktuell werden Chemotherapiedosierungen meist anhand der Körperoberfläche berechnet [124, 125]. Weder die Körperoberfläche noch das Gewicht können aber detaillierte Informationen zur proportionalen Gewebeverteilung liefern. Je nach hydrophiler/lipophiler Eigenschaft der Medikamente, verteilen sich die Wirkstoffe im Fett- oder Muskelgewebe entsprechend unterschiedlich. Vor allem bei übergewichtigen Patient\*innen kann so der Anteil der Muskelmasse und somit die

Dosierungen tendenziell überschätzt werden [124].

Vieles spricht dafür, eine Einschätzung der muskulären Körperkonstitution in die präoperative Risikostratifizierung von onkologischen Patient\*innen miteinzubinden. Dennoch, die genaue Assoziation zwischen Sarkopenie und einem ungünstigeren Outcome nach Ösophagektomie ist noch nicht vollends geklärt: ein eindeutiger Zusammenhang ist lediglich in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen [72, 126, 80, 87, 127, 128, 129] erwiesen. Hinsichtlich anderer chirurgischer Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz [127, 72, 126], der Gesamtkomplikationsrate [127, 126], postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo [128, 80, 126, 127], kardiovaskulären Komplikationen [126, 127], Wundinfektionen [127] und der Letalität [128, 87] weisen die Angaben in der Literatur eine große Varianz auf, was vor allem auf die große Heterogenität verwendeter Untersuchungsmodalitäten und Definitionen von Sarkopenie und postoperativen Komplikationen zurückzuführen ist.

Auch zum Langzeitüberleben nach Ösophagektomie bietet die aktuelle Studienlage keine eindeutigen Ergebnisse. Eine Metaanalyse mit 15120 eingeschlossenen Proband\*innen weist jedoch darauf hin, dass die präoperative Sarkopenie signifikant mit einer verringerten 3- und 5-Jahres-Überlebensrate korreliert [118]. Zudem konnte sie als unabhängiger prognostischer Marker für eine geringere progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit identifiziert werden, unabhängig von der verwendeten Definition für Sarkopenie und dem neoadjuvanten Behandlungsschema [118, 72].

### 1.2.6 Sarkopene Adipositas

Die sarkopene Adipositas bezeichnet das gleichzeitige Bestehen einer Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und einer geringen Muskelmasse. Obwohl der Gewichtsverlust für die Mehrzahl der EC Patient\*innen ein zentrales Problem ist, nimmt die Prävalenz der Adipositas und somit auch die Prävalenz der adipösen Krebserkrankten zu [13, 2]. Im Allgemeinen wird der Anteil der sarkopenen Adipositas bei Krebserkrankten auf ca. 15% geschätzt [130].

Welchen Einfluss eine sarkopene Adipositas auf das Outcome von EC Patient\*innen hat und ob sich das perioperative Risiko durch das gleichzeitige Vorliegen beider metabolischer Erkrankungen kumulativ erhöht, ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht geklärt [131]. Das Körpergewicht wird von der WHO nach BMI (in  $\text{kg/m}^2$ ) klassifiziert [60]:

- Untergewicht:  $<18.5$
- Normalgewicht: 18.5-24.9
- Übergewicht:  $\geq 25$ 
  - Präadipositas: 25-29.9
  - Adipositas Grad 1: 30-34.9

- Adipositas Grad 2: 35-39.9
- Adipositas Grad 3:  $\geq 40$

Adipositas per se gilt nicht nur als Risikofaktor für das Auftreten von malignen Erkrankungen, sondern ist auch mit einer Vielzahl von anderen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, koronarer Herzerkrankung, Schlafapnoe Syndrom und pulmonalen Erkrankungen [132, 133, 134] vergesellschaftet, welche ihrerseits das Anästhesie- und Operationsrisiko erhöhen können.

Dennoch, in welchem Verhältnis der Therapieerfolg durch eine Fettleibigkeit beeinflusst wird, ist umstritten. Mit Ausnahme von thrombembolischen Ereignissen und Wundinfektionen, gilt Übergewicht allein nicht als Ursache für eine erhöhte perioperative Morbidität, sofern keine Begleiterkrankungen vorliegen [135, 136, 137, 132].

In einer vielfach zitierten Langzeitstudie von Prado et al. wird der Begriff des „obesity paradox“ vorgestellt, welcher den Vorteil von Adipositas für das Gesamtüberleben von Menschen mit schweren chronischen Erkrankungen wie Krebs, Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes, beschreibt [124]. Ähnlich verweisen Martin et al. [138] in einer Studie zu Kachexie bei onkologischen Patient\*innen mit  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  auf ein längeres Gesamtüberleben, sofern keine Sarkopenie oder Gewichtsverlust vorhanden sind. Auch in einer Metaanalyse mit 2838 Proband\*innen (davon 639 Adipositas Grad 1) wird beobachtet, dass EC Patient\*innen mit  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$  zwar ein 35% höheres Risiko für Anastomoseninsuffizienz haben, jedoch gleichzeitig eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen [139]. Gegenteilig dazu gibt es Studien, welche auf die schlechtere Prognose von Patient\*innen mit EC und Adipositas oder sarkopener Adipositas im Vergleich zu Normalgewichtigen belegen [140].

Die Adipositasforschung verweist in diesem Zusammenhang zunehmend auf die Relevanz der Differenzierung zwischen viszeralem und subkutanem Fettgewebe, da diese Unterschiede hinsichtlich endokrinologischer Funktionen Risikofaktoren für Krankheiten und geschlechtsspezifischen Verteilungsmustern aufweisen.

Biometrische Messverfahren wie Gewicht, BMI, Taille-Hüfte-Verhältnis („waist-to-hip ratio“) oder Hautfaltenmessung geben keine genaue Auskunft über die Gewebeproportionen. Zur Differenzierung verschiedener Muskel- und Fettkompartimente haben sich zu diesem Zweck vordergründig radiologische Schnittbildverfahren wie die CT oder MRT etabliert. Das größte viszerale adipöse Depot ist das abdominelle viszerale Fett [133], welches im axialen Abdomenquerschnitt weiter zwischen subkutaner Fettfläche (SAT, „subcutaneous adipose tissue“) und viszeraler Fettfläche (VAT, „visceral adipose tissue“) unterteilt werden kann. VAT liegt im Bauchraum und umhüllt die Organe während das SAT unterhalb der Haut lokalisiert ist.

Durch die Synthese von Adipokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren wird adipöses Gewebe als metabolisches Organ eingestuft und beeinflusst das Appetit- und Sättigungs-

gefühl, die Fettverteilung, Insulinsensitivität und -sekretion, Energieumsatz und Entzündungsprozesse [141]. Das VAT ist jedoch in Relation zum SAT metabolisch aktiver und verstärkt für die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen verantwortlich [133, 142]. Eine VAT Zunahme beinhaltet daher ein vergleichsweise größeres metabolisches Erkrankungsrisiko, insbesondere bei Frauen [134]. Umgekehrt dazu konnte der Verlust von SAT mit einem schlechteren Gesamtüberleben bei EC assoziiert werden, unabhängig von einer parallel bestehenden Sarkopenie [89, 143]. Es wird daher angenommen, dass das SAT auch potenziell protektive Eigenschaften besitzt [144]. Der Verlust von Skelettmuskelmasse beim EC wird oft von einem Abbau von Fettgewebe begleitet, ein Effekt der insbesondere durch die Ösophagektomie, aber auch durch eine neoadjuvante Therapie zusätzlich verstärkt wird [89, 86].

### 1.2.7 Therapie der Sarkopenie bei EC

Obwohl ein zunehmendes Bewusstsein für die Relevanz der Sarkopenie bei onkologischen Erkrankungen entsteht, gibt es bis dato keine gezielten Therapieempfehlungen. Menschen mit EC stellen eine besondere Patient\*innengruppe dar, da sie vergleichsweise schwer von einer Gewichtsabnahme betroffen sind, die erneute Gewichtszunahme jedoch gleichzeitig eine große Herausforderung darstellt. Die Reversibilität der Tumorkachexie wird auf Grund ihrer schwerwiegenden inflammatorischen Pathophysiologie oft in Frage gestellt. Bisher werden Bewegungs-, Ernährungs- und medikamentöse Therapien diskutiert, die Effektivität dieser Interventionen bleibt jedoch umstritten [84, 64].

Da die Begriffe Tumorkachexie und Sarkopenie inhaltliche Überschneidungen aufweisen, wird davon ausgegangen, dass eine erfolgreiche Versorgung der Unterernährung die Basis für einen Wiederaufbau der Muskulatur bei Krebspatient\*innen darstellt. Die Ernährungstherapie bei chirurgischen Patient\*innen mit EC konzentrierte sich bisher hauptsächlich auf eine schnelle postoperative Ernährung innerhalb der ersten 24 Stunden [11]. Zunehmend wird auch der frühzeitigen Behandlung einer präoperativen Unterernährung und Kachexie ein größerer Stellenwert beigemessen und auch die *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus* [11] wurde dahingehend erweitert. Das vordergründige Ziel diesbezüglich ist das Senken des metabolischen Risikos vor einem großen operativen Eingriff. Des Weiteren kann eine professionelle Diätberatung das Komplikationsrisiko und die Krankenhausverweildauer senken und sollte prinzipiell immer begleitend zur neoadjuvanten Therapie eingeleitet werden [145, 11, 64]. Präoperative Ernährungsinterventionen bei Risikopatient\*innen sind selbst dann durchzuführen, wenn dies ein Verschieben des Operationstermins impliziert [11, 146]. Vorweg sind Einschränkungen für die Nahrungsaufnahme wie Übelkeit, Sodbrennen, Reflux, Dysphagie, Schluckstörungen, defekter Zahnstatus, unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, psychologische Belastung, ungünstige Zusammenstellung der Nahrung, Fatigue etc. so gut wie möglich zu behandeln [64].

Details zur Ernährungstherapie bei EC können den DGEM-Leitlinien zur klinischen Er-

nahrung in der Onkologie [64] und Chirurgie [61] und der *S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus* [11] entnommen werden. Sie beinhalten wichtige Grundsätze wie das frühzeitige Screening auf Unterernährung, ein umfangreiches Ernährungsassessment (inkl. Laborparameter, Erfassung der Körperzusammensetzung und NRS Score), die Dokumentation der oralen Nahrungsaufnahme und des Gewichtverlaufs und die Anbindung an eine Diätberatung. Zudem schließen sie Hinweise zur enteralen und parenteralen Ernährung und oraler Nahrungssupplementation bei Erkrankten mit EC mit ein.

Obwohl die Pathophysiologie der altersbedingten und der tumorbedingten Sarkopenie wenig Übereinstimmungen aufweist, bietet der Fachbereich Geriatrie einige Ansätze zur Ernährungs- und Bewegungstherapie an. Gezielte Therapien bei sarkopenen Krebserkrankten wurden bisher jedoch kaum in die klinische Praxis integriert [147]. Am meisten Hoffnung wird aktuell in eine Kombination aus Ernährungs- und Sportinterventionen gesetzt [147].

**1.2.7.1 Ernährungstherapie** Primär ist für sarkopene Patient\*innen eine bedarfsgerechte Energie- und Nährstoffzufuhr notwendig [148, 149, 147]. Bei onkologisch Erkrankten ist die tägliche Aufnahme von 25–30 kcal/kg KG zur Stabilisierung des Gewichts und eine Eiweiß-/Aminosäurezufuhr von 1.0–1.5 g/kg KG (Körpergewicht) zur Unterstützung des Muskelerhalts [64, 147, 66] empfohlen.

Gegenstand aktueller Forschung ist die Bedeutung von Nahrungsergänzungsmitteln wie Aminosäuren, Omega-3 Fettsäure und Vitamin D zum Aufrechterhalten muskulärer Reserven bei Krebspatient\*innen [123, 147, 55]. Die essentielle Aminosäure Leucin und ihr Metabolit  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbuttersäure kann einen anabolen Effekt auf die Muskelmasse bewirken [83, 64]. Auch Vitamin D Supplementierung könnte die Steigerung von Muskelkraft und -aufbau unterstützen und das Sturzrisiko senken [150, 151, 152, 153]. Ebenso soll Omega-3, eine ungesättigte Fettsäure, eine anabole und evtl. antientzündliche Wirkung haben und kann als Ernährungskomponente bei onkologischen Patient\*innen in Erwägung gezogen werden [64, 146]. Dennoch, weder die EWGSOP noch die ESPEN Guidelines und DGEM-Leitlinie zur Ernährung in der Onkologie sprechen sich für eine eindeutige Empfehlung der genannten Nahrungsergänzungsmittel aus und verweisen auf eine unzureichende Evidenz und mehr Forschungsbedarf [83, 59, 64, 147].

**1.2.7.2 Bewegungstherapie** Sport und Bewegung haben sich in mehreren Aspekten als wertvolle Zusatzmaßnahme zur Bewältigung einer Krebserkrankung erwiesen. Laut Empfehlungen sollen Betroffene bereits in einem frühen Krankheitsstadium einer individuellen Bewegungstherapie zugeführt werden [154]. Zum einen hat Sport einen präventiven Einfluss auf die Entstehung von malignen Tumoren, inklusive dem EC [155]. Zum anderen kann körperliche Aktivität dem Kraftverlust, der Tumorkachexie und therapiebedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Fatigue entgegenwirken, die Leistungsfähigkeit

aufbauen, zur Angststörungs- und Depressionsprävention beitragen und die Rehabilitation verbessern [154].

Nichtsdestotrotz haben sich gezielte Therapieansätze bei sarkopenen Karzinompatient\*innen bisher nicht etabliert. Auch die gängigen Konzepte für geriatrische Betroffene zum Muskelaufbau sind wissenschaftlich nicht ausreichend fundiert und beschränkten sich im Wesentlichen auf die Verschreibung von Widerstandstraining [147, 156, 123] und aeroben Sportarten [148, 157].

**1.2.7.3 Medikamentöse Therapie** Der Mangel an medikamentösen Therapien ist auf dem bislang lückenhaften Verständnis für die komplexen proteolytischen Stoffwechselwege geschuldet [99]. Mögliche Arzneimittel zum Aufbau von Muskelmasse zielen vordergründig auf eine Steigerung des Appetits, Erhöhung der Proteinsyntheserate oder Verminderung der Entzündungsprozesse ab.

Zur Appetitanregung werden Gestagene, Cannabispräparate und Glukokortikoide diskutiert. Auf Grund unerwünschter Nebenwirkungen bei der Einnahme von Gestagenen (z.B. Megostrolacetat) wie Impotenz, Thrombembolien und Nebenniereninsuffizienz und dennoch oft moderater Gewichtszunahme ist diese Medikamentengruppe zur Behandlung von Kachexie in Deutschland aktuell nicht zugelassen [64, 55]. Die Wirkung von Kortikosteroiden ist ebenfalls nicht als Dauerpräparat vorgesehen, wird jedoch zur kurzfristigen Appetitanregung, insbesondere im palliativen Bereich, angewandt [64, 55].

Auch der Einsatz von anabolen androgenen Steroiden zur Anregung der Proteinsyntheserate im Muskel ist aktuell nicht empfohlen. Der gewünschte Effekt auf die Muskelmasse und das Gewicht wird als schwach eingestuft und kann mit einem Risiko für Virilisierung, Wasserretention und Nausea einhergehen [64, 147].

Mit dem Ziel den Stoffwechsel zu stabilisieren und eine Gewichtszunahme zu ermöglichen, kann zur Behandlung der systemischen Inflammation die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erwogen werden. Diese sind jedoch ausschließlich bei bestehender Schmerzsymptomatik einzusetzen und sollten nicht pauschal verschrieben werden [64]. Der Einsatz von Antikörpern, die auf die Regulierung von katabolen Metaboliten oder ihren Rezeptoren (z.B. Aktivin A, Myostatin) abzielen, ist noch nicht ausreichend validiert [99].

## **1.2.8 Radiologische Methoden zur Messung der Körperkonstitution**

Die CT hat sich zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Krebserkrankten in den letzten Jahren etabliert [72, 84]. Um den EZ einzuschätzen, wurden anfänglich anthropometrische Methoden wie BMI, Armmuskelumfang, waist-to-hip ratio oder Hautfaltenmessung zu Hilfe gezogen. Diese Messverfahren lassen jedoch keinen präzisen Rückschluss auf die Gewebeverteilung oder -masse zu und werden vorwiegend zur groben Schätzung von Gewicht und Adipositas eingesetzt.

Die Forschung zur Quantifizierung unterschiedlicher Gewebearten in der CT wurden ursprünglich zur Untersuchung von adipösem Gewebe als Risikofaktor für kardiovasculäre Erkrankungen vorangetrieben [158]. Der prognostische Wert einer akkurateren Gewebequantifizierung mit Hinblick auf die Tumorkachexie, Sarkopenie und sarkopene Adipositas wurde auch bald für onkologische Patient\*innen erkannt. Die EWGSOP Empfehlung umfasst neben der CT auch die MRT, die DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometrie) und die BIA als Alternativen zur Sarkopeniediagnostik [71], siehe Abb. 4.

Bei den meisten Tumorentitäten werden CT-Aufnahmen routinemäßig zur Diagnostik und Verlaufskontrolle angefertigt. Dies erlaubt eine parallele Messung von Gewebeverteilung anhand bereits akquirierter Bilddaten und ist mit keiner zusätzlichen Strahlenbelastung, Kosten oder Mehraufwand für den/die Patient\*in verbunden [74]. Nicht nur in der Onkologie, sondern auch in anderen Fachbereichen wird die CT zur Gewebequantifizierung aktuell untersucht: Beispielsweise zur Evaluation von Aortenkalzifikation [159], für kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren und der Quantifizierung von Steatosis hepatis [160, 161], zur Prognoseeinschätzung vor Transplantationen [162], zur Knochendichtemessung bei Osteoporose [163] und zur Einschätzung der Aortenvergrößerung bei Marfan Syndrom [164], etc.

**1.2.8.1 CT-Gewebesegmentierung (2D)** Eine Einschätzung des gesamtabdominellen Fettgewebes und des Skelettmuskelvolumens kann repräsentativ anhand eines einzelnen axialen CT-Schnittbilds aus dem Lendenwirbelsäulenbereich erfolgen. Zur Messung der Gewebeflächen wird bevorzugt ein Schnittbild auf Ebene des Lendenwirbelkörpers (L) 3 oder die benachbarten Ebenen L2, L4 oder L5 herangezogen [165, 166]. Die Muskelfläche im axialen L3-Querschnitt korreliert am stärksten mit der Gesamtmuskelmasse von gesunden Probanden\*innen [74, 166, 165, 167]. Die beste Korrelation mit dem gesamtabdominellen Fettvolumen weisen abdominelle Fettsegmente in L4/L5 Schnittbildern auf [166, 168].

Im lumbalen Querschnitt können die Flächen von **VAT** und **SAT** sowie die Segmente der gesamtabdominellen Muskelfläche (**TAMA**) voneinander unterschieden werden. Die TAMA setzt sich aus der Fläche des Musculus psoas major (**PMA**), dem paraspinale Muskelsegment (Musculus erector spinae, Musculus quadratus lumborum) und dem abdominellen Muskelsegment (Musculus transversus abdominis, Musculus obliquus externus und internus abdominis und Musculus rectus abdominis) zusammen, siehe Abb. 4 [84, 169].

Anhand unterschiedlicher Dichtegrade und entsprechenden gewebespezifischen Hounsfield Einheiten (HE) können die Segmente voneinander abgegrenzt werden. Dies kann manuell oder unter Anwendung einer automatischen oder semi-automatischen Segmentierungssoftware erfolgen [84, 170].

Aus den gemessenen Flächenwerten ist schlussendlich die Berechnung des Skelettmuskelindex (LSMI) und der abdominellen Fettgeweberatio (ATR, „adipose tissue ratio“) möglich [169, 117]: Der **LSMI** repräsentiert die an die Körpergröße normierte TAMA. Der Index korreliert mit Gesamtmuskelmasse [140] und wird als prognostischer Marker für den Erkan-

kungsverlauf bei EC diskutiert [128, 140]. Der **ATR** ergibt sich aus dem Flächenverhältnis von VAT zu SAT und wird zur Einschätzung der Fettverteilung herangezogen. Wie im Abschnitt 1.2.6. *Sarkopene Adipositas* beschrieben, können Quantitätsveränderungen der VAT und SAT eine Vielzahl an metabolischen Auswirkungen und damit einhergehende Risikofaktoren für Karzinompatient\*innen beinhalten. Ein erhöhter ATR, also ein proportional erhöhter VAT zu SAT Anteil, wird als viszerale Adipositas beschrieben. Er gilt als aussagekräftiger negativer Prädiktor für das krankheitsfreie Überleben und die Mortalität von chirurgischen Krebspatient\*innen [171, 142, 172, 173].

Alternativ zu LSMI kann auch die Psoasfläche (**PMA**) bzw der Psoasmuskulindex (**PMI**, an die Körpergröße normierte Psoasfläche) als repräsentativer Marker für die Gesamtmuskelmasse ermittelt werden. Aktuell ist die Validität des PMI umstritten, insbesondere mit Hinblick darauf, dass die gleichzeitige Evaluation von PMI und LSMI in manchen Studien nur eine schwache Korrelation zwischen den Parametern aufweist [174, 175, 176]. Weder PMI noch LSMI wurden bisher von der EWGSOP vorgeschlagen [71]. Ergebnisse zum PMI als prädiktiver Marker für postoperatives Outcome fallen je nach Tumorentität unterschiedlich aus [175]. Eine Metaanalyse zur postoperativen Morbidität bei chirurgischen Krebspatient\*innen kam jedoch zu dem Schluss, dass der PMI gegenüber dem LSMI ein überlegener Parameter für postoperative Komplikationen und 30-Tage-Mortalität ist [157]. Untersuchung zum PMI und EC konnten zeigen, dass sich eine Verminderung des PMI im Verlauf einer neoadjuvanten Therapie plus Ösophagektomie negativ auf das Gesamtüberleben [177, 178, 179], das progressionsfreie Überleben [177] und das postoperative Komplikationsrisiko [178] auswirkt.

**1.2.8.2 CT-Volumetrie (3D)** Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung von Sarkopenie stellt die dreidimensionale (3D) Ausmessung des Psoasvolumens in der CT dar. Im Vergleich zur Flächenmessung im singulären Querschnittsbild, erhofft man sich durch die Volumetrie eine akkuratere Abbildung der muskulären Körperkonstitution. Der Psoasvolumenindex (PVI) stellt das an die Körpergröße normierte Psoasvolumen dar. Die Psoasvolumetrie und ihre Rolle in der Prognose von onkologischen Patient\*innen mit Sarkopenie ist bis dato nicht abschließend untersucht. Nach aktuellem Kenntnisstand liegen keine Veröffentlichungen zum PMV als prognostischen Marker bei EC Patient\*innen vor. Bei Patient\*innen mit Urothel- und Rektumkarzinom konnte bereits gezeigt werden, dass eine Abnahme des Psoasvolumens während der Therapie die Gesamtüberlebenszeit negativ beeinflusst [180, 181, 182]. Auch beim Pankreaskarzinom wurde der PMV im Vergleich zur PMI als besserer Prädiktor für Krankenhausverweildauer, perioperative Morbidität und Gesamtüberleben beurteilt [183]. Ähnliche Ergebnisse existieren zum Ovarialkarzinom, wo ein niedriger präoperativer PMV signifikant mit einer kürzeren progressionsfreien- und Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist und im Vergleich zum LSMI oder PMI als präziserer prognostischer Marker eingeschätzt wird [184]. Auch bei Patient\*innen mit kleinzelligem Lungenkrebs deutet eine niedrige PVI auf eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen hin [185].

### 1.3 Fragestellung

Während die Prävalenz des AdenoCa der Speiseröhre in den westlichen Nationen stetig zunimmt, weist die Erkrankung nach wie vor eine ungünstige Prognose auf [5, 10]. Die unspezifische Symptomatik trägt zur oft späten Diagnosestellung in bereits fortgeschrittenem Tumorstadium bei. Gleichzeitig ist die chirurgische Tumorsektion als integraler Bestandteil der kurativ intendierten Therapie ein Eingriff, welcher nach wie vor mit einer hohen perioperativen Morbidität assoziiert ist.

Bei vielen gastrointestinalen Karzinomen ist der ungewollte Gewichtsverlust und die Tumorkachexie eine häufige Begleiterscheinung mit relevantem Einfluss auf den Therapieerfolg und das Gesamtüberleben. Vor allem bei Karzinomen der Speiseröhre ist eine sarkopene Körperkonstitution auf Grund der erheblichen Einschränkungen der Nahrungspassage besonders häufig. Präoperative CT-Bildgebung wird routinemäßig im Rahmen des Tumorstaging durchgeführt und beinhaltet relevante Informationen zum EZ und physischen Fitness des/r Erkrankten. Die Messung der Körperkonstitution in der Schnittbildgebung führte in den letzten Jahren zu einem tieferen Verständnis für die sarkopene Adipositas und Sarkopenie als relevanten negativen Einflussfaktor für das Outcome von Krebspatient\*innen. In dieser Arbeit sollen abdominale Fettgewebe- und Muskelquantifizierungen in prä- und postoperativen CT-Datensätzen bei chirurgischer Patient\*innen mit kurativem EC durchgeführt werden. Ziel ist es, radiologische Muskel- und Fettgewebemarkern auf ihre prognostische Wertigkeit hinsichtlich postoperativer Komplikations- und Outcomeparameter zu untersuchen.

## 2 Methodik

### 2.1 Studienkollektiv

Das Patient\*innenkollektiv wurde aus der Datenbank der chirurgischen Abteilung des Campus Mitte und Campus Charité Virchowklinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin generiert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien umfasste es 85 Patient\*innen (n=85) mit AC, die mit einer Ösophagusresektion therapiert wurden. Davon konnten 50 Patient\*innen für eine zusätzliche Subanalyse zu postoperativer Muskel- und Fettmasseveränderung untersucht werden. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische und nicht-invasive Datenerhebung.

**2.1.0.1 Ein- und Ausschlusskriterien** Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit AC des Ösophagus im lokal fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC Stadium II-IV) nach neoadjuvanter Therapie, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Januar 2019 offen oder mittels minimal-invasiver Ösophagektomie nach Ivor-Lewis chirurgisch behandelt wurden. Die minimal-invasive Ösophagektomie nach Ivor-Lewis umfasst den total-minimal-invasiven, hybrid und robotergestützten Zugangsweg. Standardmäßig durchgeführt wurde das laparoskopisch total-minimal-invasive Prozedere. Auf einen Hybrideingriff wurde bei zusätzlich erforderlicher Organresektion, bereits stattgehabter extensiver Abdomenoperation, ausgeprägten intrabdominellen oder pleuralen Verwachsungen, notwendiger D3 Lymphadenektomie (erweiterte extensive Lymphadenektomie bei MagenCa, genaue Einteilung siehe [186]), suspektem T4 Stadium (ausgenommen begleitende videoassistierte thorakoskopische Lungenresektion) oder auffälligen Lymphknotenkonglomeraten an der Trachealbifurkation zurückgegriffen [169]. Der Eingriff wurde von zwei Fachärzt\*innen für Chirurgie ausgeführt (standardisiertes Operationsprozedere siehe [187]).

Folgende klinische Informationen wurden in dieser Arbeit berücksichtigt:

- Patient\*innenstammdaten: Name, Geburtsdatum, biologisches Geschlecht, Gewicht, Größe
- Tumorhistologie, UICC Stadium
- Angaben zur onkologischen Therapie: perioperative Chemo- und/oder Bestrahlungstherapie ja/nein
- chirurgische Daten: Operationsverfahren (offen, laparoskopisch, hybrid oder robotergestützt) und Zeitpunkt der Operation
- intra-/postoperative Komplikationsparameter: Komplikationen (gesamt), Major Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz und Pneumonie. Eine Major Komplikation wurde nach der Clavien-Dindo ab Stufe II oder höher definiert [1].

- postoperative Verlaufparameter: Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts (Krankenhausverweildauer), Dauer des progressionsfreien Überlebens (definiert als Zeitraum von OP-Datum bis Datum der Feststellung eines Tumorregresses) und Dauer des Gesamtüberlebens (Zeitraum von OP-Datum bis Sterbedatum) [169]

Ausschlusskriterien umfassten unvollständige klinische Patient\*innenstammdaten, fehlende oder unvollständige präoperative CT-Thorax/Abdomen/Becken-Datensätze, insuffiziente Bildqualität (z.B. unvollständige Abbildung des Abdomendurchmessers oder Psoasmuskel auf Grund von Läsionen nicht beurteilbar). Des Weiteren wurden Patient\*innen mit einer vom AC abweichenden Histologie (falls postoperativ festgestellt) und Patient\*innen unter dem 18. Lebensjahr von der Studie ausgeschlossen. [169].

## 2.2 Bildmaterial

Zur Analyse der Körperkonstitution wurden im Zuge der Diagnostik, Therapieplanung oder des Routine Follow-ups angefertigte CT-Datensätze herangezogen. Untersucht wurde jeweils eine präoperative Bildgebung (nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie) sowie mindestens eine Verlaufsbildgebung aus dem postoperativen Zeitraum von 2 Monaten bis zu 2 Jahren nach Ösophagusresektion. Die radiologischen Verlaufskontrollen umfassten häufig mehr als einen CT-Datensatz und wurden zu nicht standardisierten Zeitpunkten aufgenommen. Bevorzugt wurden in solchen Fällen Aufnahmen, die innerhalb des ersten Jahres nach Ösophagektomie angefertigt wurden. Die Bildgebung erfolgte in der Mehrzeilen-CT unter der intravenösen Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel. Ausgewertet wurden Thorax/Abdomen/Becken-Datensätze in der spätvenösen Phase und in der dünnsten vorhandenen Schichtdicke (von 0.625 mm bis 5mm) unter Anwendung eines Weichteilkernels (Rekonstruktionsfilter). Die Aufnahmen wurden an unterschiedlichen Gerätetypen akquiriert.

## 2.3 Datenerhebung

Vorbereitend wurden die Schnittbilder des/r jeweiligen Probanden\*in mithilfe der Software Horos DICOM Medical Image Viewer aus dem klinikinternen Picture Archiving and Communication System (PACS) abgerufen. Selektiert wurden Thorax/Abdomen/Becken-Datensätze sowie ein dazugehöriges axiales Schnittbild auf der Höhe L3, orientierend an einer vollständigen Darstellung beider Processus transversi. Die ausgewählten Bilddateien wurden anonymisiert im DICOM-Datenformat (Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin) zur weiteren Analyse in den entsprechenden Segmentierungsprogrammen abgespeichert.

### 2.3.1 Segmentierung (2D)

Die L3-Flächenquantifizierung erfolgte in dem Programm *sliceOmatic TOMOVISION*-Alberta Protocol (v.5.0, Tomovision), eine Software zur semi-automatischen Segmentierung von CT-Schnittbildern. Ermittelt wurden die VAT, SAT, PMA und TAMA. Slicomatic Alberta Protocol bietet prädefinierte HE Schwellenwert Einstellung zur L3-Segmentierung und markiert diese in unterschiedlichen Farben: Skelettmuskel: rot [-9 - 150]; Psoasmuskel: blau [-9 - 150]; VAT: gelb [-150 - -50]; SAT: türkis [-190 - -30], siehe Abb. 4. Auf Grundlage der spezifischen HE Grenzwerte werden automatisiert farbliche Masken der Gewebeflächen (Auswahl „Grow 2D“) generiert, welche im weiteren Schritt noch manuell korrigiert werden können (Reiter „Modes“ -> „Segmentation“ -> „Paint“). Die Flächenwerte der einzelnen Segmente können unter „write results file“ in  $\text{cm}^2$  abgelesen werden.

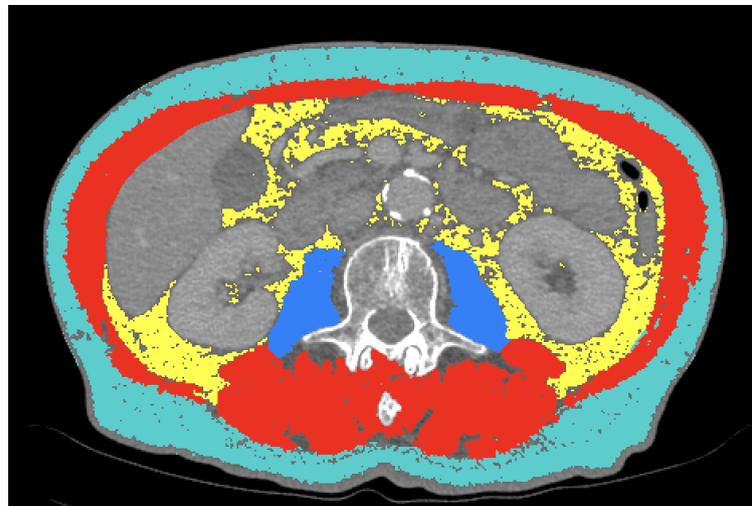


Abb. 4: Beispielbild L3-Segmentierung in der CT; türkis=SAT; gelb=VAT; blau=musculus psoas; rot=TAMA (exkl. Psoas) [169]

Der **ATR** wurde aus dem Quotienten des VAT und des SAT gebildet ( $ATR = VAT/SAT$ ). Der lumbale Skelettmuskelindex **LSMI** repräsentiert die an die Körpergröße normierte TAMA und wird wie folgt berechnet:  $LSMI = TAMA (\text{cm}^2) / \text{Körpergröße} (\text{m}^2)$  [170, 169, 117]. In dieser Arbeit wurde ein LSMI von  $\leq 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Frauen und  $\leq 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Männer als Sarkopenie eingestuft [117, 169]. Eine sarkopene Adipositas beschreibt den Zustand einer gleichzeitig bestehenden Sarkopenie und eines  $BMI \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  [130, 169]. Die Segmentierungen einer physiologischen Körperkonstitution, Sarkopenie und sarkopenen Adipositas im L3-Schnittbild sind beispielhaft in Abb. 5 veranschaulicht.

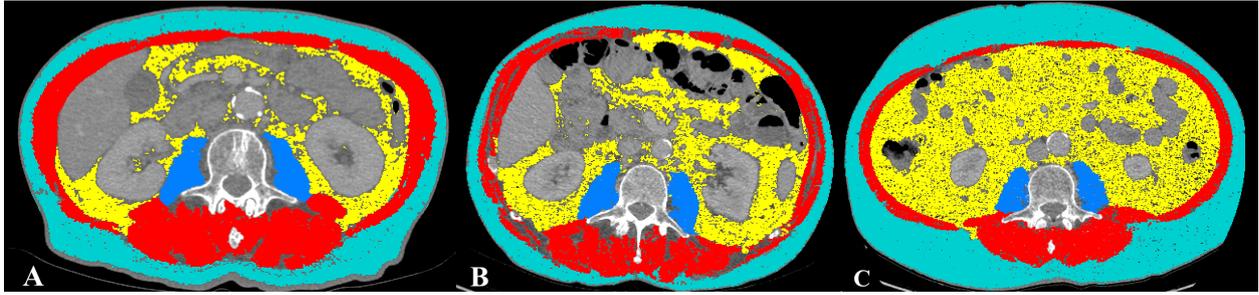


Abb. 5: Beispiele segmentierter L3-Schnittbilder: A=normal, B=Sarkopenie, C=sarkopene Adipositas; türkis=SAT, gelb=VAT, blau=musculus psoas, rot=TAMA (exkl. musculus psoas) [169]

### 2.3.2 Volumetrie (3D)

Mittels volumetrischer Messungen wurde das Volumen beider Musculi psoas major in der CT-Bildgebung ermittelt. Zum Einsatz kam hier die Segmentierungssoftware Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany v2018.04.2). Der Psoasmuskel hat seinen Ursprung entlang der lateralen Wirbelkörperflächen (Brustwirbelkörper BWK 12-L4) und den Processus costali L1-L5 und seinen Ansatz am Trochanter minor [20]. Der Messumfang des Muskels beträgt in dieser Arbeit das Psoasvolumen ab der Oberkante des L1 bis zur Unterkante des Sakralwirbelkörper S2. Die 3D-Segmentierung des rechten und linken Psoasmuskels erfolgte separat nacheinander. In axialer Ebene wurden zuerst unter Anwendung des „2D add and subtract editing tools“ oder des ROI („Region of interest“) Tool die äußeren Konturen des Psoasmuskels in mehreren parallelen Schichten umzeichnet.

Sobald die Konturen in der axialen Schnittebene markiert sind, berechnet das Programm den Raum zwischen den Konturen mittels mathematischer Interpolation und stellt die Silhouette des Muskels dar, siehe Abb. 6. Volumenkorrekturen können durch Adjustieren des Muskelumfangs in den axialen Schnittebenen erfolgen. Unter „Confirm“ können die Daten gesichert werden. „Calculations“ ermöglicht das anschließende Ablesen des Volumens in  $\text{mm}^3$ . Der **PVI** wurde wie folgt berechnet:

$$\text{PVI} = \text{Volumen des linken} + \text{rechten Psoas (mm}^3\text{)} / 2 \times \text{Körpergröße (m}^2\text{)}.$$

Sämtliche Messungen wurden von einem erfahrenen Facharzt für Radiologie gegengeprüft.

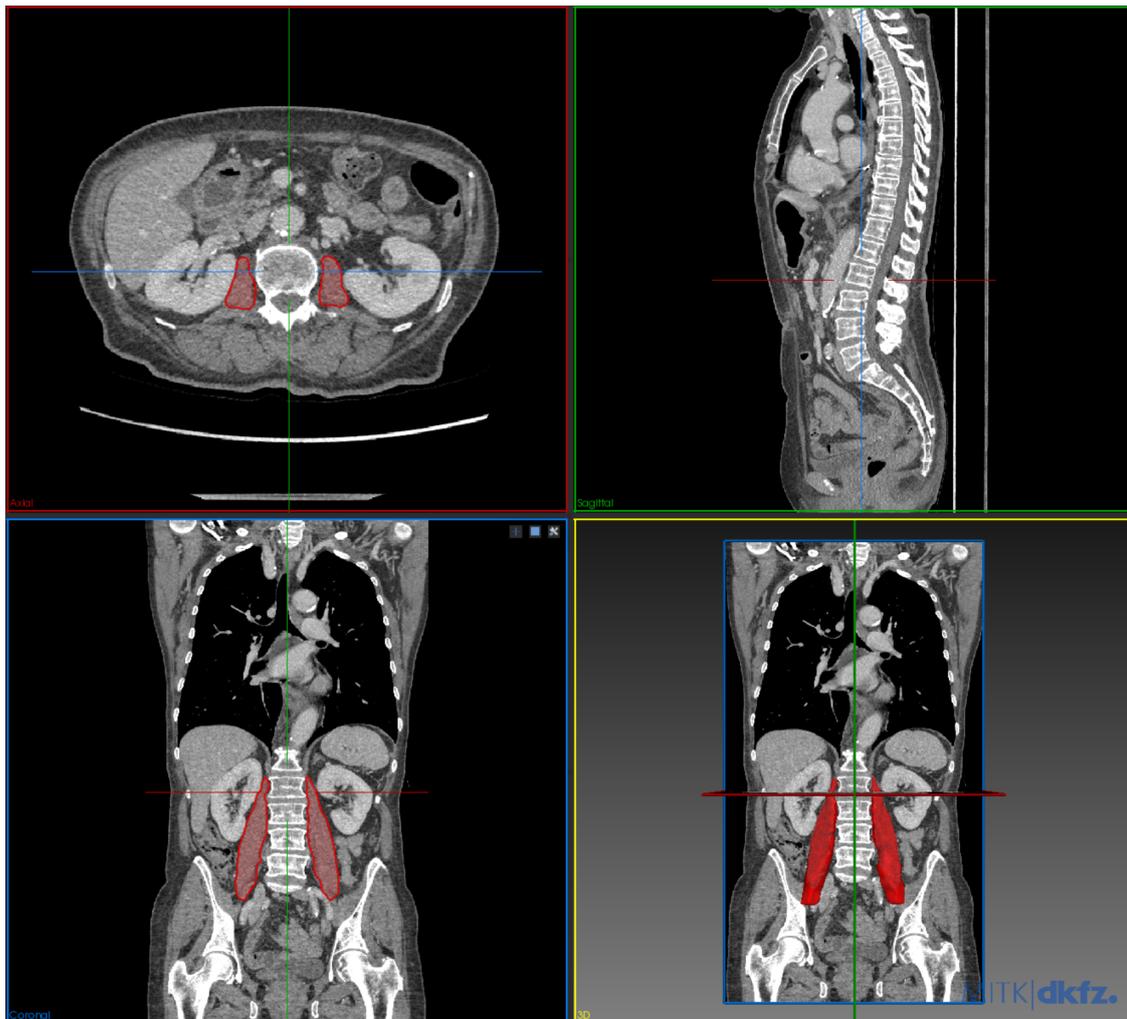


Abb. 6: Beispiel einer manuellen Volumetrie des Psoasmuskels mit 3D-Rekonstruktion [169]

### 2.3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 28.0.1.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Metrische Daten wurden anhand von Histogrammen auf Normalverteilung geprüft. Es erfolgte eine deskriptive Datenauswertung. Häufigkeiten nicht normalverteilter kontinuierlicher Variablen werden als Median mit Interquartilsabstand (IQR: 25.-75. Perzentile) aufgeführt. Normalverteilte kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Angabe des Minimums und Maximums gelistet. Die Verteilungen nominal-skaliert Variablen werden als absolute und relative (%) Häufigkeiten angegeben. Zur Untersuchung von Korrelationen zwischen kontinuierlichen und nominalen Variablen fand der Pearson Korrelationstest Anwendung. Die Analyse von Zusammenhängen zwischen nominalen Parametern erfolgte anhand des Chi-Quadrat-Tests, bzw. exakter Test nach Fisher bei Beobachtungen  $n < 5$ . Logistische Regressionen wurden für binäre Endpunkte, lineare Regressionen für kontinuierliche Endpunkte berechnet. Zur Ermittlung der medianen Krankenhausverweildauer, medianen progressionsfreien Zeit und medianen Über-

lebenszeit wurden Kaplan-Meier-Kurven (Vergleich mittels Log-Rank Test) erstellt. Cox-Regressionsmodelle wurden zur Berechnung des Hazard Ratios (HR) mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen (KI) für die Kovariaten UICC Status, Geschlecht und Alter adjustiert und ausgewertet.

Für eine Subanalyse wurde der Unterschied zwischen präoperativen und postoperativen Biomarkern in Bezug auf die postoperativen Endpunkte untersucht. In den Berechnungen wurde jeweils der entsprechende präoperative Ausgangswert (Präwert) als unabhängige Variable miteinbezogen.

Die erzielten p-Werte sind als rein explorativ zu bewerten, d.h. sie lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienkollektiv

Von 102 Patient\*innen die sich im Einschlusszeitraum von Januar 2014 bis Januar 2019 mit einem AC zur Ösophagektomie vorstellten, konnten 85 nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Auswertung mit aufgenommen werden. Hiervon konnten 50 Patient\*innen in eine Subanalyse zur Untersuchung der postoperativen Veränderung von CT-Biomarkern eingeschlossen werden, siehe Abb. 7.

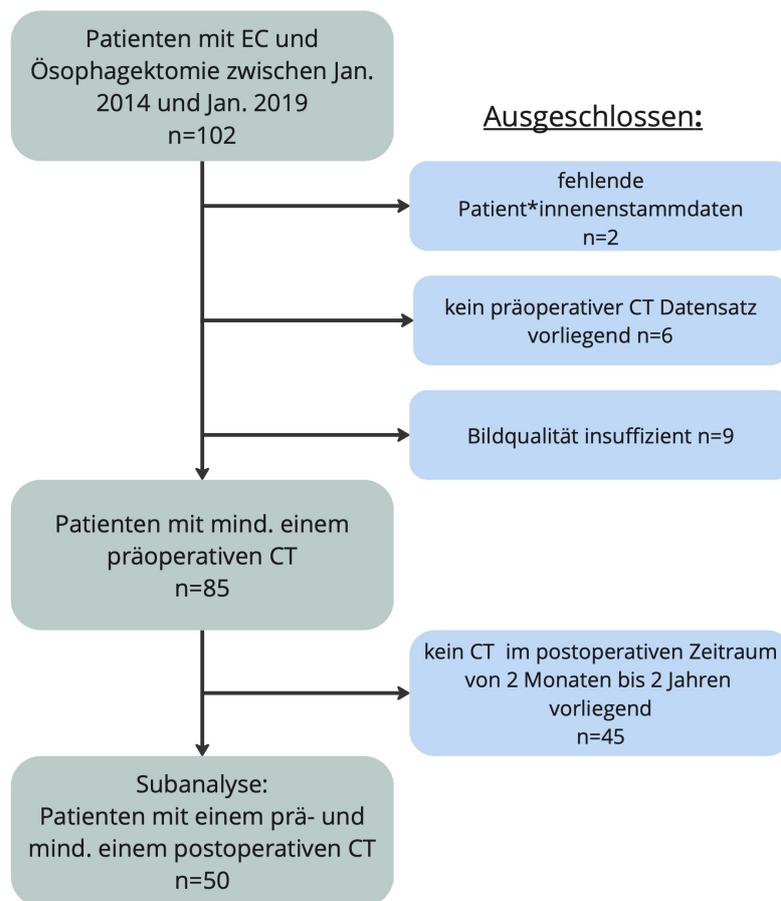


Abb. 7: Flussdiagramm zur Auswahl des Studienkollektivs [169]

#### 3.2 Patient\*inneneigenschaften

Die deskriptive Statistik zu Patient\*innendaten, Komplikations- und Überlebenszeitparametern und fehlenden Daten ist in Tab. 5 enthalten. Zusätzlich festzuhalten ist, dass bei rund 23.5% der Patient\*innen eine Adipositas Grad I festgestellt wurde, wovon 37% von einer sarkopenen Adipositas betroffen waren.

**Tab. 5.***Übersichtstabelle Patient\*inneneigenschaften [169]*

Patienteneigenschaft	Faktor	Anzahl (%) / Mittelwert (SD)/ Median (IQR)	Minimum - Maximum
Geschlecht	männlich	75 (88,2%)	
	weiblich	10 (11,8%)	
Alter (Jahre)		64,82 (9,75)	45-83
BMI		26,79 (4,01)	16-40
Operationstechnik	offen	8 (9,4%)	
	laparoskopisch	51 (60,0%)	
	hybrid	13 (15,3%)	
	robotergestützt	13 (15,3%)	
UICC Stadium (fehlende Daten n=3)	I	7 (8,2%)	
	II	18 (21,2%)	
	III	49 (57,6%)	
	IV	8 (9,4%)	
neoadjuvante Chemotherapie	Ja	85 (100,0%)	
	Nein	0 (0,0%)	
neoadjuvante Chemoradiotherapie (fehlende Daten n=1)	Ja	66 (77,6%)	
	Nein	18 (21,2%)	
Komplikationen (gesamt)	Ja	61 (71,8%)	
	Nein	24 (28,2%)	
Major Komplikationen	Ja	45 (52,9%)	
	Nein	40 (47,1%)	
Anastomoseninsuffizienz	Ja	74 (87,1%)	
	Nein	11 (12,9%)	
Pneumonie	Ja	27 (31,8 %)	
	Nein	58 (68,2%)	
Krankenhausverweildauer (Tage)		15 (12-26)	10-261
progressionsfreies Überleben (Monate)		6 (2-13)	1-61
Gesamtüberleben (Monate) (fehlende Daten n=9)		10 (5-20)	1-61
90-Tage-Mortalität (fehlende Daten n=19)		2 (2,4%)	
Progression		28 (32,9%)	
VAT (cm <sup>2</sup> )		156,37 (89,95)	6,62-399,70
SAT (cm <sup>2</sup> )		166,25 (71,59)	14,00-393,30
ATR		0,98 (0,52)	0,04-2,44
PMA (cm <sup>2</sup> )		19,89 (5,50)	9,92-37,96
PMV		183,75 (598,73)	67,04-346,91
TAMA (cm <sup>2</sup> )		147,98 (30,26)	78,40-228,13
LSMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )		47,43 (7,91)	30,63-68,42
Sarkopenie	Ja	58 (68,2%)	
	Nein	27 (31,8 %)	
sarkopene Adipositas	Ja	7 (8,2%)	
	Nein	78 (91,8%)	

### 3.3 Korrelationen und Zusammenhänge präoperativer CT-Biomarker und postoperativer Endpunkte

Die Ergebnisse der linearen Korrelationsanalyse der präoperativen CT-Biomarker und den Komplikationsparametern nach einer Ösophagektomie sind Tab. 6 zu entnehmen. Diese konnten zeigen, dass der Biomarker ATR negativ mit den Endpunkten Komplikationen (gesamt) ( $r=-0.23$ ,  $p=0.032$ ), Major Komplikationen ( $r=-0.19$ ,  $p=0.090$ ) und Pneumonie ( $r=-0.08$ ,  $p=0.482$ ) korreliert. Keine Korrelation ( $r\approx 0$ ) bzw. schwach positive Korrelationen konnten zwischen dem Auftreten von postoperativen Komplikationsereignissen und dem VAT sowie SAT aufgezeigt werden. Die Ergebnisse weisen auf einen ungünstigen Effekt von gesteigerter Fettmasse (VAT und SAT) sowie einen vorteilhaften Einfluss einer erhöhten VAT zu SAT Verteilung (ATR) hinsichtlich der perioperativen Morbidität hin.

Mit Ausnahme der Anastomoseninsuffizienz, weisen alle muskulären Parameter weitestgehend schwach negativ lineare Zusammenhänge mit den Endpunkten auf und vice versa.

Ein unwesentlicher Einfluss der Biomarkergrößen auf das Auftreten von Komplikationsereignissen ist den Ergebnissen der zusätzlich durchgeführten logistischen Regressionsberechnungen zu entnehmen (*Odds Ratio (OR)*  $\approx 1$ ). Eine Abweichung ist hier lediglich beim ATR zu beobachten, wo eine Erhöhung des Flächenverhältnisses das Risiko für postoperative Komplikationen (gesamt) ( $OR=0.37$ ,  $p=0.038$ ,  $KI[0.14-0.98]$ ,  $R=0.07$ ), Major Komplikationen ( $p=0.48$ ,  $KI[0.20-1.14]$ ,  $R=0.05$ ,  $p=0.094$ ) und Pneumonien ( $p=0.72$ ,  $KI[0.29-1.80]$ ,  $R=0.01$ ,  $p=0.477$ ) vermindert.

**Tab.6.***Korrelationsanalyse postoperativer Komplikationsparameter und präoperativer CT Biomarker*

		<i>Fettgewebe Biomarker</i>								
postoperativer		VAT			SAT			ATR		
Komplikationsparameter		Mittelwert (SD)	r	p	Mittelwert (SD)	r	p	Mittelwert (SD)	r	p
Komplikationen	ja	156,77 (90,63)	0,01	0,949	177,30 (73,43)	0,25	0,022	0,90 (0,47)	-0,23	0,032
(gesamt)	nein	155,38 (90,12)			138,17 (59,20)			1,17 (0,59)		
Major	ja	158,45 (90,70)	0,03	0,823	180,02 (75,27)	0,21	0,060	0,89 (0,44)	-0,19	0,090
Komplikationen	nein	154,04 (90,20)			150,76(64,67)			1,08 (0,58)		
Anastomosens-	ja	168,01(68,71)	0,05	0,648	183,70 (85,31)	0,10	0,389	0,98 (0,33)	0,00	0,991
insuffizienz	nein	154,64 (92,96)			163,65 (69,62)			0,98 (0,54)		
Pneumonie	ja	164,53 (90,19)	0,06	0,571	190,24(84,96)	0,23	0,034	0,92 (0,46)	-0,08	0,482
	nein	152,58 (90,38)			155,08 (62,13)			1,00 (0,54)		

		<i>Muskelgewebe Biomarker</i>											
postoperativer		PMA			PMV			TAMA			LSMI		
Komplikationsparameter		Mittelwert (SD)	r	p	Mittelwert (SD)	r	p	Mittelwert (SD)	r	p	Mittelwert (SD)	r	p
Komplikationen	ja	20,01 (0,54)	0,04	0,739	177,39 (58,04)	-0,17	0,119	146,90 (27,65)	-0,06	0,602	47,38 (7,36)	-0,01	0,914
(gesamt)	nein	19,57 (5,48)			199,92 (62,64)			150,73 (36,59)			47,59 (9,35)		
Major	ja	19,46 (5,82)	-0,08	0,456	182,26 (59,50)	-0,03	0,809	146,59 (25,32)	-0,05	0,657	47,05 (5,93)	-0,05	0,632
Komplikationen	nein	20,36 (5,15)			185,43 (61,01)			149,54 (35,28)			47,88 (9,74)		
Anastomosens-	ja	21,17 (7,59)	0,09	0,410	199,08 (75,06)	0,10	0,366	151,22 (26,72)	0,04	0,706	48,21 (6,63)	0,04	0,732
insuffizienz	nein	19,7 (5,16)			181, 47 (57,55)			147,50 (30,89)			47,32 (8,12)		
Pneumonie	ja	20,38 (6,62)	0,02	0,846	178,41 (64,53)	-0,06	0,578	140,91 (28,42)	-0,16	0,143	45,48 (6,40)	-0,17	0,121
	nein	19,81 (4,96)			186,24 (58,00)			151,27 (30,77)			48,35 (8,42)		

*Ann: VAT=Viszerales Fettgewebe; SAT=subkutanes Fettgewebe; ATR=abdomineller Fettgewebsratio; PMA=Psoasfläche; PMV=Psoasvolumenindex; TAMA=gesamtabdominelle Muskelfläche; LSMI=lumbaler Skelettmuskelindex; SD=Standardabweichung; r=Pearson Korrelationskoeffizient; [169]*

**Tab. 7.***Zusammenhänge Sarkopenie/sarkopene Adipositas und postoperative Komplikationsparameter*

		Sarkopenie				sarkopene Adipositas			
		Ja	Nein	OR	p	Ja	Nein	OR	p
Komplikationen (gesamt)	Ja	45	16	2,38	0,081	7	54		
	Nein	13	11			0	24		
Major Komplikationen	Ja	35	10	2,59	0,045	6	39	6,00	0,114
	Nein	23	17			1	39		
Anastomosen- insuffizienz	Ja	8	3	1,28	1,00	2	9	3,07	0,223
	Nein	50	24			7	69		
Pneumonie	Ja	22	5	2,69	0,073	5	22	6,36	0,019
	Nein	36	22			2	56		

*Anm: OR = Odds Ratio; [169]*

Die lineare Regressionsanalyse der Biomarker und Überlebenszeitparameter weist weitestgehend Ergebnisse mit schwach positiven Regressionskoeffizienten ( $R_k$ ) und schwacher Modellgüte auf ( $R^2 < 0.15$ ). Eine Ausnahme bildet die Regressionsberechnung zum Biomarker PMA und dem Gesamtüberleben ( $R^2 = 0.205$ ,  $R_k = 1.29$ ,  $p \leq 0.001$ ,  $KI[0.653-1.929]$ ).

Tab. 7 enthält die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests oder exakter Test nach Fisher zu präoperativ bestehender Sarkopenie/sarkopener Adipositas und postoperativen Komplikationsparametern. Die Chance Komplikationen zu entwickeln ist sowohl mit Sarkopenie als auch bei sarkopener Adipositas deutlich höher als bei Patient\*innen mit normaler Körperkonstitution ( $OR > 1$ ). Der Effekt ist vorwiegend bei sarkopener Adipositas und Major Komplikationen ( $OR = 6.00$ ,  $p = 0.114$ ) und Pneumonie ( $OR = 6.36$ ,  $p = 0.019$ ) besonders verstärkt. Nicht ermittelbar sind der OR und p-Wert für Gesamtkomplikationen bei sarkopener Adipositas. Grund ist ein  $n=0$  bei der Gruppe keine Komplikationen bei sarkopener Adipositas.

Berechnet wurden zudem Spearman Korrelationen zwischen den muskulären Biomarkern, welche alle positiv ausfallen (starke Korrelation nach Cohen  $r > 0.5$  [188]). Zwischen den Biomarkern und dem UICC Status waren keine relevanten Korrelationen ermittelbar ( $r > -0.2$ ).

### 3.4 Überlebenszeitanalyse

In den Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abb. 8) ist der Unterschied zwischen den Gruppen Sarkopenie (linke Spalte, Diagramme A, B, C) bzw. sarkopener Adipositas (rechte Spalte, Diagramme D, E, F) und normaler Körperkonstitution in Bezug auf Krankenhausverweildauer,

progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberleben dargestellt. Bei **Sarkopenie** war die Krankenhausverweildauer im Vergleich zu normaler Körperkonstitution im Median um 2 Tage verlängert (*mittlere Krankenhausverweildauer bei Sarkopenie: 16 Tage KI[12.3-19.8] vs. keine Sarkopenie: 14 Tage KI[13.0-15.0],  $p=0.030$* ), das progressionsfreie Überleben im Median 9 Monate kürzer (*mittleres progressionsfreies Überleben bei Sarkopenie 20 Monate KI[0.585-39.415] vs. keine Sarkopenie 11 Monate KI[8.51-13.49],  $p=0.244$* ) und das Gesamtüberleben im Median ebenso um 9 Monate kürzer (*mittleres Gesamtüberleben bei Sarkopenie 20 Monate KI[4.70-35.30] vs. keine Sarkopenie 11 Monaten KI[7.97-14.03],  $p=0.432$* ).

Die Krankenhausverweildauer ist bei **sarkopener Adipositas** im Vergleich zu normaler Körperkonstitution im Median um 32 Tage verlängert (*mittlere Krankenhausverweildauer bei sarkopener Adipositas 15 Tage, KI[13.6-16.4] vs. bei keine sarkopene Adipositas 47 Tage, KI[13.6-80.4],  $p=0.013$* ), das progressionsfreie Überleben um 2 Monate verkürzt (*mittleres progressionsfreies Überleben bei sarkopener Adipositas 9 Monate, KI[0.00-19.02] vs. keine Sarkopenie 11 Monate KI[7.86-14.14],  $p=0.634$* ) und das Gesamtüberleben um 30 Monate verkürzt (*42 Monate bei sarkopener Adipositas (KI auf Grund geringer Fallzahl nicht ermittelbar) vs. keine sarkopene Adipositas 12 Monate KI[7.59-16.41] bei normaler Körperkonstitution,  $p=0.385$* ).

Auch im Cox-Regressionsmodell konnte ein relevant erhöhtes Risiko für eine verlängerte Krankenhausverweildauer bei präoperativer Sarkopenie ( $HR=0.60$ ,  $KI[0.34-1.06]$ ,  $p=0.076$ ) und sarkopener Adipositas nachgewiesen werden ( $HR=0.39$ ,  $KI[0.17-0.87]$ ,  $p=0.022$ ), siehe Tab. 8 und Tab 9. Zu beachten ist eine auf Grund der Streubreite erhöhte Chance für eine verlängerte progressionsfreie Zeit und verlängertes Gesamtüberleben bei Sarkopenie ( $HR>1$ ). Die Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 8) veranschaulichen diesen Effekt ebenso. Wie oben angeführt ist das mittlere Gesamtüberleben/progressionsfreie Überleben dennoch in der Sarkopenie Gruppe verkürzt bzw. die Krankenhausverweildauer verlängert.

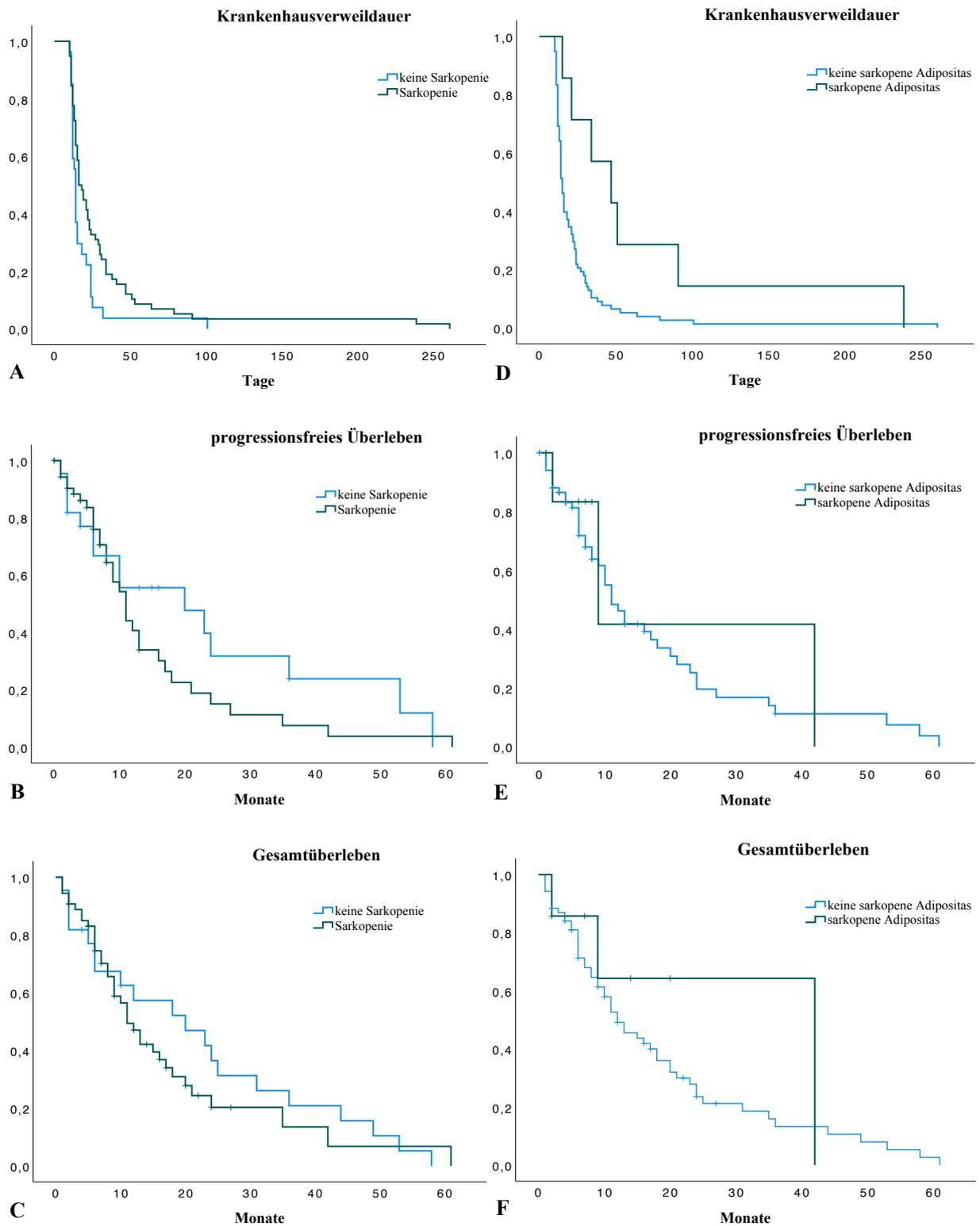


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Krankenhausverweildauer (A, D), progressionsfreies Überleben (B, E) und Gesamtüberleben (C, F) bei Sarkopenie und sarkopene Adipositas [169]

**Tab. 8.***Cox Regressionsanalyse Sarkopenie und prognostische Outcome Parameter*

Outcome Parameter		Median [IQR]	HR	KI	p
Krankenhaus- verweildauer (Tage)	Sarkopenie	17,00 [13,00-31,75]	0,60	0,34-1,06	0,076
	keine Sarkopenie	14,00 [12,00-21,00]			
progressionsfreies Überleben (Monate)	Sarkopenie	6,00 [3,00-11,00]	1,11	0,58-2,16	0,741
	keine Sarkopenie	6,00 [2,00-20,00]			
Gesamtüberleben (Monate)	Sarkopenie	8,50 [4,75-16,00]	1,46	0,70-3,07	0,312
	keine Sarkopenie	10,00 [2,00-25,00]			

*Anm: KI=Konfidenzintervall, HR=Hazard Ratio, IQR=Interquartilsabstand***Tab. 9.***Cox Regressionsanalyse sarkopene Adipositas und Überlebenszeitparameter*

Outcome Parameter		Median [IQR]	HR	KI	p
Krankenhaus- verweildauer (Tage)	sarkopene Adipositas	47,00 [21,00-91,00]	0,39	0,17-0,87	0,022
	keine sarkopene Adipositas	15,00 [12,00-24,00]			
progressionsfreies Überleben (Monate)	sarkopene Adipositas	7,00 [2,00-9,00]	0,64	0,19-2,18	0,479
	keine sarkopene Adipositas	6,00 [2,00-13,00]			
Gesamtüberleben (Monate)	sarkopene Adipositas	9,00 [2,00-20,00]	0,62	0,18-2,12	0,449
	keine sarkopene Adipositas	8,50 [3,75-18,00]			

*Anm: KI=Konfidenzintervall, HR=Hazard Ratio, IQR=Interquartilsabstand*

### 3.5 Subanalyse: Untersuchung von prä- und postoperativen CT-Biomarkern

Für die Subanalyse wurden 50 (59%) Proband\*innen mit präoperativer sowie zusätzlich vorliegender CT-Verlaufsbildgebung aus dem Zeitraum von 2 Monaten bis 2 Jahren nach Ösophagektomie selektiert. Untersucht wurde der absolute Unterschied zwischen prä- und postoperativen CT-Biomarkern in Bezug auf die postoperativen Komplikationsparameter und auf die Überlebenszeitparameter progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Biomarkerveränderungen werden in Tab. 10 dargestellt. Hierbei wird vor allem ein erheblicher postoperativer Verlust von Fettgewebemasse und in geringerem Maße ein Verlust von Muskelmasse bemerkbar. Postoperativ konnte bei 38 Erkrankten (76%) (vergleiche präoperativ: 68.2%) der Patient\*innen Sarkopenie und bei 7 Erkrankten (14%) (vergleiche präoperativ: 8.2%) sarkopene Adipositas festgestellt werden.

**Tab. 10.**

*Vergleich prä - und postoperativer CT Biomarker*

Biomarker	präoperativer Mittelwert (SD)	postoperativer Mittelwert (SD)	Verlust (%)
VAT	157,92 (81,21)	78,25 (60,44)	-50,45
SAT	167,55(67,91)	116,76 (57,81)	-30,31
ATR	0,97(0,48)	0,62 (0,38)	-36,31
PMI	19,75(5,91)	19,12 (5,36)	-3,17
PMV	181,08(61,59)	169,89 (54,65)	-6,18
TAMA	145,92(28,10)	137,19 ( 26,89)	-5,98
LSMI	46,83(6,58)	43,92 (7,08)	-6,22

*VAT=Viszerales Fettgewebe; SAT=subkutanes Fettgewebe; ATR= abdomineller Fettgewebsratio; PMA=Psoasfläche; PMV= Psoasvolumenindex; TAMA= gesamtabdominelle Muskelfläche; LSMI= lumbaler Skelettmuskelindex*

Tab. 11 und Tab. 12 zeigen die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der postoperativen Komplikationsparameter in Bezug auf den Biomarkerverlust. Das Auftreten eines postoperativen Komplikationsereignisses führt vor allem zu einem nachweisbaren Verlust der muskulären Biomarker PMA, TAMA und LSMI. Die Regressionskoeffizienten der ATR ergab in den Berechnungen weitestgehend ( $R_k \approx 0$ ), was als eine geringe Änderung des ATR durch ein Komplikationsereignis gewertet werden kann. Die breiten Konfidenzintervalle erschweren jedoch eine eindeutige Interpretation der PMV, VAT und SAT Ergebnisse.

Das Cox-Regressionsmodell wurde auf Grund des geringen Stichprobenumfangs ausschließlich für den Präwert adjustiert und berücksichtigt keine weiteren Confounding Variablen wie Geschlecht, Alter und UICC Status. Aus der Analyse ergibt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein kürzeres Gesamtüberleben ( $HR=0.22$ ,  $KI[0.89-1.03]$ ,  $p=0.954$ ) und progressionsfreies Überleben ( $HR=0.68$ ,  $KI[0.91-1.07]$ ,  $p=0.983$ ) bei hohem LSMI Verlust. Die anderen Resultate weisen kein erhöhtes Risiko für eine geringere progressionsfreie Zeit oder Überlebenszeit durch erhöhten postoperativen Biomarkerverlust auf ( $HR \approx 0$ ).

**Tab. 11.***Regressionsanalyse: postoperative Komplikationsparameter und Biomarkerverlust (Fettgewebe)*

Komplikations Parameter		$\Delta VAT$				$\Delta SAT$			
		Median [IQR]	Rk	KI	p	Median [IQR]	Rk	KI	p
Komplikationen (gesamt)	ja	78,97 [38,20-113,40]	-5,6	[-39,04- 27,81]	0,883	56,54 [27,20-79,90]	-2,82	[-37,96- 32,32]	0,872
	nein	72,02 [36,63-121,78]				45,68 [7,40-53,56]			
Major Komplikationen	ja	77,04 [38,20-113,40]	-5,8	[-35,19- 23,54]	0,691	56,54 [23,00-79,90]	-5,37	[-35,23- 24,50]	0,719
	nein	82,5 [36,63- 121,78]				48,28 [12,73-64,98]			
Anastomosen- insuffizienz	ja	87,52 [25,00-185,81]	23,4	[-14,85- 61,74]	0,224	51,40 [59,02-100,14]	17,14	[-21,15- 55,43]	0,372
	nein	78,20 [34,47- 113,54]				52,32 [17,20-66,60]			
Pneumonie	ja	82,10 [33,37-131,78]	3,8	[-27,72- 35,38]	0,808	62,20 [23,00-109,57]	13,47	[-18,79- 45,74]	0,405
	nein	77,69 [39,43-113,51]				49,3 [12,73-62,28]			

Komplikations Parameter		$\Delta ATR$			
		Median [IQR]	Rk	KI	p
Komplikationen (gesamt)	ja	0,28 [0,02-0,48]	0,02	[-0,198- 0,241]	0,846
	nein	0,33 [0,16-0,58]			
Major Komplikationen	ja	0,25 [0,11-0,45]	0,02	[-0,17- 0,21]	0,817
	nein	0,36 [0,10-0,61]			
Anastomosen- insuffizienz	ja	0,46 [14,38-0,83]	0,17	[-0,065- 0,413]	0,150
	nein	0,28 [0,09-0,46]			
Pneumonie	ja	0,18 [-0,05-0,58]	-0,04	[-0,24- 0,15]	0,653
	nein	0,32 [0,15-0,47]			

VAT=Viszerales Fettgewebe; SAT=subkutanes Fettgewebe; ATR= abdomineller Fettgewebsratio;  
PMA=Psoasfläche; PMV= Psoasvolumenindex; TAMA= gesamtabdominelle Muskelfläche; LSMI= lumbaler  
Skelettmuskelindex; SD=Standardabweichung; KI= Konfidenzintervall; Rk= Regressionskoeffizient ; IQR=  
Interquartilsabstand;  $\Delta$ = absolute Veränderung

**Tab. 12.***Regressionsanalyse: postoperative Komplikationsparameter und Biomarkerverlust (Muskelgewebe)*

Komplikations Parameter	$\Delta$ PMA				$\Delta$ PMV				
	Median [IQR]	Rk	KI	p	Median [IQR]	Rk	KI	p	
Komplikationen (gesamt)	ja	1,01 [-0,13-3,48]	0,23	[0,07- 0,38]	0,005	123,11 [-94,89-264,58]	9,67	[-168,30- 187,63]	0,913
	nein	-0,61 [-2,22-1,62]				84,96 [29,49-153,14]			
Major Komplikationen	ja	1,01 [-1,24-2,81]	0,22	[-1,59- 2,04]	0,806	125,16 [-72,68-262,92]	62,49	[-91,77- 216,74]	0,419
	nein	0,06 [-1,21-1,90]				98,43 [-24,55- 238,6]			
Anastomosen- insuffizienz	ja	1,71 [0,21-3,76]	1,86	[-0,47- 4,19]	0,115	114,82 [0,06-568,48]	135,93	[-58,90- 330,75]	0,167
	nein	0,77 [-1,33-1,88]				107,20 [-48,81-214,87]			
Pneumonie	ja	1,43 [-0,11-4,08]	1,90	[0,04- 3,76]	0,046	114,82 [-189,18- 263,84]	-40,67	[-200,71- 119,36]	0,612
	nein	0,11 [-1,32-1,76]				107,20 [-15,63-236,98]			

Komplikations Parameter	$\Delta$ TAMA				$\Delta$ LSMI				
	Median [IQR]	Rk	KI	p	Median [IQR]	Rk	KI	p	
Komplikationen (gesamt)	ja	9,57 [0,19-16,33]	6,85	[-4,64- 18,33]	0,236	3,14 [0,05-5,53]	2,16	[-1,66- 5,97]	0,262
	nein	2,61 [-6,17-10,81]				0,94 [-1,92-3,43]			
Major Komplikationen	ja	9,57 [-0,62-23,68]	6,80	[-3,07- 16,67]	0,172	2,96 [-0,26-6,86]	2,18	[-1,05- 5,41]	0,180
	nein	7,69 [-1,36-12,36]				2,39 [-0,48-4,33]			
Anastomosen- insuffizienz	ja	22,79 [-178,25-46,27]	18,79	[6,99- 30,59]	0,002	7,33 [2,35-18,27]	6,22	[2,29- 10,16]	0,003
	nein	7,74 [-1,37-13,35]				2,39 [-0,48-4,55]			
Pneumonie	ja	14,43 [1,00-19,07]	8,28	[-1,90- 18,45]	0,108	4,39 [0,40-6,15]	2,73	[-0,60-6,07]	0,106
	nein	7,25 [-5,08-13,16]				2,27 [-1,65-4,66]			

VAT=Viszerales Fettgewebe; SAT=subkutanes Fettgewebe; ATR= abdomineller Fettgewebsratio;  
PMA=Psoasfläche; PMV= Psoasvolumenindex; TAMA= gesamtabdominelle Muskelfläche; LSMI= lumbaler  
Skelettmuskelindex; SD=Standardabweichung; KI= Konfidenzintervall; Rk= Regressionskoeffizient ; IQR=  
Interquartilsabstand;  $\Delta$ = absolute Veränderung

## 4 Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit ist die Evaluation von CT-Biomarkern zur Einschätzung der Körperkonstitution bei Patient\*innen mit EC nach einer neoadjuvanten Therapie und vor einer Ösophagektomie. Untersucht wird der statistische Zusammenhang von Biomarkern in Bezug auf postoperative Komplikationsparameter, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. In einer ersten Analyse wurden retrospektiv CT-Thorax/Abdomen/Becken-Datensätze von 85 präoperativen Patient\*innen untersucht. Von 50 Patient\*innen wurde ein postoperatives CT in eine weitere Subanalyse zur Verlaufsbeobachtung eingeschlossen. Durchgeführt wurden Gewebesegmentierungen von Muskel - und Fettflächen in der L3 Ebene sowie eine Volumetrie beider Psoasmuskel.

### 4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse zusammengefasst, interpretiert und in den Kontext der publizierten Literatur gesetzt werden.

Vorweg wurde die Prävalenz der Sarkopenie und der sarkopenen Adipositas in der untersuchten Kohorte eruiert. Präoperativ wurde bei 58 (68.2%) Patient\*innen eine Sarkopenie und bei 7 (8.2%) eine sarkopene Adipositas festgestellt. Postoperativ stiegen die Zahlen auf 76% mit Sarkopenie bzw 14% mit sarkopener Adipositas. Die Häufigkeitsangabe von Sarkopenie bei EC Erkrankten nach neoadjuvanter Chemotherapie wird in der Literatur mit einer großen Variabilität von 16-70.4% [72] aufgeführt, was auch durch die verschiedenen Definitionskriterien und Messmodalitäten bedingt ist. Bezüglich der sarkopenen Adipositas wurde in einer Studie mit ähnlichen Einschlusskriterien eine Häufigkeit von 14% ermittelt [122]. Bei gastrointestinalen Karzinomen im Allgemeinen wurden Raten von 38.6% berechnet [78], wobei hier die Datenerhebung tlw. vor Beginn der neoadjuvanten Therapie erfolgte. Die Zahlen sollen an dieser Stelle erneut auf die Relevanz der Sarkopenie bei Patient\*innen mit EC hinweisen. Geringe muskuläre Ressourcen sind bei der Mehrzahl der Betroffenen vor Ösophagektomie bestehend und nehmen nach dem chirurgischen Eingriff weiter ab.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der deskriptiven Statistik, dass der durchschnittliche BMI bei 26.5 kg/m<sup>2</sup> liegt. Somit ist trotz zugrundeliegendem Ca der Speiseröhre und den damit einhergehenden ernährungseinschränkenden Symptomen ein leichtes Übergewicht nachzuweisen. Dies unterstreicht erneut, dass eine geringe Muskelmasse unabhängig vom BMI bestehen kann. In dieser Arbeit konnte bei  $\approx 37\%$  der Patient\*innen mit BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> eine sarkopene Adipositas festgestellt werden. Naheliegend ist, dass eine simultan bestehende Sarkopenie neben dem Übergewicht möglicherweise unentdeckt bleibt. Vor allem bei adipösen Menschen ist die alleinige Beurteilung des BMI zum Gewichtsmonitoring somit insuffizient.

#### 4.1.1 Sarkopenie/ sarkopene Adipositas und postoperative Endpunkte

Anhand des LSMI und des BMI konnte die Studienpopulation in die Subgruppen Sarkopenie, sarkopene Adipositas und physiologische Körperkonstitution eingeteilt und auf die postoperativen Zielgrößen untersucht werden.

##### 4.1.1.1 Sarkopenie/sarkopene Adipositas und postoperative Komplikationsparameter

Mit Blick auf die perioperative Morbidität bei Sarkopenie/ sarkopener Adipositas konnte in dieser Arbeit ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (gesamt), Major Komplikationen und Pneumonien, sowie ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Anastomoseninsuffizienz festgestellt werden. Die Resultate spiegeln überwiegend die Erkenntnisse der aktuellen Literatur wieder. Übereinstimmend berichten Papaconstantinou et al. in einer Metaanalyse zur präoperativen Sarkopenie: das Risiko für Gesamtkomplikationen, pulmonale Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz und Komplikationen nach Clavien-Dindo >3 wird nach einer Ösophagektomie als erhöht eingestuft. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Boshier et al. [72]. Das Risiko für Anastomoseninsuffizienz wurde jedoch hier als nicht signifikant erhöht gewertet. Bei Betrachtung der o.g. Metaanalysen ist jedoch eine große Heterogenität der eingeschlossenen Studien bezüglich gewählter radiologischer Diagnosemodalität, Querschnittsebene, LSMI Schwellenwerten, Diagnosezeitpunkt und Tumorhistologie zu berücksichtigen. So wurden zum Beispiel Studien eingeschlossen, welche BIA-, CT- oder MRT-Messungen durchführten, Endpunkte wurde unterschiedlich definiert und Patient\*innen mit Plattenepithel- und AdenoCa mit/ohne neoadjuvanter Behandlung untersucht.

Die Sarkopenie konnte in einer Vielzahl von früheren Studien als Risikofaktor für pulmonale Komplikationen bei chirurgischen Karzinompatient\*innen ermittelt werden [72, 126, 80, 87, 127, 128, 129]. Als Ursache wird eine durch einen Muskelschwund eingeschränkte Atemmuskulatur und Lungenkapazität diskutiert. Sugawara et al. konnten in diesem Zusammenhang eine reduzierte Vitalkapazität bei niedrigem LSMI und schlechterem Outcome bei EC Patient\*innen nachweisen [189]. Zu beachten ist jedoch, dass mögliche Confounder wie beispielsweise eine positive Nikotinanamnese, Alter und Komorbiditäten nicht in die Analyse einbezogen wurden, diese jedoch einen erheblichen Effekt auf die pulmonale Funktion haben können [190]. Präoperatives Atemtraining zur Stärkung der Lungenfunktion ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Ob dies jedoch zu einer Verminderung pulmonaler Komplikationen nach einer Ösophagektomie beiträgt, ist noch nicht abschließend geklärt [191].

Als mögliche Erklärung für das erhöhte Auftreten von Anastomoseninsuffizienz bei sarkopenen Krebspatient\*innen kommt eine verminderte Perfusion in Frage, welche die Wundheilung stören kann. Zum einen ist die Sarkopenie mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet [112], zum anderen ist durch die sarkopeniebedingte Atemmuskelschwäche eine respiratorischen Insuffizienz möglich welche die Sauerstoffversorgung des Gewebes einschränkt. Ferner kann das hohe Zytokinlevel im Rahmen des systemischen Inflammationssyndroms die

Heilung des Anastomosengewebes beeinträchtigen [192, 128].

Vor allem die sarkopene Adipositas ist im Vergleich zu den anderen untersuchten Gruppen ein erheblicher Risikofaktor für postoperative Komplikationen. Das Risiko für Major Komplikationen und Pneumonien war bei sarkopener Adipositas bis über das sechsfache verstärkt. Dies lässt auf ein erhöhtes perioperatives Morbiditätsrisiko bei einer Kombination aus Übergewicht und geringer Muskelmasse schließen. Als ursächlich gelten häufige Komorbiditäten der Adipositas wie kardiopulmonale und metabolische Erkrankungen, die das Anästhesie- und Operationsrisiko erhöhen und die Wundheilung stören können [135, 136, 137, 132, 193].

**4.1.1.2 Sarkopenie/sarkopene Adipositas und Krankenhausverweildauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben** Beobachtet wurde eine verlängerte mediane Krankenhausverweildauer bzw. ein verkürztes mittleres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Sarkopenie und sarkopener Adipositas. Die ungünstigere Prognose bei präoperativer Sarkopenie und sarkopener Adipositas wird in einer Vielzahl von anderen Studien bestätigt [118, 72, 86, 130, 140, 194]. Anzunehmen ist ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren, die zur kürzeren Überlebenszeit bei Sarkopenie beitragen:

Zuallererst ist die Sarkopenie ein Ausdruck geringer körperlicher Ressourcen, was sich auf das langfristige Outcome auswirken kann. Bei den meisten Erkrankten ist eine Sarkopenie auf Grund des hohen Erkrankungsalters [5], der eingeschränkten Nahrungszufuhr und der malignomassoziierten systemischen Inflammation festzustellen [77, 59, 195]. Das systemische Inflammationssyndrom und eine oft parallele Insulinresistenz spielen nicht nur eine Rolle in der Karzinogenese [97, 193, 195], sondern können möglicherweise einen späteren Regress begünstigen. Auch darf der therapiebedingte Muskelabbau nicht unterschätzt werden. Chemotherapeutische und chirurgische Behandlungen können zu einer Exazerbation des Muskelabbaus beitragen [86, 87, 88, 89]. Der Anteil der sarkopenen Patient\*innen stieg auch der PMV in dieser Follow-up Analyse um 7.8%. Etliche Publikationen verweisen auf eine erhöhte Chemotherapietoxizität bei sarkopener Körperkonstitution [78, 121, 122]. Notwendig ist im Folgenden oft eine Dosisreduktion des Chemotherapeutikums, was das Therapieansprechen und den Therapieerfolg nachhaltig beeinträchtigen kann [88, 122, 125, 123, 88].

## **4.1.2 Biomarker und postoperative Endpunkte**

**4.1.2.1 muskuläre Biomarker** Zur Frage ob eine geringe präoperative Muskelmasse, gemessen anhand von PMA, PMV, TAMA und LSMI im L3 Schnittbild, einen Einfluss auf das postoperative Komplikationsrisiko hat, konnte ausgenommen von der Anastomoseninsuffizienz, ein leicht erhöhtes Risiko berechnet werden. Ein positiver Zusammenhang wurde auch in anderen Publikationen berichtet [177, 178, 179, 196]. Betrachtet man die postoperative Veränderung der muskulären Biomarker, ist beim LSMI (-6.22%) der höchste Verlust zu verzeichnen, gefolgt von PVI (-6.18%) und PMA (-3.17%). Der PVI als 3D-Marker bildet folglich den Verlust der Psoasmasse umfassender ab als der dazugehörigen 2D-Marker

PMA. Zu berücksichtigen ist jedoch die erhöhte Fehleranfälligkeit auf Grund des größeren Messbereichs im 3D Raum. Sowohl der PMV als auch der PMA wurden in einer Vielzahl von Studien als valider Prognosemarker für postoperative Outcomeparameter bei anderen Tumorentitäten eingeschätzt [183, 184, 182]. Bisher hat sich jedoch eine volumenbasierte Sarkopeniediagnostik nicht durchgesetzt, was vor allem der zeitintensiven Messmethode geschuldet ist. Ausstehend sind zudem geschlechter- und altersangepasste Schwellenwerte von Volumenparametern, obgleich eine Varianz zwischen den Altersgruppen und Geschlechtern eindeutig nachgewiesen wurde [183]. Da in dieser Arbeit eine positive Korrelation zwischen den muskulären Biomarkern berechnet wurde, kann die Sarkopeniediagnostik anhand des PMA als möglich eingestuft werden. Der Psoas ist ein im axialen Schnittbild gut abgrenzbarer Muskel mit dem Vorteil, eine vereinfachte und zeitsparende Sarkopenieeinschätzung durchzuführen. Auch andere Arbeiten stufen den PMA als validen prognostischen Biomarker für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und der postoperativen Komplikationen bei onkologischen Patient\*innen ein [177, 197, 157].

Dennoch, der LSMI stellt im Vergleich zur Evaluation eines einzelnen Indikatormuskels eine gesamtheitlichere Abbildung der abdominellen Muskelmasse dar. Zudem korreliert er gegenüber anderen Markern am stärksten mit der Gesamtmuskelmasse [130, 166]. Ferner konnte der LSMI Verlust in dieser Analyse als einziger Biomarker mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein kürzeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben assoziiert werden ( $HR > 0$ ). Die Messung der abdominellen L3 Muskelfläche ist zudem eine etablierte Methode, die eine gute Reproduzierbarkeit aufweist und so die wissenschaftliche Vergleichbarkeit fördern kann.

Eine detaillierte Gegenüberstellung der einzelnen Biomarker auf ihre prognostische Wertigkeit ist auf Grund der explorativen Analyse der p-Werte nicht möglich. Demgemäß konnte keine eindeutige Überlegenheit eines Biomarkers eruiert werden.

**4.1.2.2 Fettgewebe Biomarker** Mit Blick auf die Fettgewebemarkers VAT, SAT, ATR konnte ein ungünstiger Einfluss einer erhöhten Fettmasse auf die perioperative Morbidität festgestellt werden. Am deutlichsten zeigt sich der Zusammenhang zwischen dem Parameter SAT und dem Auftreten von Gesamtkomplikationen ( $r=0.25$ ), Major Komplikationen ( $r=0.21$ ) und Pneumonie ( $r=0.23$ ), sowie dem ATR und Gesamtkomplikationen ( $r=-0.23$ ). Gleichzeitig wurde ein leicht vorteilhafter Einfluss einer erhöhten VAT zu SAT Verteilung (ATR) hinsichtlich postoperativer Komplikationen berechnet. Die Korrelationskoeffizienten weisen jedoch weitestgehend schwache/ mittlere Effektstärken nach Cohen [188] auf.

Zur Relevanz des ATR bzw. einer möglicherweise protektiven Wirkung von SAT und Übergewicht für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Krebspatient\*innen bietet die Studienlage bis dato inkonsistente Ergebnisse [142, 144, 172, 124, 138, 140]. Die Regressionsanalysen wiesen zu dieser Fragestellung lediglich schwach positive Koeffizienten und eine geringe Modellgüte auf.

Anhand der Berechnungen ist jedoch anzunehmen, dass eine Erhöhung des Körperfettanteils das chirurgische Risiko erhöht, gleichzeitig das längerfristige Outcome durch eine günstigere Ressourcengrundlage evtl. verbessert - sofern keine sarkopene Adipositas vorhanden ist. Auch andere Studien bestätigen diese Beobachtung zur Adipositas bei Karzinomkranken [124, 138, 139]: eine Metaanalyse von Mengardo et al. konnte zeigen, dass das Risiko für postoperative Komplikationen (insbesondere Anastomoseninsuffizienz) bei übergewichtigen Patient\*innen signifikant erhöht ist, das 5-Jahres Überleben jedoch besser ausfällt [139]. Obwohl Patient\*innen mit EC auf Grund von Nahrungseinschränkungen gefährdet sind, eine Tumorkachexie zu entwickeln, nimmt die Prävalenz der Adipositas und somit ihr Anteil bei den Krebskranken, zu [13, 2]. Des Weiteren ist bekannt, dass die Adipositas eine relevante Rolle in der Krebsentstehung des EC einnimmt [12, 11]. Die Adipositas ist mit einer Reihe von chronischen kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheiten, Hypertonie vergesellschaftet, welche alle das Anästhesie- und chirurgische Risiko erhöhen [132, 133, 134]. Diese Komorbiditäten können zum Auftreten postoperativer Komplikationen wie Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienz und respiratorischen Komplikationen nach Ösophagektomie beitragen [139, 198]. Eine kombinierte Betrachtung der Fett- und Muskelparameter sollte dennoch bei onkologischen Patient\*innen bevorzugt durchgeführt werden, da dies eine umfangreichere Einschätzung der Gewebeproportionen und den damit verbundenen Risiken und metabolischen Folgen erlaubt.

### 4.1.3 Subanalyse

Im postoperativen Verlauf stieg der prozentuale Anteil der Sarkopenie von 68.2% auf 76% und der sarkopenen Adipositas von 8.2% auf 12% an. Betrachtet man den Biomarkerverlust, fällt dieser insbesondere bei den Fettparametern verstärkt aus. Daraus lässt sich schließen, dass das Sarkopenierisiko nach Ösophagektomie weiter ansteigt, eine postoperative Gewichtsabnahme jedoch größtenteils auf einen Verlust der Fettmasse zurückzuführen ist. Dass die Ösophagektomie einen zusätzlichen Gewichtsverlust mit sich bringt, wurde bereits in früherer Arbeiten ausgeführt [52, 53]. Die veränderten anatomischen Verhältnisse nach dem chirurgischen Eingriff bedingen häufig weitere gastrointestinale Funktionseinschränkungen. Symptome wie Reflux, Dumping Syndrome und Dysphagie führen zu progressivem Gewichtsverlust und Mangelernährung mit erheblichen Folgen für die QoL und das onkologische Langzeitoutcome [52].

Zusätzlich konnte eine Veränderung des LSMI im Follow-up hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens als prognostisch relevant gewertet werden. Die statistische Auswertung zeigte zudem, dass das Auftreten von postoperativen Komplikationen vor allem zu einem Abbau von Muskelmasse (PMA, TAMA, LSMI) nicht jedoch von Fettmasse führt, und insofern eine Sarkopenie begünstigen/verstärken kann.

Die Inzidenz postoperativer Pneumonien nach Ösophagektomie wurde in dieser Studi-

enpopulation mit 31.8 % berechnet. Postoperative Pneumonien wurden auch in einer retrospektiven Studie von Fujishima et al. als relevanter Einflussfaktor für den Verlust von Muskelmasse innerhalb der ersten 6 Monate nach Ösophagektomie und einem schlechteren Gesamtüberleben eingeschätzt [196]. Die Konsequenzen pulmonaler Komplikationen für die Körperkonstitution und das spätere Outcome sollten demnach nicht unterschätzt werden.

## 4.2 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurden von 85 Patient\*innen mit EC eine Untersuchung der Körperkonstitution anhand präoperativer CT-Bilddaten durchgeführt. Hiervon konnten 50 Patient\*innen in eine Subanalyse zum postoperativen Verlust von Muskelmasse eingeschlossen werden. Limitationen können zum einen auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden, insbesondere nach erfolgter Aufteilung in die Subgruppen Sarkopenie, sarkopene Adipositas und normale Körperkonstitution. So verblieben etwa nur 7 Patient\*innen mit sarkopener Adipositas (welche ausschließlich dem biologisch männlichen Geschlecht zugeordnet wurden). Die Interpretation der Ergebnisse und p-Werte ist so rein explorativer Natur. Um die Resultate zu bestätigen, umfangreichere Subgruppenanalysen durchzuführen und eine aussagekräftige Vergleichsanalyse der 3D und 2D Biomarker zu generieren, bedarf es weiterer Untersuchungen mit größeren Fallzahlen. Noch ist jedoch die manuelle/semiautomatische Volumetrie/Segmentierung ein zeitintensiver Prozess, welche die Analyse großer Studienkohorten erschwert.

Des Weiteren handelt es sich um eine unizentrische, retrospektive Datenerhebung. Daraus folgt zum ersten eine Limitation hinsichtlich der Stichprobe, die mit einem multizentrischen Ansatz reduziert werden könnte. Ferner könnten prospektive Analysen Kausalzusammenhänge zwischen Sarkopenie und Tumorerkrankung, Komorbiditäten, körperlicher Aktivität und Ernährung besser abbilden. Ein prospektives Studiendesign hätte außerdem dem Ausschließen von Fällen auf Grund lückenhafter Datensammlung entgegenwirken können und das Einhalten von standardisierten Messzeitpunkten erleichtert.

Im Zuge der retrospektiven Auswertung, wurden Datensätze die in großzügig definierten Zeitabständen zum OP-Termin angefertigt wurden, untersucht. Vor allem die Subanalyse beruhte auf CT-Bildgebung, die in einem postoperativen Zeitraum von zwei Monaten bis zwei Jahren generiert wurde. Die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Daten würde von genauer definierten zeitlichen Messzeitpunkten bzw. einer Miteinbeziehung einer höheren Anzahl postoperativer Bildgebung und einer längeren Follow-up Zeit profitieren. Ein CT-Datensatz vor Beginn der neoadjuvanten Chemoradiotherapie könnte darüber hinaus weitere Informationen zur Veränderung der Körperkonstitution im Therapieverlauf bieten. Unter Berücksichtigung der Strahlenhygiene sollten jedoch CT-Untersuchungen aus reinen Studienzwecken vermieden werden. Das Zurückgreifen auf Bilddaten, welche im Rahmen von Staging Untersuchungen entstehen, ist in diesem Kontext sinnvoll.

Überdies muss angemerkt werden, dass die organischen Verhältnisse je nach Inspiration des/r Untersuchten in der L3 Ebene verschieblich sind. Dies bedingt eine gewisse Varianz der gemessenen Gewebeproportionen im lumbalen Querschnitt.

Darüber hinaus stellt diese Arbeit keine Vergleiche zwischen anderen Verfahren zur Messung der Körperkonstitution auf (DXA, MRT, BIA). An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass die CT als standarddiagnostisches Mittel keine Zusatzbelastung für den/die Patient\*in impliziert und in diesem Zusammenhang ein schnelles und zugängliches Verfahren ist.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die Vielzahl der CT-Protokolle, anhand welcher die Datensätze akquiriert wurden. Dies deutet auf eine gute Anwendbarkeit der Messmethode (Segmentierung/Volumetrie) zur Einschätzung von Sarkopenie bei EC Patient\*innen hin. Ferner wurden im Vergleich zu anderen Arbeiten [118, 72, 128] ausschließlich Erkrankte mit AdenoCa in die Studie eingeschlossen. Eine Berücksichtigung des histologischen Subtyps ist hinsichtlich mehrerer Aspekte entscheidend: Das AdenoCa und Plattenepithel Ca weisen eine eigene Ätiologie auf und werden unterschiedlich therapiert, was sich nicht nur auf ernährungsspezifische Symptome, sondern auch auf die Gewebeverteilung im Krankheitsprozess auswirken kann. Vor allem in Anbetracht dessen, dass die Adipositas ein entscheidender Risikofaktor in der Tumorgenese des AdenoCas ist, sollten die Subtypen getrennt untersucht werden.

### 4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Das EC ist nach wie vor eine Erkrankung mit schlechter Prognose [6, 7, 8, 3]. Die Mehrheit der Patient\*innen ist von einer Tumorkachexie betroffen mit erheblichen Folgen für das onkologische Outcome. Der Verlust muskulärer Ressourcen hat eine negative Auswirkung auf die postoperative Komplikationsrate, die Krankenhausverweildauer, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Auch die kurativ intendierte Therapie ist mit einem zusätzlichen Abbau von Fett- und Muskelmasse assoziiert. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bisher ein präoperatives Screening auf Mangelernährung [11]. Prognosescores, welche den Sarkopeniestatus als relevanten Faktor miteinbinden, sind noch nicht validiert.

Mit der Zunahme der radiologischen Diagnostik in der klinischen Praxis steigt auch die Menge an biometrischen Daten, welche zugunsten einer besseren Patient\*innenversorgung genutzt werden können. Das Ziel ist, diese Informationen automatisiert zu verwerten, neue Biomarker zu etablieren und von einer manuellen und zeitintensiven Messung der Körperkonstitution einen Schritt weiter zur schnellen und automatisierten Messung im Sinne der artifiziellen Intelligenz zu gelangen. Auch im Zuge der demographischen Alterung wird die Sarkopenie einen zunehmend wichtigen Stellenwert in der medizinischen Versorgung einnehmen. In Hinblick darauf, dass die CT ein basisdiagnostisches Verfahren für das Tumorstaging ist, bieten sich radiologische Biomarker als Ergänzung bzw. Ersatz von konventionellen Me-

thoden (BMI, waist-to-hip ratio, Gewicht etc.) zur Einschätzung der Körperkonstitution bei dieser Patient\*innengruppe an.

Zum einen würde dies einen erheblichen Fortschritt für die Ausweitung zukünftiger Forschungsarbeiten zur Sarkopenie und ihren Implikationen für Kazinompatient\*innen darstellen. Untersuchungen könnten so vereinfacht mit größeren Stichprobenumfängen durchgeführt werden. Die manuelle Messung limitierte bisher die Analyse großer Kohorten und somit auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. In Bezug zu dieser Arbeit wäre dies insbesondere für die eindeutige Festlegung standardisierter Messpunkte und Cut-off Werte, evtl. sogar mit Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen wie Alter, biologisches Geschlecht, Ethnie und Tumorentität, ein Gewinn.

Zum anderen kann die automatisierte Bilderkennung den Einsatz der Gewebesegmentierung in der klinischen Routine fördern. Diese Arbeit bestätigt, dass ein Zustand geringer Muskel- und Fettmasse relevante Folgen für den kurz- und langfristigen Therapieerfolg von chirurgischen EC Patient\*innen haben kann. Die Ösophagektomie stellt nach wie vor einen Hochrisikoeingriff dar und der Bedarf nach einem effizienten und präzisen Werkzeug zur Erfassung des präoperativen EZ ist groß. Durch das automatisierte Messen der Körperkonstitution könnte die Integration des Sarkopeniestatus in den Entscheidungsprozess die Therapieplanung erleichtern und die prätherapeutische Risikostratifizierung verbessern.

Im weiteren Verlauf sollen gezielte Therapien den Erhalt/Aufbau der Muskelmasse bei gefährdeten Patient\*innen unterstützen. Die Behandlung einer Kachexie ist komplex. Optimale Therapiestrategien und -zeitpunkte zur Stärkung der körperlichen Ressourcen bei Krebspatient\*innen sind Gegenstand aktueller Forschung. Diskutiert werden multimodale und singuläre Therapieansätze bestehend aus medikamentösen, Ernährungs- und Bewegungsinterventionen [84, 147]. Die Gewebequantifizierung könnte auch hier dazu beitragen, die Wirksamkeit gezielter Interventionen zu untersuchen.

Neben den Möglichkeiten, die Messung der Körperkonstitution zur Prognoseeinschätzung und Risikoabwägung bei chirurgischen EC Patient\*innen einzusetzen, gibt es auch Aussichten, CT-Biomarker zur akkuraten und individuellen Dosisanpassung von Chemotherapien zu nutzen und so die Verträglichkeit zu erhöhen. Eine automatisierte Quantifizierung von Muskel- und Fettmasse könnte auch an dieser Stelle den routinemäßigen Einsatz in der klinischen Praxis unterstützen.

## Literatur

1. Dindo D, Demartines N und Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; 240:205
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A und Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; 71:209–49
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity und oesophageal cancer. Available from: [www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org) [Accessed on: 2021 Mar 3]
4. Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, Laversanne M, Ferlay J und Arnold M. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: New estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology* 2022; 163:649–58
5. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Imhoff M, Kraywinkel K, Starker A, Berenberg-Gossler P und Wienecke A. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Available from: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de) [Accessed on: 2022 Feb 27]
6. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Waldeyer-Sauerland M, Waldmann A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Kraywinkel K und Wienecke A. Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. 2019. Available from: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de) [Accessed on: 2022 Feb 27]
7. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: where are we now? *Cancer epidemiology* 2016; 41:88–95
8. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H und Lanschot JJB van. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2001 ;306–13
9. Hübner J. Kapitel 2 - Ösophaguskarzinom. *Gastrointestinale Tumoren*. Hrsg. von Krebsgesellschaft D. Munich: Urban und Fischer, 2018 :177–214

10. Global Cancer Observatory. Oesophageal cancer statistics. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/oesophageal-cancer-statistics> [Accessed on: 2021 Aug 10]
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 3.0, 2021. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom> [Accessed on: 2022 May 20]
12. Herold G. Innere Medizin 2020. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2020
13. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS und Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *American Journal of Gastroenterology* 2017 :1247–55
14. Stöver I und Feyer P. Ösophaguskarzinom. *Praxismanual Strahlentherapie*. Springer Berlin, Heidelberg, 2010 :179–88
15. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA und Schottenfeld D. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th edition. Oxford University Press, 2017
16. Zeuzem S, Schöffauer M und Rösch W. Gastroenterologie. *Duale Reihe Innere Medizin*. Hrsg. von Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W, Ernst S, Fischer-Rasokat U, Fischli S, Fleck R, Fritze D, Fießel H, Hahn J, Hamm C, Harenberg J, Hengstmann J, Herzog W, Hinkelbein J, Hofmann T, Holstege A, Huck K, Kähler J, Keller M, Kim W, Klingmüller D, Knaevelsrud I, Köster R, Kuck K, Liebetrau C, Löwe B, Loßnitzer N, Mann W, Matzdorff A, Müller-Tasch T, Nienaber C, Nikendei C, Nürnberg M, Pausch J, Petzsch M, Pfeifer M, Sauer N, Schäfer J, Scherbaum H, Scheurich C, Schlehofer B, Schmidt M, Schneider H, Schork J, Schuchert A, Schwab M, Schweikert H, Spannagl M, Stern H, Stocker H, Usadel K, Veelken R, Voll R, Wahl P, Wißner E, Zastrow A, Ziegler R und Zipfel S. 4. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, 2018 :469–682
17. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumore: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. Wiley-VCH und UICC, 2019
18. Siewert J und Stein H. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British journal of surgery* 1998; 85:1457–9
19. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G und Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition* 2009; 28:445–54

20. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wenne-muth G, Wolff W, Wurzinger LJ und Zilch HG. *Duale Reihe Anatomie*. 5. korrigierte Auflage. Duale Reihe. Stuttgart: Thieme, 2020
21. Siewert J. Esophageal carcinoma. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der Operativen Medizin* 2007; 78:475–84
22. Smithers BM, Gotley DC, Martin I und Thomas JM. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. *Annals of surgery* 2007; 245:232
23. Straatman J, Van Der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Garcia JR, Bonavina L, Rosman C, Berge Henegouwen MI van, Gisbertz SS und Van Der Peet DL. Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME trial. *Annals of surgery* 2017; 266:232–6
24. Kauppila JH, Xie S, Johar A, Markar S und Lagergren P. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Journal of British Surgery* 2017; 104:1131–40
25. Biere SS, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, Gisbertz SS, Klinkenbijn JH, Hollmann MW, De Lange ES, Jaap Bonjer H, Van Der Peet D und Cuesta M. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379:1887–92
26. Akhtar NM, Chen D, Zhao Y, Dane D, Xue Y, Wang W, Zhang J, Sang Y, Chen C und Chen Y. Postoperative short-term outcomes of minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Thoracic cancer* 2020; 11:1465–75
27. Xiong WL, Li R, Lei HK und Jiang ZY. Comparison of outcomes between minimally invasive oesophagectomy and open oesophagectomy for oesophageal cancer. *ANZ journal of surgery* 2017; 87:165–70
28. Biere S, Cuesta M und Van Der Peet D. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva chirurgica* 2009; 64:121–33
29. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, Tsiamis A, Karaliotas C und Lang H. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Digestive diseases and sciences* 2010; 55:3031–40
30. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H und Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology* 2016; 14:1–17

31. Pu S, Chen H, Zhou C, Yu S, Liao X, Zhu L, He J und Wang B. Major postoperative complications in esophageal cancer after minimally invasive esophagectomy compared with open esophagectomy: an updated meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 2021; 257:554–71
32. Biere S, Maas K, Cuesta M und Van Der Peet D. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive surgery* 2011; 28:29–35
33. Raymond DP, Seder CW, Wright CD, Magee MJ, Kosinski AS, Cassivi SD, Grogan EL, Blackmon SH, Allen MS, Park BJ, Burfeind W, Chang A, DeCamp M, Wormuth D, Fernandez F und Kozower B. Predictors of major morbidity or mortality after resection for esophageal cancer: a society of thoracic surgeons general thoracic surgery database risk adjustment model. *The Annals of thoracic surgery* 2016; 102:207–14
34. Talsma AK, Lingsma HF, Steyerberg EW, Wijnhoven BP und Van Lanschot JJB. The 30-day versus in-hospital and 90-day mortality after esophagectomy as indicators for quality of care. *Annals of surgery* 2014; 260:267–73
35. Damhuis R, Wijnhoven B, Plaisier P, Kirkels W, Kranse R und Van Lanschot J. Comparison of 30-day, 90-day and in-hospital postoperative mortality for eight different cancer types. *Journal of British Surgery* 2012; 99:1149–54
36. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, Rentz JJ, Neumayer LA, Pappas TN, Daley J, Henderson WG, Krasnicka B und Khuri SF. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 75:217–22
37. Walters DM, McMurry TL, Isbell JM, Stukenborg GJ und Kozower BD. Understanding mortality as a quality indicator after esophagectomy. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 98:506–12
38. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, Davies A, D'Journo XB, Gisbertz SS, Griffin SM, Hardwick R, Hoelscher A, Hofstetter W, Jobe B, Kitagawa Y, Law Simon ad Mariette C, Maynard N, Morse C, Nafteux P, Pera M, Pramesh C, Puig S, Reynolds J, Schroeder W, Smithers M und Wijnhoven B. Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Annals of surgery* 2019; 269:291–8
39. Karl RC, Schreiber R, Boulware D, Baker S und Coppola D. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Annals of surgery* 2000; 231:635
40. Skorus UA und Kenig J. Outcome of esophageal cancer in the elderly-systematic review of the literature. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2017; 12:341

41. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Mason R und Lagergren J. Surgical complications and long-term survival after esophagectomy for cancer in a nationwide Swedish cohort study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2012; 38:555–61
42. Muir D, Antonowicz S, Whiting J, Low D und Maynard N. Implementation of the Esophagectomy Complication Consensus Group definitions: the benefits of speaking the same language. *Diseases of the Esophagus* 2022; 35:doac022
43. Baltin C, Bludau M, Kron F, Zander T, Hallek M, Hölscher A und Schröder W. Profit-Center-Analyse der Ösophagektomie. *Der Chirurg* 2018; 89:229–36
44. Weimann A, Gockel I, Hölscher A und Meyer HJ. Bedeutung der perioperativen Ernährungstherapie beim Risiko- und Komplikationsmanagement von Patienten mit Ösophaguskarzinom. *Der Chirurg* 2016; 87:1046–53
45. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, Brennan MF und Rusch VW. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons* 2004; 198:42–50
46. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale R, Waitzberg D, Bischoff S und Singer P. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition* 2017; 36:623–50
47. Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O und Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:1615–9
48. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA und Bull DA. Comparing outcomes after transthoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205:735–40
49. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester T und Hölscher A. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Diseases of the Esophagus* 2004; 17:310–4
50. Swisher SG, DeFord L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A, Ajani JA, Brown T, Komaki R, Roth JA und Putnam J. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2000; 119:1126–34
51. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, Lefevre JH, Brigand C, Vaillant JC, Adham M, Msika S, Demartines N, Nakadi IE, Meunier B, Collet D und Mariette C. The impact of severe anastomotic leak on long-term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy. *Annals of surgery* 2015; 262:972–80

52. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC und Harmsen WS. Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 63:1568–71
53. Martin L und Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Journal of British Surgery* 2009; 96:1308–14
54. Weimann A, Meyer H, Müller M, Stenkhoff P, Miholic J, Jähne J, Selberg O und Pichlmayr R. Significance of preoperative weight loss for perioperative metabolic adaptation and surgical risk in patients with tumors of the upper gastrointestinal tract. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1992; 377:45–52
55. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2:862–71
56. Riccardi D und Allen K. Nutritional Management of Patients with Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer: Several strategies can be incorporated to preserve or restore nutritional status of malnourished patients during management of esophageal cancer. *Cancer control* 1999; 6:64–72
57. Anandavadivelan P und Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nature reviews Clinical oncology* 2016; 13:185–98
58. Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Soussan EB, Hellot MF, Grigioni S, Déchelotte P, Lerebours E, Michel P und Ducrotté P. Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 64:479–84
59. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Alessandro L, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F und Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition* 2017; 36:11–48
60. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Consultation On Obesity und World Health Organization, 2000. Available from: <https://t.ly/6UQ5V> [Accessed on: 2020 Oct 27]
61. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer P, Bischoff S, Weimann A und Lochs H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2013; 38:97–111
62. Ross P, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters J, Eisen T, Smith I und O'Brien M. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *British journal of cancer* 2004; 90:1905–11

63. Persson C und Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer research* 2002; 22:3661–8
64. Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E, Horneber M, Hütterer E, Körber J, Schmid I, Bischoff S, Weimann A, Adolph M, Normann K, Plauth M und Ockenga J. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.(DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.(DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2015; 40:e1–e74
65. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Supportive care in cancer* 2009; 17:279–84
66. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, De Van Der Schueren M, Preiser JC und Bischoff S. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition* 2021; 40:2898–913
67. Correia MIT und Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition* 2003; 22:235–9
68. Weimann A, Breitenstein S, Breuer J, Gabor S, Holland-Cunz S, Kemen M, Längle F, Rayes N, Reith B, Rittler P, Schwenk W, Senka M, Bischoff S und Lochs H. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCH, der DGAI und der DGAV: Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38:e155–e197
69. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B und Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition* 2003; 22:415–21
70. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Mellar Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S und Baracos V. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology* 2011; 12:489–95
71. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider S, Sieber C, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M und Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* 2019; 48:16–31

72. Boshier P, Heneghan R, Markar S, Baracos V und Low D. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2018; 31:doy047
73. Arends J, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom H und Zander A. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2003; 28:61–8
74. Vangelov B, Bauer J, Kotevski D und Smee RI. The use of alternate vertebral levels to L3 in computed tomography scans for skeletal muscle mass evaluation and sarcopenia assessment in patients with cancer: a systematic review. *British Journal of Nutrition* 2021 :1–49
75. Fearon KC, Glass DJ und Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism* 2012; 16:153–66
76. Cherin P, Voronska E, Fraoucene N und De Jaeger C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. *Aging clinical and experimental research* 2014; 26:137–46
77. Keller K. Sarcopenia. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2019; 169:157–72
78. Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L und Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clinical Nutrition* 2018; 37:1101–13
79. Haiducu C, Buzea A, Mirea LE und Dan GA. The prevalence and the impact of sarcopenia in digestive cancers. A Systematic Review. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2021; 59:328–44
80. Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, Tsunoda S, Hisamori S und Sakai Y. Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *Journal of surgical oncology* 2016; 113:678–84
81. Eglseer D. Sarkopenie und Ernährungszustand: eine Untersuchung der Zusammenhänge bei älteren Menschen. 7. Ausgabe. Springer, 2016
82. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B und Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2017; 16:1–10
83. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR Studenski S, Vellas B, Woo J, Zamboni M und Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing* 2014; 43:748–59

84. Daly LE, Prado CM und Ryan AM. A window beneath the skin: how computed tomography assessment of body composition can assist in the identification of hidden wasting conditions in oncology that profoundly impact outcomes. *Proceedings of the Nutrition Society* 2018; 77:135–51
85. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M und Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61:1059–64
86. Yip C, Goh V, Davies A, Gossage J, Mitchell-Hay R, Hynes O, Maisey N, Ross P, Gaya A, Landau DB, Cook G, Griffin N und Mason R. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *European radiology* 2014; 24:998–1005
87. Wang Py, Xu Ld, Chen Xk, Xu L, Yu Yk, Zhang Rx, Sun Hb, Wu Hl und Li Y. Sarcopenia and short-term outcomes after esophagectomy: a meta-analysis. *Annals of surgical oncology* 2020 :1–11
88. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Annals of oncology* 2017; 28:2107–18
89. Boshier PR, Klevebro F, Jenq W, Puccetti F, Muthuswamy K, Hanna GB und Low DE. Long-term variation in skeletal muscle and adiposity in patients undergoing esophagectomy. *Diseases of the Esophagus* 2021
90. Deans C und Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2005; 8:265–9
91. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on ‘Nutrition support in cancer therapy’. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008; 67:257–62
92. Zopf Y und Herrmann H. Grundlagen der Kachexie bei Tumorpatienten. *Der Onkologe* 2016; 22:233–40
93. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC und Fearon KC. Cancer-associated cachexia. *Nature reviews Disease primers* 2018; 4:1–18
94. Herzig S. Molekulare und metabolische Komponenten der Tumorkachexie. *Der Gynäkologe* 2010; 43:559–63

95. Jatoi A und Loprinzi C. Pathogenesis, clinical features, and assessment of cancer cachexia. In: Vora, S. ed. UpToDate [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2016 [updated 2022, accessed 04/2021]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
96. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F, Fanelli FR, Doglietto GB und Baccino FM. Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Annals of surgery* 2003; 237:384
97. Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans W, Fiore V, Dicioccio L und Lattanzio F. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: a role for insulin resistance on mitochondria dysfunction. *The journal of nutrition, health & aging* 2011; 15:890–5
98. Lorite M, Smith HJ, Arnold J, Morris A, Thompson M und Tisdale MJ. Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *British journal of cancer* 2001; 85:297–302
99. Cohen S, Nathan JA und Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nature reviews Drug discovery* 2015; 14:58–74
100. Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY und Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obesity research & clinical practice* 2013; 7:e301–e307
101. Hong Sh und Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *International journal of molecular sciences* 2020; 21:494
102. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z und Wei P. Diabetes and sarcopenic obesity: pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology* 2020; 11
103. Silva JBd, Mauricio SF, Bering T und Correia MIT. The relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. *Nutrition and cancer* 2013; 65:25–33
104. Jamieson N, Glen P, McMillan D, McKay C, Foulis A, Carter R und Imrie C. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *British journal of cancer* 2005; 92:21–3
105. Richards CH, Roxburgh CS, MacMillan MT, Isswiasi S, Robertson EG, Guthrie GK, Horgan PG und McMillan DC. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLOS ONE* 2012

106. Proctor M, Morrison D, Talwar D, Balmer S, O'reilly D, Foulis A, Horgan P und McMillan D. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *British journal of cancer* 2011; 104:726–34
107. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews* 2013; 39:534–40
108. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC und Mealy K. Pre-operative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Annals of surgery* 2010; 252:325–9
109. Deans D, Tan B, Wigmore S, Ross J, De Beaux A, Paterson-Brown S und Fearon K. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *British journal of cancer* 2009; 100:63–9
110. Pipek LZ, Baptista CG, Nascimento RFV, Taba JV, Suzuki MO, Do Nascimento FS, Martines DR, Nii F, Iuamoto LR, Carneiro-D'Albuquerque LA, Meyer A und Andraus W. The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2020; 15:e0237740
111. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L und Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2016; 7:28–36
112. Bahat G und Ilhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review. *European Geriatric Medicine* 2016; 7:220–3
113. Bone AE, Hepgul N, Kon S und Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: lessons from gerontology. *Chronic respiratory disease* 2017; 14:85–99
114. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC und Han DS. Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* 2016; 17:1164–e7
115. Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW und Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2020; 39:2695–701
116. Levolger S, Van Vugt J, De Bruin R und IJzermans J. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Journal of British Surgery* 2015; 102:1448–58

117. Su H, Ruan J, Chen T, Lin E und 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; 19:1–15
118. Deng HY, Zha P, Peng L, Hou L, Huang KL und Li XY. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2019; 32:doy115
119. Trejo-Avila M, Bozada-Gutiérrez K, Valenzuela-Salazar C, Herrera-Esquivel J und Moreno-Portillo M. Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease* 2021 :1–20
120. Simonsen C, Heer P de, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, Svendsen LB und Christensen JF. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis. *Annals of surgery* 2018; 268:58–69
121. Cousin S, Hollebecque A, Koscielny S, Mir O, Varga A, Baracos V, Soria J und Antoun S. Low skeletal muscle is associated with toxicity in patients included in phase I trials. *Investigational new drugs* 2014; 32:382–7
122. Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, Johar AM und Martin L. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clinical nutrition* 2016; 35:724–30
123. Liu L, Erickson NT, Marquort LS, Schmidt T, Reudelstertz C und Holch JW. Sarkopenie-Diagnostik und mögliche Therapien. *Der Onkologe* 2019; 25:819–26
124. Prado CM, Gonzalez MC und Heymsfield SB. Body composition phenotypes and obesity paradox. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2015; 18:535–51
125. Tan B, Brammer K, Randhawa N, Welch N, Parsons S, James E und Catton J. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2015; 41:333–8
126. Makiura D, Ono R, Inoue J, Kashiwa M, Oshikiri T, Nakamura T, Kakeji Y, Sakai Y und Miura Y. Preoperative sarcopenia is a predictor of postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following esophagectomy: a retrospective cohort study. *Journal of geriatric oncology* 2016; 7:430–6
127. Schizas D, Frountzas M, Lidoriki I, Spartalis E, Toutouzas K, Dimitroulis D, Liakakos T und Mylonas K. Sarcopenia does not affect postoperative complication rates in oesophageal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2020; 102:120–32

128. Papaconstantinou D, Vretakakou K, Paspala A, Misiakos EP, Charalampopoulos A, Nastos C, Patapis P und Pikoulis E. The impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications following esophagectomy for esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2020; 33:doaa002
129. Ida S, Watanabe M, Yoshida N, Baba Y, Umezaki N, Harada K, Karashima R, Imamura Y, Iwagami S und Baba H. Sarcopenia is a predictor of postoperative respiratory complications in patients with esophageal cancer. *Annals of surgical oncology* 2015; 22:4432–7
130. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L und Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The lancet oncology* 2008; 9:629–35
131. Prado C, Wells J, Smith S, Stephan B und Siervo M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clinical nutrition* 2012; 31:583–601
132. Huschak G und Kaisers U. Anästhesie bei Patienten mit Adipositas. *Die Anästhesiologie* 2019 :1725–33
133. Schlett C und Hoffmann U. Identifikation und Quantifizierung von Fettkompartimenten mit CT und MRT und deren Stellenwert. *Der Radiologe* 2011; 51:372
134. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, d’AgostinoSR R und O’Donnell C. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116:39–48
135. Dindo D, Muller MK, Weber M und Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *The Lancet* 2003; 361:2032–5
136. Thomas EJ, Goldman L, Mangione CM, Marcantonio ER, Cook EF, Ludwig L, Sugarbaker D, Poss R, Donaldson M und Lee TH. Body mass index as a correlate of postoperative complications and resource utilization. *The American journal of medicine* 1997; 102:277–83
137. Haas S, Encke A und Kopp I. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015. Available from: [www.awmf.org](http://www.awmf.org) [Accessed on: 2022 Jun 19]
138. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB und Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of clinical oncology* 2013; 31:1539–47
139. Mengardo V, Pucetti F, Mc Cormack O, Chaudry A und Allum W. The impact of obesity on esophagectomy: a meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2018; 31:dox149

140. Tamandl D, Paireder M, Asari R, Baltzer PA, Schoppmann SF und Ba-Ssalamah A. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *European radiology* 2016; 26:1359–67
141. Blüher M. Das Fettgewebe–ein endokrines Organ. *Der Internist* 2014; 55:687–98
142. Okamura A, Watanabe M, Mine S, Nishida K, Imamura Y, Kurogochi T, Kitagawa Y und Sano T. Clinical impact of abdominal fat distribution on prognosis after esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2016; 23:1387–94
143. Zhou MJ, Tseng L, Guo X, Jin Z, Bentley-Hibbert S, Shen S, Araujo JL, Spinelli CF, Altorki NK, Sonett JR, Neugut A und Abrams J. Low Subcutaneous Adiposity and Mortality in Esophageal Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2021; 30:114–22
144. Ebadi M, Martin L, Ghosh S, Field CJ, Lehner R, Baracos VE und Mazurak VC. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *British journal of cancer* 2017; 117:148–55
145. Ligthart-Melis G, Weijs P, Te Boveldt N, Buskermolen S, Earthman C, Verheul H, De Lange-Klerk E, Van Weyenberg S und Van Der Peet D. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus* 2013; 26:587–93
146. Jatoi A, Loprinzi CL und Kelly D. The role of parenteral and enteral/oral nutritional support in patients with cancer In: Vora,S, ed. UpToDate [Internet] UpToDate Waltham, MA 2014 [updated 2022, accessed 04/2021]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
147. Dent E, Morley J, Cruz-Jentoft A, Arai H, Kritchevsky S, Guralnik J, Bauer J, Pahor M, Clark B, Cesari M, Ruizm J, Sieber C, Aubertin-Leheudre M, Waters D, Visvanathan R, Landi R, Villareal D, Fielding R, Won C, Theou O, Martin F, Dong B, Woo J, Flicker L, Ferrucci L, Merchant R, Cao L, Cederholm T, Ribeiro S, Rodríguez-Mañas L, Anker S, Lundy J, Gutiérrez Robledo L, Bautmans I, Aprahamian I, Schols J, Izquierdo M und Vellas B. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *The journal of nutrition, health & aging* 2018; 22:1148–61
148. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, K M, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer M, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster M, Anker S, The Society For Sarcopenia C und Disease W. Nutritional

- recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Association* 2010; 11:391–6
149. Bauer J, Wirth R, Volkert D, Werner H und Sieber C. Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie im Alter-Von der Pathophysiologie zur Therapie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133:305–10
  150. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2009; 12:628
  151. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR und Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2004; 59:B10–B15
  152. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF und Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews* 2013; 34:33–83
  153. Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH, Choi DS und Choi KM. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clinical endocrinology* 2013; 78:525–32
  154. Baumann FT, Jäger E und Bloch W. *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie*. Springer, 2012
  155. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, Winters-Stone K, Gerber LH, George SM, Fulton JE, Denlinger C, Morris G, Hue T, Schmitz K und Matthews C. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. *Medicine and science in sports and exercise* 2019; 51:2391
  156. Bauer J, Morley JE, Schols AM, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, Baracos VE, Crawford JA, Doehner W, Heymsfield SB, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Landi F, Laviano A, Mancuso M, Muscaritoli M, Prado C, Strasser F, Von Haehling S, Coats AJ und Anker SD. Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2019; 10:956–61
  157. Weerink LB, Van Rer Hoorn A, Van Leeuwen BL und De Bock GH. Low skeletal muscle mass and postoperative morbidity in surgical oncology: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2020; 11:636–49
  158. Lee CD, Blair SN und Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *The American journal of clinical nutrition* 1999; 69:373–80

159. O'Connor SD, Graffy PM, Zea R und Pickhardt PJ. Does nonenhanced CT-based quantification of abdominal aortic calcification outperform the Framingham risk score in predicting cardiovascular events in asymptomatic adults? *Radiology* 2019; 290:108–15
160. Pickhardt PJ, Jee Y, O'Connor SD und Del Rio AM. Visceral adiposity and hepatic steatosis at abdominal CT: association with the metabolic syndrome. *American Journal of Roentgenology* 2012; 198:1100–7
161. Pickhardt PJ, Graffy PM, Zea R, Lee SJ, Liu J, Sandfort V und Summers RM. Automated CT biomarkers for opportunistic prediction of future cardiovascular events and mortality in an asymptomatic screening population: a retrospective cohort study. *The Lancet Digital Health* 2020; 2:e192–e200
162. Rozenberg D, Orsso CE, Chohan K, Orchanian-Cheff A, Nourouzpour S, Nicholson JM, Elangeswaran B, Vagaon A, Fidler L, Singer LG und Mathur S. Clinical outcomes associated with computed tomography-based body composition measures in lung transplantation: a systematic review. *Transplant International* 2020; 33:1610–25
163. Pickhardt PJ, Lee SJ, Liu J, Yao J, Lay N, Graffy PM und Summers RM. Population-based opportunistic osteoporosis screening: Validation of a fully automated CT tool for assessing longitudinal BMD changes. *The British journal of radiology* 2019; 92:20180726
164. Beetz NL, Maier C, Shnayien S, Trippel TD, Gehle P, Fehrenbach U und Geisel D. Artificial intelligence-based analysis of body composition in Marfan: skeletal muscle density and psoas muscle index predict aortic enlargement. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2021; 12:993–9
165. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL und Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Scientific reports* 2018; 8:1–8
166. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB und Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of applied physiology* 2004; 97:2333–8
167. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ und Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2008; 33:997–1006

168. Irlbeck T, Massaro J, Bamberg F, O'donnell C, Hoffmann U und Fox C. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *International journal of obesity* 2010; 34:781–7
169. Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, Beetz NL, Denecke C, Kröll D, Raakow J, Knitter K, Chopra S, Thuss-Patience P, Pratschke J, Hamm B, Biebl M und Geisel D. CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers* 2021; 13:2921
170. Amini B, Boyle SP, Boutin RD und Lenchik L. Approaches to assessment of muscle mass and myosteatosis on computed tomography: a systematic review. *The Journals of Gerontology: Series A* 2019; 74:1671–8
171. Clark W, Siegel EM, Chen YA, Zhao X, Parsons CM, Hernandez JM, Weber J, Thareja S, Choi J und Shibata D. Quantitative measures of visceral adiposity and body mass index in predicting rectal cancer outcomes after neoadjuvant chemoradiation. *Journal of the American College of Surgeons* 2013; 216:1070–81
172. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka Y, Ohtomo K, Shiina S und Koik K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2015; 63:131–40
173. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, Ha WS, Park ST und Choi SK. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Annals of surgical oncology* 2008; 15:1918–22
174. Baracos VE. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2017; 8:527
175. Rutten IJ, Ubachs J, Kruitwagen RF, Beets-Tan RG, Olde Damink SW und Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2017; 8:630–8
176. Yamada R, Todo Y, Kurosu H, Minowa K, Tsuruta T, Minobe S, Matsumiya H, Kato H, Mori Y und Osanai T. Validity of measuring psoas muscle mass index for assessing sarcopenia in patients with gynecological cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2021; 51:393–9

177. Kawakita Y, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Nagaki Y, Imai K und 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 journal of surgery* 2020; 44:1559–68
178. Shichinohe T, Uemura S, Hirano S und Hosokawa M. Impact of preoperative skeletal muscle mass and nutritional status on short-and long-term outcomes after esophagectomy for esophageal cancer: A retrospective observational study. *Annals of surgical oncology* 2019; 26:1301–10
179. Liu J, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Kawakita Y, Saito H und Minamiya Y. Decreased skeletal muscle mass after neoadjuvant therapy correlates with poor prognosis in patients with esophageal cancer. *Anticancer research* 2016; 36:6677–85
180. Miyake M, Morizawa Y, Hori S, Marugami N, Shimada K, Gotoh D, Tatsumi Y, Nakai Y, Inoue T, Anai S, Torimoto K, Aoki K, Tanaka N und Fujimoto K. Clinical impact of postoperative loss in psoas major muscle and nutrition index after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *BMC cancer* 2017; 17:1–11
181. Yuzuriha S, Hasegawa M, Nakajima N, Shimizu Y, Otaki T, Umemoto T, Kawakami M, Kim H, Nitta M, Kawamura Y, Shoji S und Miyajima A. Effects of psoas major muscle volume in predicting the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2021; 51:1672–9
182. Horie K, Matsuda T, Yamashita K, Hasegawa H, Utsumi M, Urakawa N, Kanaji S, Oshikiri T und Kakeji Y. Sarcopenia assessed by skeletal muscle mass volume is a prognostic factor for oncological outcomes of rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2021
183. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wagner D, Rezaee N, Weiss MJ, Wolfgang CL, Makary MM, Kamel I und Pawlik T. Impact total psoas volume on short-and long-term outcomes in patients undergoing curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a new tool to assess sarcopenia. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015; 19:1593–602
184. Matsubara Y, Nakamura K, Matsuoka H, Ogawa C und Masuyama H. Pre-treatment psoas major volume is a predictor of poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Molecular and clinical oncology* 2019; 11:376–82
185. Lee J, Moon SW, Choi JS, Hyun K, Moon YK und Moon MH. Impact of Sarcopenia on Early Postoperative Complications in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2020; 53:93

186. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018. *Gastric cancer* 2020; 24:1–21
187. Dziodzio T, Kröll D, Denecke C, Öllinger R, Pratschke J und Biebl M. Minimally invasive esophagectomy. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery: MMCTS* 2021; 2021
188. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge, 2013
189. Sugawara K, Mori K, Okumura Y, Yagi K, Aikou S, Uemura Y, Yamashita H und Seto Y. Preoperative low vital capacity influences survival after esophagectomy for patients with esophageal carcinoma. *World Journal of Surgery* 2020; 44:2305–13
190. Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Watanabe M und Baba H. Preoperative nutritional assessment by controlling nutritional status (CONUT) is useful to estimate postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer. *World journal of surgery* 2016; 40:1910–7
191. Dettling DS, Schaaf M van der, Blom RL, Nollet F, Busch OR und Van Berge Henegouwen MI. Feasibility and effectiveness of pre-operative inspiratory muscle training in patients undergoing oesophagectomy: a pilot study. *Physiotherapy Research International* 2013; 18:16–26
192. Michael FY N. Cachexia—an intrinsic factor in wound healing. *International Wound Journal* 2010; 7:107–13
193. Donohoe C, Doyle S, McGarrigle S, Cathcart M, Daly E, O’Grady A, Lysaght J, Pidgeon G und Reynolds J. Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma. *Journal of British Surgery* 2012; 99:387–96
194. Wang P, Wang S, Ma Y, Li H, Liu Z, Lin G, Li X, Yang F und Qiu M. Sarcopenic obesity and therapeutic outcomes in gastrointestinal surgical oncology: A meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 2022; 9
195. Abbass T, Dolan RD, Laird BJ und McMillan DC. The relationship between imaging-based body composition analysis and the systemic inflammatory response in patients with cancer: a systematic review. *Cancers* 2019; 11:1304
196. Fujishima S, Tsujimoto H, Nagata K, Sugasawa H, Nomura S, Ito N, Harada M, Sugihara T, Ishibashi Y, Kouzu K, Shinmoto H, Kishi Y und Ueno H. Postoperative pneumonia causes the loss of skeletal muscle volume and poor prognosis in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021; 69:84–90

197. Ozawa Y, Nakano T, Taniyama Y, Sakurai T, Onodera Y, Kamiya K, Hikage M, Sato C, Takaya K, Konno T, Unno M und Kamei T. Evaluation of the impact of psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving neoadjuvant therapy. *Esophagus* 2019; 16:345–51
198. Flancbaum L und Choban PS. Surgical implications of obesity. *Annual review of medicine* 1998; 49:215

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pia Gabriel versichere an Eidesstatt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Computertomographie-basierte Erfassung der Körperkonstitution an chirurgischen Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom/ Computed tomography-based Assessment of Body Composition in Surgical Patients with Esophageal Cancer

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](http://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

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Pia Gabriel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, Beetz NL, Denecke C, Kröll D, Raakow J, Knitter S, Chopra S, Thuss-Patience P, Pratschke J, Hamm B, Biebl M, Geisel D.

*CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma*

Cancers. 2021

Die Datenerhebung (Segmentierung und Volumetrie der CT-Datensätze mit den Programmen sliceOmatic und MITK) wurde von mir, Pia Gabriel, unter Supervision von PD Dr. med. Uli Fehrenbach durchgeführt. Zusätzlich wurden die Graphiken Figure 1, Figure 2 und Figure 3 aus der o.g. Publikation von mir erstellt. Ich hatte keinen Anteil an der statistischen Auswertung, an der Erstellung des Publikationstexts oder der Tabellen.

-----  
Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

-----  
Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

Fehrenbach U, Wuensch T, **Gabriel P**, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, Beetz NL, Denecke C, Kröll D, Raakow J, Knitter S, Chopra S, Thuss-Patience P, Pratschke J, Hamm B, Biebl M, Geisel D. CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers* 2021; 13:2921

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei all denjenigen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation und während dieser Zeit unterstützt haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Uli Fehrenbach und PD Dr. med. Dominik Geisel für das Überlassen des Themas, die wissenschaftliche Betreuung, den stetigen Hilfestellungen, das Vertrauen in mein selbständiges Arbeiten und für das Begutachten der Promotionsschrift.

Frau Nilufar Akbari M.Sc. aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie danke ich für die kompetente und freundliche statistische Beratung.

Lieben Dank auch an meine Familie und meine Eltern Christian und Vroni. Euer dauerhafter Zuspruch und die von euch ermöglichte Verlängerung meiner Studienzeit haben wesentlich zu dieser Promotion beigetragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Freund Eggy für die konstanten Ermutigungen. Seine Gewissenhaftigkeit und vorbildliches Arbeitsethos waren schlussendlich ansteckend und ausschlaggebend für die Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein großes Dankeschön gebührt auch meiner Erstleserin Dr. Sophia Steinwender für die geduldige und umfangreiche Korrektur, ihren scharfen Blick und ihre wertvolle Freundschaft.

Von Herzen danken möchte ich zudem meiner Schwester Evi für ihren liebevollen Beistand und ihren Witz, der mich während dieser Zeit begleitet hat. Ohne ihre emotionale Unterstützung wäre die Realisation dieser Arbeit nicht möglich gewesen.



**Name, Vorname: Gabriel, Pia**

**Emailadresse: pia.gabriel@charite.de**

**Matrikelnummer: 220275**

**PromotionsbetreuerIn: Dr. Uli Fehrenbach**

**Promotionsinstitution / Klinik: Charité Radiologie CVK**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Gabriel 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: 01.06.2022
- Termin 2: 24.06.2022

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

- Regression: aufgrund der kleinen Fallzahl nicht zu viele Confounder einzuschließen.
- Fokus auf deskriptive Statistik setzen. Hauptsächlich Effektstärke mit 95% Konfidenzintervallen berichten anstelle von p-Werten, da diese keine komfirmatorische Verallgemeinerung erlauben.
- Interpretation von Hazard Ratios.

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: 01.08.2022

Nilufar Akbari

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel



Name der Beraterin: Nilufar Akbari