

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Quantitative Sarkopeniebestimmung bei PatientInnen mit Karzinomen des oberen
Gastrointestinaltrakts der Uniklinik Mainz

Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Prognose quoad vitam

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

Vorgelegt von

Julia Alice Gartenschläger
aus Mainz

Mainz, 2025

Tag der Promotion: 05.09.2025

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>IV</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>VII</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>VIII</i>
1 Einleitung	1
1.1 Karzinome des oberen Gastrointestinaltrakts	1
1.2 Magenkarzinom	1
1.3 Ösophaguskarzinom und AEG-Karzinom	9
1.4 Sarkopenie	18
1.4.1 Primäre Sarkopenie	18
1.4.2 Sekundäre Sarkopenie	19
1.5 Methoden zur Sarkopenie Bestimmung	22
1.5.1 Bioelektrische Impedanz Analyse	22
1.5.2 Dual-Röntgen Absorptiometrie	23
1.5.3 Sonographie	24
1.5.4 Magnetresonanztomographie.....	24
1.5.5 Computertomographie.....	25
2 Zielsetzung	27
3 ProbandInnen und Methodik	28
3.1 PatientInnenkollektiv	28
3.2 Studiendesign	29
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	29

3.4	CT-Bildgebung.....	29
3.4.1	Computertomographie-Akquisition	29
3.4.2	CT-Segmentierung	33
3.4.3	CT-Auswertung mit NIH ImageJ.....	34
3.4.4	CT-Auswertung mit TOMOVISION sliceOmatic.....	36
3.4.5	Messmethoden Reliabilität	37
3.5	Statistik.....	38
4	Ergebnisse	39
4.1.1	PatientInnencharakteristika	39
4.1.2	PatientInnendaten	39
4.1.3	Tumordaten	40
4.2	Sarkopenie	43
4.2.1	Sarkopenie Analyse.....	43
4.2.2	Sarkopenische Adipositas	45
4.2.3	Intra-rater Reliabilität	47
4.2.4	Vergleich und Reliabilität NIH ImageJ und SliceOmatic	48
4.2.5	SMI des Kollektivs im Verlauf.....	52
4.3	Korrelationen SMI und Mortalität/Morbidität.....	53
5	Diskussion	55
6	Zusammenfassung	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Anhang.....	87
9	Danksagung.....	91

10 **Tabellarischer Lebenslauf..... 92**

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AEG-Karzinom	Adenocarcinoma of the esophagogastric junction
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CDC	Clavien Dindo Klassifikation
CROSS	ChemoRadiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DXA	Dual-Röntgen Absorptiometrie
EASO	European Association for the Study of Obesity
EBV	Epstein-Barr Virus
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
Et al.	Et alii
EuGMS	European Geriatric Medicine Society
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
Ggf.	Gegebenenfalls
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GRAIDS	Gastrointestinal Artificial Intelligence Diagnostic System
HE	Hounsfieldeinheiten

HR	Hazard ratio
HU	Hounsfield units
ICD-10 Kode	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LWK 3	Dritter Lendenwirbelkörper
M.	Musculus
NIH	National Institutes of Health
NRS	Nutritional Risk Score
PACS	Picture Archiving and Communication System
Pat.	PatientIn
PC	Personal Computer
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie
PMD	Psoas muscle density
PMI	Psoas muscle index
RCT	Radiochemotherapie
ROI	Region of interest
SARCUS	Sarcopenia through ultrasound
SCWD	Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders
SDOC	Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium
SMA	Skeletal muscle area
SMD	Skeletal muscle density
SMI	Skeletal muscle index
Vgl.	Vergleiche

Vs.

Versus

WHO

Weltgesundheitsorganisation

z.B.

zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Anzahl PatientInnen bei Untersuchungsterminen V1 - V4	28
Abbildung 2 - Zeitlicher Abstand Untersuchung V - CT	30
Abbildung 3 - Sagittales Einzelschicht CT.....	31
Abbildung 4 – Muskelsegmentierung Höhe LWK 3.....	33
Abbildung 5 – Segmentierung in SliceOmatic	36
Abbildung 6 – Balkendiagramm: Tumorlokalisierung des Basiskollektivs	42
Abbildung 7 - Durchschnittsdifferenz und Standarddeviation	49
Abbildung 8 - Bland-Altman-Diagramm	50
Abbildung 9 - SMI Werte im Verlauf	52
Abbildung 10 - Kaplan-Maier-Kurve.....	53
Abbildung 11 - Streudiagramm Postoperative Komplikationen.....	54
Abbildung 12 - Computertomographische Auswertung sliceOmatic.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - TNM Klassifikation Magenkarzinom – Primärtumor	3
Tabelle 2 - TNM Klassifikation Magenkarzinom – Regionale Lymphknoten und Fernmetastasen	4
Tabelle 3 - Tumorstadien Magenkarzinom	6
Tabelle 4 - TNM Klassifikation Ösophaguskarzinom einschließlich ösophagogastraler Übergang.....	10
Tabelle 5 - Siewert-Klassifikation.....	12
Tabelle 6 - Tumorstadien Plattenepithelkarzinome des Ösophagus	13
Tabelle 7 - Tumorstadien Adenokarzinome des Ösophagus	14
Tabelle 8 – Bildeigenschaften CT	32
Tabelle 9 - PatientInnen Daten des Basiskollektivs	40
Tabelle 10 – Tumorcharakteristika des Basiskollektivs.....	42
Tabelle 11 - Sarkopenieverteilung nach Geschlecht.....	43
Tabelle 12 - SMI Werte (CT1-CT4).....	43
Tabelle 13 - BMI des Kollektivs.....	45
Tabelle 14 - BMI Verteilung	45
Tabelle 15 - Sarkopenische Adipositas	46
Tabelle 16 - Intra-rater Reliabilität	47
Tabelle 17 - Durchschnittsdifferenz und Standarddeviation SliceOmatic und ImageJ.....	48
Tabelle 18 - Clavien-Dindo-Klassifikation	87
Tabelle 19 - BMI Klassifikation.....	88

1 Einleitung

1.1 Karzinome des oberen Gastrointestinaltrakts

Magen-, AEG-Karzinome (Adenokarzinom am gastroösophagealen Übergang), sowie Ösophaguskarzinome zählen weltweit zu den häufigsten diagnostizierten malignen Erkrankungen (Grillo et al., 2020; Lordick et al., 2022; Obermannová et al., 2022; Elizabeth C. Smyth et al., 2020). Sie sind mit einer hohen Mortalität verbunden und verursachen jährlich etwa 1.3 Millionen Todesfälle (Arnold et al., 2020).

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist aggressiv und die Prognosen schlecht (Allum et al., 2018; den Hoed and Kuipers, 2016; Napier, 2014; Seiler, 2015). Hauptursache hierfür ist, dass spezifische Symptome in der Regel erst spät erscheinen (Coleman et al., 2018; Luo et al., 2019). Dies führt dazu, dass die Diagnosestellung meist erst in lokal fortgeschrittenem Tumorstadium erfolgt (Smyth et al., 2017).

Die Lebensqualität der Erkrankten ist meist stark reduziert, was zunächst an den obstruktiven Eigenschaften des Tumors, Symptomen wie Dysphagie, Appetitlosigkeit, ungewolltem Gewichtsverlust und Müdigkeit liegt. Therapieverfahren tragen ihrerseits zu einer Einschränkung der Lebensqualität bei, da sie die körperliche Leistungsfähigkeit verringern und häufig mit Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Geschmacksstörungen verbunden sind (Smyth et al., 2017).

1.2 Magenkarzinom

Epidemiologie

Weltweit stellen Magenkarzinome und Karzinome am gastroösophagealen Übergang die dritt häufigsten durch Krebs verursachten Todesursachen dar (Casamayor et al., 2018; Etemadi et al., 2020; Elizabeth C. Smyth et al., 2020). Global werden jährlich etwa 1,22 Million neuer Fälle diagnostiziert, jährlich sind etwa 865.000 Todesfälle auf Magenkarzinome zurückzuführen (Etemadi et al., 2020).

Die Inzidenz bei Männern ist doppelt so hoch wie bei Frauen (Bray et al., 2018; Etemadi et al., 2020; Lordick et al., 2022; Siegel et al., 2018; Elizabeth C. Smyth et al., 2020). Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern liegt bei 71 Jahren, bei Frauen bei 75

Jahren (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023).

Global ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten rückläufig, was auf verbesserte Helicobacter pylori Eradikationstherapien, einen Rückgang des Tabakkonsums, sowie auf verbesserte Ernährungsstandards zurückzuführen sein könnte (Casamayor et al., 2018; Etemadi et al., 2020; Machlowska et al., 2020).

Die Prävalenz von Magenkrebs variiert stark je nach geografischer Lage. In Ostasien, insbesondere China, der Mongolei, Japan und der Republik Korea, wird die höchste altersstandardisierte Inzidenzrate beobachtet, gefolgt von Zentral- und Osteuropa. Die niedrigste Inzidenz von Magenkarzinom tritt in Nordamerika und Afrika auf (Casamayor et al., 2018). 2017 wurde fast die Hälfte aller globalen Fälle in China registriert (Etemadi et al., 2020). In Japan ist Magenkrebs bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die viert häufigste Krebstodesursache (Mabe et al., 2021).

Im Vergleich zu Tumoren wie dem kolorektalem Karzinom oder Lungenkarzinom, verursachen Magenkarzinome eine höhere wirtschaftliche Belastung (Casamayor et al., 2018).

Ätiologie

Hauptrisikofaktor ist eine Infektion mit dem Helicobacter Pylori Bakterium (Correa, 2013; Etemadi et al., 2020; Mabe et al., 2021; Machlowska et al., 2020; Moss, 2017; Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023; Elizabeth C. Smyth et al., 2020; Yashima et al., 2022). Die Onkogenese wird sowohl durch direkte entzündliche Reaktion der Magenschleimhaut als auch durch epigenetische Veränderungen der Epithelzellen ausgelöst (Machlowska et al., 2020). In Japan sind 99% der Magenkrebsfälle durch eine aktuelle oder frühere H. Pylori Infektion begünstigt (Yashima et al., 2022).

Zu weiteren Risikofaktoren gehören erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, familiäre Prädisposition, Rauchen, Alkoholabusus, sowie Strahlenexposition (Casamayor et al., 2018; Machlowska et al., 2020). Eine Ernährung mit hohem Salzgehalt und übermäßiger Fleischkonsum können ebenfalls zur Pathogenese beitragen. Solche Lebensmittelkarzinogene fördern die Entwicklung von Magenkrebs, indem sie mit Epithelzellen der Magenschleimhaut interagieren und genetische Veränderungen hervorrufen (Machlowska et al., 2020). Alkohol und Nikotin gehören nicht nur zu Risikofaktoren, sondern sie erschweren auch eine Eradikation von H. Pylori (Correa, 2013;

Porschen et al., 2015). Magenkrebs im proximalen Bereich (Cardia) ist stark mit Adipositas und Gastroösophagealem Reflux assoziiert, wohingegen Infektionen mit dem Epstein-Barr Virus (EBV) ein erhöhtes Risiko für Malignome im Fundus oder Korpus darstellt (Lordick et al., 2022).

Klassifikation

Nach Laurén wird das Magenkarzinom histopathologisch in zwei Subtypen unterteilt: einerseits intestinaler und andererseits diffuser Typ (Machlowska et al., 2020). Etwa 90% aller Magenkarzinome sind Adenokarzinome (Lordick et al., 2022).

Die Prognose ist von der Tiefenausdehnung des Tumors bei Diagnosestellung abhängig, sie wird vom T-Stadium wiedergespiegelt.

Tabelle 1 - TNM Klassifikation Magenkarzinom – Primärtumor

<i>T - Primärtumor</i>	
<i>TX</i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<i>T0</i>	Kein Anhalt für Primärtumor
<i>Tis</i>	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
<i>T1</i>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submukosa
<i>T1a</i>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
<i>T1b</i>	Tumor infiltriert Submukosa
<i>T2</i>	Tumor infiltriert Muscularis propria
<i>T3</i>	Tumor infiltriert Subserosa
<i>T4</i>	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{1, 2, 3}

<i>T4a</i>	Tumor perforiert Serosa
<i>T4b</i>	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{1, 2, 3}

TNM gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

¹ Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum.

² Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.

³ Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszeralen Peritoneums – wird als T3 klassifiziert.

Auch der Lymphonodal- und Fernmetastasenstatus sind selbstverständlich wesentliche prognostische Faktoren. Zu beachten ist, dass zu den „regionalen Lymphknoten des Magens [...] die perigastrischen Lymphknoten entlang der kleinen und großen Kurvatur, die Lymphknoten entlang den Aa. Gastrica sinistra, hepatica communis, linealis, coeliaca und die hepatoduodenalen Lymphknoten [zählen]. Der Befall von anderen intraabdominalen Lymphknoten, wie retropankreatischen, mesenterialen oder paraaortalen Lymphknoten, gilt als Fernmetastasierung“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Tabelle 2 - TNM Klassifikation Magenkarzinom – Regionale Lymphknoten und Fernmetastasen

<i>N – Regionale Lymphknoten</i>	
<i>NX</i>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<i>N1</i>	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknotenmetastasen

	<i>N2</i>	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N3</i>	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N3a</i>	Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N3b</i>	Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen
<i>M - Fernmetastasen</i>		
	<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen
	<i>M1</i>	Fernmetastasen

TNM gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Symptome

In frühen Stadien des Magenkarzinoms bleiben PatientInnen meist asymptomatisch oder leiden unter unspezifischen Symptomen (Casamayor et al., 2018). Typische Beschwerden äußern sich durch Dyspepsie, Gewichtsabnahme, abdominelle Schmerzen, vorzeitiges Sättigungsgefühl oder Erbrechen (Allum et al., 2018; Correa, 2013; Elizabeth C Smyth et al., 2020). Das Risiko eine Anorexie zu entwickeln ist bei PatientInnen mit Magenkarzinomen höher als bei anderen soliden Tumoren, da tumorbedingte Stenosen oft zu verminderter Nahrungsaufnahme führen (Kamarajah et al., 2019)

Diagnostik

Diagnostisch ist die Gastroskopie der Goldstandard (Machlowska et al., 2020). Um zu beurteilen, ob der Tumor bereits metastasiert ist, werden abdominelle- und Thorax Computertomographien (CT) angefertigt (Lordick et al., 2022; Elizabeth C. Smyth et al., 2020). Die Schichtdicke beträgt hierbei < 3mm (Porschen et al., 2015). Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) mit 18F-FDG wird nicht routinemäßig für das Staging eingesetzt, können jedoch in Einzelfällen hilfreich sein (Elizabeth C. Smyth et al., 2020).

In Japan, einem Hochinzidenzland, wird seit 1960 ein Massenscreening mit Doppelkontrastuntersuchung in Hypotonie für Personen über 40 Jahre betrieben (Mabe et

al., 2021; Machlowska et al., 2020; Yashima et al., 2022). Seit 2014 werden auch endoskopische Untersuchungen angeboten (Mabe et al., 2021; Yashima et al., 2022). Auch in Südkorea gibt es seit 2001 ein nationales Screening Programm, das alle zwei Jahre für Personen > 40 durchgeführt wird. Teilnehmer und Teilnehmerinnen haben die Möglichkeit, zwischen Röntgen- und endoskopischer Untersuchung zu wählen (Mabe et al., 2021).

In westlichen Ländern gibt es kein etabliertes Screening Programm. In Niedrigrisikoländern ist ein Routinescreening nicht kosteneffektiv (Arnold et al., 2020). In Deutschland wird ein bevölkerungsbezogenes endoskopisches Screening in der S3 Leitlinie nicht empfohlen und wird als kostenineffektiv erachtet (Mönig et al., 2020).

Therapie

Therapieoptionen richten sich nach PatientInnencharakteristika und dem Tumorstadium.

Tabelle 3 - Tumorstadien Magenkarzinom

<i>Klinisches Stadium (Staging)</i>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Stadium IIB	T3, T4a	N0	M0
Stadium III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Stadium IV	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M0

Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Die kurative Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms besteht aus endoskopischer oder offener Resektion mit adäquater Lymphadenektomie sowie adjuvanter Chemotherapie (Machlowska et al., 2020; Elizabeth C Smyth et al., 2020). Für Tumore mit Stadium IA (T1, N0, M0) ist die alleinige endoskopische Resektion angemessen (Shitara et al., 2024). Tumorstadien IB-III (T1, N+, M0 und T2-T4a N0-N+, M0) werden folglich überwiegend mit einer distalen oder totalen Gastrektomie therapiert (Elizabeth C. Smyth et al., 2020) und erfordern zusätzlich eine multimodale Therapie (Shitara et al., 2024).

Es gibt verschiedene Ansätze für eine Lymphadenektomie. Mit einer D1-Dissektion werden bei der Gastrektomie die perigastrischen Lymphknoten entfernt, mit einer D-2 Lymphadenektomie werden zusätzlich die suprapankreatischen Lymphknoten entfernt, und die D-3 Dissektion umfasst zudem die para-aortalen und retropankreatischen Lymphknoten Entfernung (Elizabeth C. Smyth et al., 2020). Goldstandard in westlichen Ländern ist die Gastrektomie mit D2-Lymphknotendissektion (Grimminger and Fuchs, 2017; Lordick et al., 2022; Shitara et al., 2024)

Eine perioperative Chemotherapie wird für PatientInnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor (\geq T2, N+) empfohlen (Elizabeth C. Smyth et al., 2020).

In späteren Erkrankungsstadien mit Fernmetastasen, werden PatientInnen meist mit palliativer Chemotherapie versorgt (Casamayor et al., 2018). Allerdings gibt es individuelle Therapieansätze für oligometastasierte PatientInnen. Eine Oligometastasierung liegt vor, wenn sich eine Tumorerkrankung zwischen einem lokalen und einem metastasierten Stadium befindet (Hellman and Weichselbaum, 1995). Charakterisiert wird die Oligometastasierung durch das Vorhandensein von weniger als 5 Metastasen (Chiapponi et al., 2017). Anstelle einer rein symptomatischen oder palliativen Behandlung wird hierbei ein kurativer Ansatz in Erwägung gezogen (Schmidt and Mönig, 2017). In der aktuellen S3 Leitlinie wurde erstmals die Therapie des limitierten metastatischen Tumors aufgenommen (Mönig et al., 2020).

Prävention

Die Hauptstrategie zur primären Prävention umfasst eine ausgewogene Ernährung mit viel Obst und Gemüse und einer salzarmen Diät, sowie die Bekämpfung von H. Pylori Infektionen (Correa, 2013). Optionen zur sekundären Prävention sind endoskopische Früherkennungen (Machlowska et al., 2020; Porschen et al., 2015).

Prognose

Die Prognose Magenkarzinoms ist schlecht (Casamayor et al., 2018; Etemadi et al., 2020; Machlowska et al., 2020). Bei etwa einem Drittel der PatientInnen ist die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023). Etwa 60% der PatientInnen eignen sich nicht für einen kurativen Therapieansatz (Lordick et al., 2022).

Die relative 5-Jahres Überlebensrate beträgt in Deutschland 37% bei Frauen und 33% bei Männern (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023), während sie in Japan bei 65% und in Südkorea sogar bei 71,5% liegt (Etemadi et al., 2020). Dieser deutliche Unterschied lässt sich vor allem auf die Einführung von Bevölkerungs-Screening-Programmen in Japan und Südkorea zurückführen, die eine Erkennung der Erkrankung in Frühstadien ermöglichen (Etemadi et al., 2020).

1.3 Ösophaguskarzinom und AEG-Karzinom

Epidemiologie

Ösophaguskarzinome gehören zu den sechs häufigsten Todesursachen durch Krebs weltweit und stellen eine wesentliche globale gesundheitliche Herausforderung dar (Li et al., 2024; Morgan et al., 2022; Obermannová et al., 2022; Smyth et al., 2017). Weltweit wurden 2020 etwa 604,100 PatientInnen mit Ösophaguskarzinom diagnostiziert, dies entspricht 3% aller Krebsdiagnosen (Morgan et al., 2022).

In Deutschland sind Ösophagustumore für 1,3% aller Krebstodesfälle bei Frauen sowie 3,6% bei Männern ursächlich. Seit 1999 weisen die altersstandardisierten Sterberaten keine signifikante Veränderung auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre für Frauen und 68 Jahre für Männern (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023).

Die histologische Verteilung von Ösophaguskarzinomen variiert regional und unterliegt globalen Veränderungen. Plattenepithelkarzinome sind mit 85% aller Fälle epidemiologisch am häufigsten vertreten (Grillo et al., 2020), mit den höchsten Inzidenzraten in Asien, Osteuropa und Ostafrika (Arnold et al., 2020; Li et al., 2024; Napier, 2014; Thrift, 2021). Allerdings nimmt die Inzidenz der Plattenepithelkarzinomen in westlichen Ländern kontinuierlich ab. Möglicherweise ist dieser rückläufige Trend der Plattenepithelkarzinom-Inzidenz auf den global abnehmenden Tabakkonsum zurückzuführen (Thrift, 2021).

Die Inzidenz von Adenokarzinomen, sowie AEG-Karzinomen hingegen, steigt besonders in industrialisierten Ländern rapide an (Edgren et al., 2013; Grillo et al., 2020; Smyth et al., 2017; Thrift, 2021). Obwohl Männer eine 3- bis 9-fache höhere Inzidenz als Frauen aufweisen, bleibt der proportionale Inzidenz-Anstieg für beide Geschlechter etwa gleich (Edgren et al., 2013). In Nordamerika, Nord- und Westeuropa sowie Ozeanien werden Adenokarzinome mittlerweile häufiger als Plattenepithelkarzinome diagnostiziert. Die höchste Inzidenz von Adenokarzinomen liegt in Ostasien, gefolgt von Nordamerika und Westeuropa (Arnold et al., 2020; Li et al., 2024; Obermannová et al., 2022). Die steigende Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) Prävalenz in westlichen Industrieländern könnte einen starken Einfluss auf die zunehmende Adenokarzinom Inzidenz haben (Napier, 2014).

Histologisch lassen sich Ösophaguskarzinome primär in zwei Subtypen einteilen: Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome. 95%(Grillo et al., 2020) der Ösophaguskarzinome sind im unteren Drittel des Ösophagus lokalisiert, überwiegend

Adenokarzinome, während Plattenepithelkarzinome meist im proximalen Drittel auftreten (Arnold et al., 2020; Napier, 2014; Obermannová et al., 2022).

Ätiologie

Hauptrisikofaktoren für Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre sind Tabak- und Alkoholkonsum (Napier, 2014; Obermannová et al., 2022; Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023). Rauchen schädigt die ösophageale Schleimhaut durch die in Tabakrauch enthaltene Karzinogene, wie polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und Azetaldehyde. Ein niedriger Konsum von Obst und Gemüse kann ebenfalls das Risiko eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms erhöhen (Napier, 2014; Smyth et al., 2017).

Für Adenokarzinome sowie AEG-Tumore hingegen stellt die GERD den größten Risikofaktor dar (Coleman et al., 2018; Obermannová et al., 2022). Dies führt zu Schleimhautmetaplasie im unteren Teil der Speiseröhre. Diese pathophysiologische Veränderung wird Barrett-Ösophagus genannt und wird als präkanzerös klassifiziert (Thrift, 2021). Adipositas kann durch einen erhöhten intraabdominellen Druck zu Reflux führen, und stellt somit ebenfalls einen wesentlichen Risikofaktor dar (Coleman et al., 2018). Tabakkonsum ist ein weiterer Risikofaktor, spielt jedoch eine geringere Rolle im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom (Smyth et al., 2017). Achalasie, Verätzungen des Ösophagus, sowie eine familiäre Erkrankungshäufigkeit steigern das Erkrankungsrisiko für sowohl Plattenepithelkarzinome als auch Adenokarzinome (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023).

Klassifikation

Tabelle 4 - TNM Klassifikation Ösophaguskarzinom einschließlich ösophagogastraler Übergang

<i>T - Primärtumor</i>	
<i>TX</i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<i>T0</i>	Kein Anhalt für Primärtumor
<i>Tis</i>	Carcinoma in situ

	<i>T1</i>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submukosa
	<i>T1a</i>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
	<i>T1b</i>	Tumor infiltriert Submukosa
	<i>T2</i>	Tumor infiltriert Muscularis propria
	<i>T3</i>	Tumor infiltriert Adventitia
	<i>T4</i>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
	<i>T4a</i>	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
	<i>T4b</i>	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
	<i>N – Regionäre Lymphknoten¹</i>	
	<i>NX</i>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N1</i>	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N2</i>	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>N3</i>	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknotenmetastasen
	<i>M - Fernmetastasen</i>	
	<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen

TNM gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

¹Dazu zählen „die zöliakalen Lymphknoten und paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraklavikulären Lymphknoten“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Nach der Siewert-Klassifikation (I-III) werden AEG-Karzinome in drei Typen unterteilt (J. R. Siewert and H. J. Stein, 1996; Siewert and Brauer, 2010; Siewert and Stein, 2003).

Tabelle 5 - Siewert-Klassifikation

<i>AEG-Karzinome</i>	
<i>AEG I</i>	Adenokarzinom im distalen Ösophagus (Barrett-Karzinom). Tumormasse ist 1-5 cm oberhalb des unteren Ösophagussphincters (Z-Linie)
<i>AEG II</i>	Tumormasse befindet sich 1cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie (klassisches Kardiakarzinom).
<i>AEG III</i>	Tumormasse 2-5 cm unterhalb der Z-Linie.

Symptome

Die Symptome des Ösophaguskarzinoms sind Dysphagie, Odynophagie, Heiserkeit sowie konstitutionelle Symptome. Seltene Symptome sind Hämatemesis oder Melena (Smyth et al., 2017).

Diagnose

Die Diagnosesicherung erfolgt über eine Ösophagogastroduodenoskopie und Biopsie-Entnahme (Obermannová et al., 2022; Smyth et al., 2017). Um Fernmetastasen auszuschließen, werden alle PatientInnen bei Diagnosestellung computertomographisch evaluiert (Smyth et al., 2017). Für das primäre Staging empfiehlt die S3 Leitlinie

Kontrastmittelangereicherte CTs (Langer, 2023). Bei einzelnen PatientInnen kann eine endoskopische Sonographie und 18-F-FDG-PET/CT in Betracht gezogen werden (Langer, 2023; Smyth et al., 2017).

Therapie

Die Grundlage für Therapiestrategien bilden Patientencharakteristika, sowie histologische Subtypen, Tumorlokalisierung und Stadium. Eine multidisziplinäre Beurteilung (Obermannová et al., 2022) und präzises Staging der einzelnen PatientIn sind prognoserelevant. Zur Vermeidung von postoperativer Morbidität bei inkurablen PatientInnen, ist eine sorgfältige präoperative PatientInnen-Selektion essentiell (Napier, 2014; Smyth et al., 2017).

Tabelle 6 - Tumorstadien Plattenepithelkarzinome des Ösophagus

<i>Klinisches Stadium (Staging) Plattenepithelkarzinome</i>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Tabelle 7 - Tumorstadien Adenokarzinome des Ösophagus

Klinisches Stadium (Staging) Adenokarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1-T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ (Wittekind and International Union against Cancer, 2020).

Frühe Tumorstadien, bis T1a, N0, M0, können endoskopisch reseziert werden (Graf and Häussinger, 2019; Seiler, 2015; Smyth et al., 2017). Die kurative Behandlung bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ohne Lymphknotenbefall umfasst meist eine vollständige Ösophagektomie (Hoepfner et al., 2021; Napier, 2014).

Bei distalen und thorakalen Ösophagustumoren, sowie Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (AEG I)(Graf and Häussinger, 2019), wird die Ösophagektomie mit einer partiellen oder einer vollständigen Gastrektomie kombiniert (Smyth et al., 2017).

Eine Ösophagektomie, stellt für den Körper eine erhebliche Belastung dar. Da ein wichtiges Aufnahmevolumen für Nahrung fehlt und die Darmwand einer großen Dehnungsbelastung ausgesetzt wird, ist es schwierig ausreichend Kalorien zu sich zu nehmen. Dies führt bei vielen PatientInnen zu Mangelernährung. Nach einer Ösophagektomie verlieren etwa 30% der PatientInnen innerhalb von sechs Monaten postoperativ 15% ihres Körpergewichts (Ouattara et al., 2012).

Neben chirurgischen Behandlungen sind Chemo- und Strahlentherapie weitere wichtige Behandlungsmethoden (Miyata et al., 2017; Smyth et al., 2017), die entweder neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt werden (Napier, 2014). Ziel ist hierbei, die Primärtumormasse zu reduzieren und Mikrometastasen zu eliminieren (Smyth et al., 2017).

PatientInnen mit T2, N0 können direkt chirurgisch behandelt werden, wohingegen PatientInnen ab T2, N1 oder T3-T4a multimodal therapiert werden sollten (Hoepfner et al., 2021). Eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie (RCT) ist für PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Tumor T3, T4 (Napier, 2014; Seiler, 2015; Wang et al., 2022), unabhängig der Lymphknotenmetastasen, indiziert (Graf and Häussinger, 2019).

Plattenepithelkarzinome des Ösophagus weisen gegenüber Adenokarzinomen eine höhere Sensitivität für Radiotherapie auf (Smyth et al., 2017), werden allerdings meistens gleich therapiert (Seiler, 2015).

Nach jeder therapeutischen Maßnahme sollte ein Restaging mit interdisziplinärer Bewertung erfolgen (Seiler, 2015).

Eine randomisierte Studie von Shapiro et al., zeigte, dass eine neoadjuvante RCT plus chirurgische Resektion (CROSS) bei PatientInnen mit Ösophaguskarzinom die Lebenszeit deutlich verlängert. In dieser Langzeitstudie mit insgesamt 368 PatientInnen, betrug die mediane Überlebenszeit 48,6 Monate bei PatientInnen mit neoadjuvanter RCT, gegenüber 24,0 Monaten (Hazard ratio (HR) 0.68; $p=0.003$), bei PatientInnen mit alleiniger Operation (Shapiro et al., 2015). Die CROSS Therapie wird auch zehn Jahre nach der Publikation von Shapiro et al. also Standardtherapie betrachtet (Eyck et al., 2021). Das im Folgenden auszuwertenden Kollektiv wurden 27 (39,12%) PatientInnen mit CROSS therapiert.

Metastasierte Stadien, M1, können meist nicht mehr kurativ therapiert werden (Seiler, 2015), sondern werden palliativ behandelt. Ähnlich wie beim Magenkarzinom, kann bei selektierten PatientInnen mit oligometastasiertem Ösophaguskarzinom ein kurativer Therapieansatz mit R0 angestrebt werden (Schmidt and Mönig, 2017). Jedoch wird in der aktuellen S3 Leitlinie

des Ösophaguskarzinoms bei einem präoperativen Befund von Fernmetastasen keine Empfehlung für eine Resektion ausgesprochen (Langer, 2023).

Prävention

Zu den wichtigsten Präventionsmaßnahmen des Plattenepithelkarzinoms gehören Verzicht auf Tabak- und Alkoholkonsum, ein gesundes Gewicht sowie ein hoher Konsum von frischem Obst und Gemüse und ein niedriger Konsum von rotem Fleisch (Smyth et al., 2017).

Maßnahmen zur sekundären Prävention umfassen die Diagnosestellung und Therapie des präkanzerösen Barrett-Ösophagus (Allum et al., 2018). Therapiert wird das Barrett-Ösophagus je nach Ausprägung mit Protonenpumpenhemmern zur Refluxtherapie, nicht-steroidalen Antirheumatika, sowie Radiofrequenzablation und anti-Reflux Chirurgie, zum Beispiel (z.B.) Fundoplikatio (Smyth et al., 2017).

Prognose

PatientInnen mit Ösophaguskarzinom weisen trotz der therapeutischen Fortschritte eine sehr schlechte Überlebensprognose (Li et al., 2024; Thrift, 2021) und eine stark beeinträchtigte Lebensqualität auf. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Frauen bei etwa 24%, bei Männern etwa 25% (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023). Diese ist jedoch stark davon abhängig, in welchem Stadium die Diagnose gestellt wurde; die 5-Jahres-Überlebensrate bei PatientInnen mit fortgeschrittenem Stadium liegt unter 10% (Thrift, 2021).

Um die Prognose zu verbessern, ist eine Strategie einen Fokus auf den Ernährungszustand bei Diagnosestellung zu lenken (Obermannová et al., 2022), und wenn notwendig eine Ernährungsintervention einzuleiten.

KrebspatientInnen mit geringer Muskelmasse haben eine schlechtere Überlebensprognose (Koch et al., 2019; Kudou et al., 2017; Li et al., 2023; Miyata et al., 2017; Schröder and Bruns, 2022). Deshalb gibt es Ansätze, bereits zu Beginn der Therapie, zusätzlich zur Evaluierung einer Mangelernährung, das Risiko für Muskelschwund zu identifizieren und eine Ernährungsintervention einzuleiten.

Verschiedene Methoden werden eingesetzt, um die Ernährungssituation einer PatientIn zu beurteilen. Eine davon beinhaltet die Bestimmung der Muskelmasse anhand von CT Querschnitten. Da die CT im Rahmen der Routineuntersuchung bei der Diagnose von

Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakt (GI-Trakts) erfolgen, ist für diese Methode keine zusätzliche Untersuchung notwendig.

1.4 Sarkopenie

Der Begriff Sarkopenie wurde 1989 von Rosenberg geprägt und leitet sich aus dem Griechischen ab, wobei „σάρκα“ für Fleisch und „πενία“ für Armut oder Mangel steht (Irwin H Rosenberg, 1997).

1.4.1 Primäre Sarkopenie

Sarkopenie wurde besonders in der Geriatrie erforscht. Dieses geriatrische Syndrom, auch primäre Sarkopenie genannt, ist eine altersbedingte Abnahme der Skelettmuskulatur.

Es gibt diverse internationale Expertengremien, die in ihren Definitionen des Erkrankungsbildes unterschiedliche Schwerpunkte setzen.

2009 gründete sich die EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People). Diese Arbeitsgruppe wurde von der European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) erstellt und ist ein Zusammenschluss von vier professionellen medizinischen Fachgesellschaften. Das 2010 erarbeitete Konsensus-Statement der EWGSOP legt den Fokus der Sarkopenie Definition sowohl auf geringe Muskelmasse, als auch auf niedrige Muskelkraft (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Diese konsentrierte Definition der EWGSOP wurde 2018 durch die EWGSOP2 überarbeitet. In dieser überarbeiteten Version wird Sarkopenie als progrediente und generalisierte Skelettmuskelerkrankung definiert (Cruz-Jentoft et al., 2019). Sarkopenie erhöht das Risiko für Stürze, Frakturen, körperliche Beeinträchtigungen, Verschlechterung der Lebensqualität bis hin zum Tod (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Die EWGSOP2 identifizierte die Subkategorien *akute* und *chronische* Sarkopenie. Akute Sarkopenie resultiert meist aus einer akuten Erkrankung oder Verletzung, und hat eine Dauer von weniger als 6 Monaten. Chronische Sarkopenie hingegen ist ein Zustand der > 6 Monate anhält und durch progrediente Erkrankungen entsteht. Hierbei wird das Mortalitätsrisiko signifikant erhöht (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Die 2009 vorgeschlagene Definition durch die IWGS (International Working Group on Sarcopenia), beinhaltet ebenfalls eine verringerte Muskelmasse sowie Funktion (Fielding et al., 2011). Zusätzlich zu reduzierter Muskelmasse, richtet sich bei der Definition nach SCWD (Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) der Fokus auf die eingeschränkte Mobilität (Morley et al., 2011).

Die Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) definiert Sarkopenie als einen „altersbedingten Verlust von Muskelmasse, zusammen mit geringer Muskelkraft und/oder geringer körperlicher Leistungsfähigkeit“ (Chen et al., 2020). Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der altersbedingten Komponente, und schließt Muskelschwund aufgrund von Begleiterkrankungen aus (Chen et al., 2020).

Der Schwerpunkt der SDOC (Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium) Definition liegt auf geringer Muskelstärke sowie einer niedriger Gehgeschwindigkeit (Bhasin et al., 2020).

Die Validität der Sarkopenie-Definition gemäß EWGSOP2 wurde im Vergleich zu AWGS und SDOC umfangreicher untersucht (Stuck et al., 2023).

Sarkopenie ist sowohl unterdiagnostiziert als auch untertherapiert (Boutin et al., 2022). 2016 wurde ein ICD-10 Code für Sarkopenie eingeführt (Anker et al., 2016; Cruz-Jentoft et al., 2019). Durch die formale Diagnose-Kodierung ist nun ein internationaler Konsens vorhanden und Abrechnungen mit den verbundenen Kosten möglich (Cruz-Jentoft et al., 2019; Vellas et al., 2017).

1.4.2 Sekundäre Sarkopenie

Eine sekundäre Sarkopenie liegt im Gegensatz zur primären Sarkopenie vor, wenn andere oder zusätzliche Kausalfaktoren zur Alterung identifiziert werden (Cruz-Jentoft et al., 2019). Der Fokus liegt im Gegensatz zur primären Sarkopenie auf dem Verlust der Muskelmasse und nicht auf dessen Funktion (Bauer et al., 2019).

Kachexie, abgeleitet von den griechischen Wörtern „κακός“ (schlecht) und „ἔξις“ (Zustand), ist ein Begriff, der seit langem als Begleiterscheinung von Krebserkrankungen bekannt ist. Kachexie ist ein komplexes metabolisches Syndrom, ein hyperkatabolischer Zustand. Sarkopenie kann bei TumorpatientInnen als eine fundamentale Komponente der Kachexie gesehen werden. Kachexie beschreibt das Vorhandensein von Gewichtsverlust (mit oder ohne Verlust von Fettmasse), sowie das Vorliegen einer Sarkopenie (Bauer et al., 2019; Cruz-Jentoft et al., 2019; Fearon et al., 2011; Vogele et al., 2023). Die meisten kachektischen PatientInnen sind ebenfalls sarkopen, jedoch ist die überwiegende Anzahl an sarkopenen Individuen nicht kachektisch (Cruz-Jentoft et al., 2019). Vielmehr ist Sarkopenie eines der diagnostischen Kriterien für Kachexie (Vogele et al., 2023).

Zu den Ursachen sekundärer Sarkopenie gehören ein eingeschränktes Aktivitätsniveau, Ernährungsgewohnheiten oder Krankheiten wie Krebs oder Organversagen, die sekundär

auftreten (Cruz-Jentoft et al., 2019; Nishigori et al., 2020). Mangelernährung zählt als ein Schlüsselfaktor für die Ätiopathogenese der Sarkopenie (Laviano et al., 2014; Nishigori et al., 2018). Mangelernährung kann unter anderem auch als Folge einer Krebserkrankung auftreten.

In den vergangenen Jahren hat die Diagnosestellung einer Sarkopenie bei TumorpatientInnen eine große klinische Relevanz erlangt. International hat die Erforschung von Sarkopenie im Zusammenhang mit Tumoren in den letzten Jahren stark an Aufmerksamkeit gewonnen, die Anzahl an Sarkopenie-Publikationen ist in den letzten Jahrzehnten drastisch angestiegen (Boutin et al., 2022). Zwischen 2001 und 2020, wurden 13,421 Sarkopenie Artikel publiziert. ForscherInnen aus den USA, gefolgt von Japan, lieferten die meisten Beiträge zur Sarkopenie Forschung. Thematisch wurden die meisten Publikationen (16,496%) aus dem Bereich der Gerontologie veröffentlicht (Yuan et al., 2022).

Sarkopenie ist ein prognostischer Marker, der mit erhöhten Therapiekomplicationsraten, Behandlungskosten und Mortalität einhergeht (Cruz-Jentoft et al., 2019; Mijnaerends et al., 2018). Sarkopene PatientInnen haben im Vergleich zu PatientInnen ohne Sarkopenie eine mehr als fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit, höhere Hospitalisierungskosten zu verursachen (Antunes et al., 2017). Erhöhte Kosten während Krankenhausaufenthalten werden nicht nur von sarkopenen geriatrischen PatientInnen verursacht, sondern ebenfalls von sarkopenen PatientInnen unter 65 Jahren (Sousa et al., 2016).

Durch eine präoperative Sarkopenie-Bestimmung und die anschließende Auswahl der PatientInnen vor einer Operation kann das Risiko postoperativer Komplikationen und Mortalität reduziert werden. Im Hinblick auf die 1-Jahres Mortalität, zeichnet sich Sarkopenie bei PatientInnen mit gastrointestinalen Tumoren als aussagekräftigster Indikator für postoperative Komplikationen aus (Buettner et al., 2016). Durch die Clavien-Dindo Klassifikation (CDC) (Clavien et al., 2009; Dindo et al., 2004) können postoperative Komplikationen erfasst und eingeordnet werden. Postoperative Komplikationen werden hierbei in 5 Schweregrade unterteilt (siehe Anhang Tabelle 18).

Die Body-Mass-Index (BMI) Kategorien, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert werden, dienen als Referenzstandard für das Körpergewicht eines Individuums (siehe Anhang Tabelle 19). Allerdings wird hierbei nicht die Zusammensetzungen des Körpergewichts berücksichtigt.

Eine Adipositas schließt die Anwesenheit von Sarkopenie nicht aus, sie kann vielmehr das Erscheinungsbild maskieren (Prado et al., 2008a).

Baumgartner beschrieb die Co-Existenz von Sarkopenie und Adipositas als sarkopenische Adipositas, unter Verwendung von DXA (Baumgartner, 2000). Eine abnehmende Skelettmuskulatur geht oft mit Körperfettzunahme einher, besonders bei älteren PatientInnen (Donini et al., 2022). Aus diesem Grund steigt das Risiko, an sarkopenischer Adipositas zu erkranken mit zunehmendem Alter (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Die ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) und EASO (European Association for the Study of Obesity) definierten 2022 sarkopenische Adipositas durch die Co-Existenz einer erhöhten Menge adipösem Gewebe, sowie einem gleichzeitigen Verlust an Muskelmasse und geringer Muskelfunktion (Donini et al., 2022). Martin et al. definierte die sarkopenische Adipositas durch das kombinierte Auftreten von Sarkopenie plus einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Martin et al., 2013).

Sarkopenische Adipositas repräsentiert ein sehr ungünstiges Szenario für PatientInnen, da die Gesundheitsrisiken von Adipositas und von Sarkopenie kombiniert sind (Choi, 2016; Prado et al., 2008a). Prado et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Überlebensdauer bei diesen PatientInnen im Gegensatz zu nicht sarkopenen, aber adipösen PatientInnen verkürzt ist (Prado et al., 2008a). Besonders nach einer Gastrektomie bei Magenkarzinom-PatientInnen ist die Prognose bei gleichzeitigem Vorliegen von sarkopenischer Adipositas sehr schlecht (Nishigori et al., 2020).

1.5 Methoden zur Sarkopenie Bestimmung

Eine Methode zur Diagnose von Sarkopenie sollte validiert, standardisiert, reproduzierbar, zuverlässig, präzise sowie kosteneffizient sein (Cesari et al., 2012; Tosato et al., 2017).

Der Fokus der primären Sarkopenie liegt auf einer verminderten Muskelstärke. Zur initialen Selektion von PatientInnen kann der SARC-F Fragebogen herangezogen werden (Malmstrom et al., 2016). Dieses 5-Fragen umfassende Screening ist praktisch und eignet sich für den geriatrischen Klinikkontext. Die EWGSOP2 empfiehlt die Messung der Handgriff-Kraft, den Stuhl-Aufstehetest oder Lauftests zur Evaluierung der Muskelstärke (Cruz-Jentoft et al., 2019). Die EWGSOP2 empfiehlt eine Ganggeschwindigkeit von ≤ 0.8 m/s als Schwellenwert, zur Identifikation einer schwerwiegenden Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al., 2019). Die Referenzwerte der Handgriff-Kraft unterscheiden sich je nach Expertengremium (Stuck et al., 2023). Die Handgriff-Kraft sowie die Ganggeschwindigkeit kann außerdem durch vielerlei Faktoren wie Schmerz, Motivation, Arthritis oder Depression beeinflusst werden (Bhasin et al., 2020) und ist somit nur bedingt verlässlich.

Um sekundäre Sarkopenie zu diagnostizieren, gibt es mehrere nichtinvasive diagnostische Methoden. Muskelmasse kann mithilfe von Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), Dual-Röntgen Absorptiometrie (DXA), Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) evaluiert werden (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Im Folgenden werden die Methoden kurz vorgestellt, wobei der Fokus dieser Arbeit auf der CT-basierten Sarkopenie Bestimmung liegt.

1.5.1 Bioelektrische Impedanz Analyse

Eine weitverbreitete, kostengünstige und praxistaugliche Methode ist die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA) (*Das BIA-Kompendium 3. Ausgabe*, 2005; Ozturk et al., 2022; Tosato et al., 2017; Zuo et al., 2024). Die Muskelmasse wird indirekt gemessen, indem die Körperanteilszusammensetzung anhand von elektrischem Widerstand (Impedanz) geschätzt wird (Cruz-Jentoft et al., 2019). Da die Gewebe des Körpers unterschiedliche Widerstände aufweisen, ist es möglich, das Fett zu Wasserverhältnis im Körper zu ermitteln (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Die BIA wird eingesetzt, um Mangelernährung und Hydratationsstörungen zu identifizieren. Sie dient auch der Überwachung des Therapieverlaufs während Ernährungstherapien (*Das BIA-Kompendium 3. Ausgabe*, 2005). Für die Evaluierung der Körperzusammensetzung bei onkologischen PatientInnen wird die BIA ebenfalls eingesetzt, und ermöglicht prognostische

Beurteilungen. Da die BIA nur ein indirekter Indikator für Muskelmasse ist, sind die Ergebnisse durch Variationen des Wasserhaushalts beeinflussbar (Miyata et al., 2017; Morley et al., 2011). Gesundheitszustände wie Volumenüberbelastung, Ödeme oder das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, sowie Kniegelenkersatz und bilaterale Hüftgelenkersatz verändern die Ergebnisse und schränken somit den Einsatz dieser Methode ein (Ozturk et al., 2022; Tosato et al., 2017).

Der Phasenwinkel (PA) ist ein Parameter, der bei der BIA gemessen wird. Definiert wird der PA durch das Verhältnis von Resistanz (Ohm'scher Widerstand) zu Reaktanz (kapazitiver Widerstand) (*Das BIA-Kompodium 3. Ausgabe*, 2005; Stobäus et al., 2010; Zuo et al., 2024), und wird somit von Flüssigkeitskompartimenten, der Körperzellmasse und der Integrität der Zellmembranen beeinflusst. Der PA dient als allgemeines Maß für den Zustand von Zellen eines Organismus (*Das BIA-Kompodium 3. Ausgabe*, 2005), und kann folglich für Aussagen über den Ernährungsstatus genutzt werden (Pereira et al., 2018). Zellen mit stabilem Membranpotential haben einen hohen PA, während bei Zelltod ein niedriger PA besteht (Pereira et al., 2018). Normwerte des PA variieren je nach Lebensalter und Geschlecht. Bis etwa zum 18. Lebensjahr steigen die Normwerte, stabilisieren sich bei 7,3° für Männer und 6,4° für Frauen. Ab dem 48. Lebensjahr nimmt der PA ab (Mattiello et al., 2020). Der PA kann als prognostischer Faktor für die Mortalität von KrebspatientInnen dienen (Mattiello et al., 2020; Pereira et al., 2018; Stobäus et al., 2010).

BIA und Phasenwinkel können nützliche Parameter sein, um den Zustand einer PatientIn zu beurteilen und können als effektives Screening für Sarkopenie und Mangelernährung eingesetzt werden (Tosato et al., 2017; Zuo et al., 2024). Für die Evaluierung von Muskelmasse bei onkologische PatientInnen sind sie jedoch noch nicht ausreichend validiert (Cesari et al., 2012; Cruz-Jentoft et al., 2019; Ellegård et al., 2009; Ozturk et al., 2022) und weniger präzise und spezifisch wie MRT und CT (Boshier et al., 2018; Mourtzakis et al., 2008).

1.5.2 Dual-Röntgen Absorptiometrie

Die DXA ist ein röntgendiagnostisches Verfahren, um Körperzusammensetzung zu untersuchen. Aufgrund von unterschiedlicher Röntgenabsorption je Gewebe, ist eine Messung der Muskelmasse möglich. Vorteile der DXA sind die sehr geringe Strahlenbelastung und der geringe Kostenaufwand (Vogele et al., 2023).

Die DXA Methode ist durch den Hydrationsstatus der PatientIn beeinflussbar, sodass die Resultate in adipösen und ödematösen PatientInnen unpräzise sind (Cruz-Jentoft et al., 2019; Vogele et al., 2023). DXA Messungen variieren je nach Hersteller, sodass die

Resultate unterschiedlicher Geräte nur eingeschränkt in multicenter Studien miteinander vergleichbar sind (Cesari et al., 2012; Cruz-Jentoft et al., 2019; Vogele et al., 2023). DXA hat sich im klinischen Alltag aus diesen Gründen nicht durchgesetzt (Boshier et al., 2018).

1.5.3 Sonographie

Sonographie ist mobil einsetzbar, vergleichsweise kosteneffizient und verursacht keine Strahlenbelastung (Ozturk et al., 2022; Perkisas et al., 2021; Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023; Vogele et al., 2023).

Es gibt aktuell reichliche Daten über die sonographische Muskelmassen Evaluierung bei geriatrischen PatientInnen. Die Arbeitsgruppe SARCUS (SARCopenia through UltraSound) veröffentlichte für das Official journal of the European Geriatric Medicine Society (EuGMS) ein standardisiertes Verfahren sonographischer Muskelanalysen.

Die Datenlage bei PatientInnen mit variablem Gesundheitszustand und Funktionsstatus ist jedoch noch unzureichend validiert (Cruz-Jentoft et al., 2019). Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, dass die Ergebnisse stark vom Untersucher abhängen. Bei erhöhtem Druck auf die Ultraschallsonde können so falsche Daten über die Muskelmasse einer PatientIn erhoben werden (Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023; Vogele et al., 2023). Zudem ist unklar, welche anatomischen Regionen mit der Gesamtmuskelmasse korrelieren, die mittels Sonographie zu evaluieren sind (Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023; Vogele et al., 2023).

Die Sarkopenie Bestimmung durch Sonographie wird besonders auf Intensivstationen und in Pflegeheimen eingesetzt. In geriatrischen Populationen oder bei immobilen PatientInnen kann die Sonographie eine gute Option sein, um Sarkopenie zu diagnostizieren (Cruz-Jentoft et al., 2019; Ozturk et al., 2022). In Entwicklungsländern mit eingeschränkter Verfügbarkeit von CT und MRT, ist der Einsatz von Sonographie durch die Kosteneffizienz ebenfalls relevant (Boutin et al., 2022). Für eine standardisierte Diagnostik bei TumorpatientInnen eignet sich diese Methode allerdings nicht (Boshier et al., 2018).

1.5.4 Magnetresonanztomographie

Die MRT ermöglicht präzise Muskel Evaluierung (Mitsiopoulos et al., 1998; Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023). MRT ist eine strahlenfreie Alternative. Shen et al. zeigten, dass abdominelle Querschnittsbilder mit MRT stark mit den respektiven Gesamtkörpervolumina korrelieren. Ein einzelner Körperquerschnitt korrelierte am besten mit

dem Gesamtvolumen, wenn er fünf Zentimeter kranial von LWK 4-LWK 5 akquiriert wurde (Schweitzer et al., 2016; Shen et al., 2004).

Allerdings gibt es bisher keinen standardisierten Konsens oder cut-off Werte für Sarkopenie Bestimmung mittels MRT (Boutin et al., 2022; Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023; Vogele et al., 2023). Zusätzlich zu den erwähnten Limitationen, werden MRT-Untersuchungen nicht routinemäßig im Rahmen der Tumordiagnostik durchgeführt, und eignen sich somit nicht als Standard für Sarkopenie Diagnostik bei onkologischen PatientInnen.

1.5.5 Computertomographie

Die CT wurde von dem Physiker Sir Godfrey Hounsfield entwickelt. Mit der Hounsfield-Skala werden die Röntgenopazitäten verschiedener Gewebetypen in Relation zu Wasser und Luft gesetzt. Hierbei entspricht unter Standardbedingungen die Röntgendichte von Wasser 0 Hounsfield Einheiten (HU), Luft/Vakuum -1000 HU. Nach oben ist die Hounsfieldskala offen (Hounsfield, 1980). Heutzutage ist die CT ein wichtiges und weitverbreitetes Routinediagnoseinstrument.

Mittels CT ist eine präzise Körperzusammensetzungsanalyse und die Unterscheidung von Muskelvolumen und Muskeldichte möglich (Cesari et al., 2012; De Heer et al., 2023; Wang et al., 2020).

Computertomographische Evaluierung gilt als sehr präzise und wird in der Literatur, beispielsweise auch von der EWGSOP, als Gold Standard zur Sarkopeniebestimmung in der Forschung bezeichnet (Cesari et al., 2012; Cruz-Jentoft et al., 2019; Dennis et al., 2018; Mourtzakis et al., 2008).

Besonders geeignet ist die CT-basierte Sarkopeniebestimmung im Tumorsetting, da PatientInnen für ihr Tumorstaging meist eine CT-Untersuchung erhalten (Bauer et al., 2019). Die Argumentation einer hohen Strahlenbelastung oder hohen Anschaffungskosten (Choi, 2016; Cruz-Jentoft et al., 2010; Nishigori et al., 2020; Schweitzer et al., 2016; Vasilevska Nikodinovska and Ivanoski, 2023) durch CT relativiert sich für alle PatientInnen, die im Rahmen einer Tumordiagnostik CT benötigen. Das Staging-CT ist aufgrund der Schwere der Erkrankung und der therapeutischen Konsequenzen des Untersuchungsergebnisses, medizinisch gerechtfertigt. Somit besteht keine zusätzliche Strahlungsbelastung oder Kostenaufwand (Boshier et al., 2018; Mourtzakis et al., 2008; Nishigori et al., 2020). Die CT-basierte Sarkopeniebestimmung ist die beste Methode für onkologische PatientInnen (Boshier et al., 2018; Gomez-Perez et al., 2020).

Die Ganzkörpermuskelmasse korreliert signifikant mit dem Flächenintegral über der Skelettmuskulatur auf Höhe des LWK 3 und wird deshalb meist als anatomische Leitstruktur verwendet (Cruz-Jentoft et al., 2019).

Die Muskeln, die auf dieser Ebene evaluiert werden können, sind Muskulus Quadratus lumborum, erector spinae, Psoas, transversus abdominis, Muskulus obliquus internus und externus, sowie rectus abdominis. Die Körpergesamtmuskelmasse kann mit einem Einzelschichtbild dieser Muskelgruppen gemessen werden.

Um die Muskelfläche zu ermitteln, werden speziellen Softwares verwendet. Hierfür werden obere und untere Begrenzungen der Grauwerte (HU) für Muskeldichte festgelegt. In der Literatur werden meist -29 bis +150 HU verwendet (Irving et al., 2007; Long et al., 2019a; Mitsopoulos et al., 1998). Die Muskeln können entweder manuell, mit halbautomatisierten Softwares (z.B.: National Institute of Health (NIH) ImageJ, sliceOmatic) oder mit automatisierten Softwares segmentiert werden.

Für die Berechnung der Muskelfläche wird zunächst die äußere Zirkumferenz der Rumpfmuskulatur planimetriert. Von dieser, wird die Fläche des von der Rumpfmuskulatur umhüllten Abdominalinhalts, sowie des Lendenwirbelkörpers subtrahiert. Im nächsten Schritt wird der Wert durch 100 geteilt. Für die Berechnung der Körperoberfläche (m^2) wird die Körpergröße der jeweiligen PatientIn (cm) mit 0,01 multipliziert und quadriert. Die Muskelfläche (cm^2) wird anschließend durch die Körperoberfläche geteilt. Das Ergebnis ist der SMI (cm^2 / m^2) (Boutin et al., 2022; Gomez-Perez et al., 2020; Jochum et al., 2019; Marasco et al., 2021; Nishigori et al., 2020).

Um zu beurteilen, ob der SMI eine Sarkopenie für die jeweilige PatientIn bedeutet, kann der von Prado et al. definierte, und von zahlreichen Studien (Khristenko et al., 2024; McGovern et al., 2021; Vogele et al., 2023) bestätigte Grenzwert für SMI von $<38.5 \text{ cm}^2/m^2$ für Frauen und $<52.4 \text{ cm}^2/m^2$ für Männer herangezogen werden (Prado et al., 2008a).

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit ist es, anhand von PatientInnen mit fortgeschrittenem oberem GI-Trakt Karzinomen eine Sarkopenie-Bestimmung durchzuführen. Dies soll zu einem besseren Verständnis für die Prävalenz von Sarkopenie, sowie deren Auswirkungen auf betroffene PatientInnen führen und ggf. Ansätze zur gezielten ernährungsmedizinischen supportiven Therapie eröffnen.

Sarkopenie wird hier anhand von CTs zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst. Mithilfe von zwei Softwares (SliceOmatic und NIH ImageJ) werden SMI-Parameter bestimmt. Diese erhobenen Daten werden außerdem mit den Ergebnissen der Studie "Effect of a standardized nutritional support program on nutritional status, long-term morbidity and mortality in patients with locally advanced upper gastrointestinal cancer before and after neo-adjuvant radio-chemotherapy followed by surgery" (Fottner et al., Manuskript in Vorbereitung zur Einreichung) korreliert.

Diese Promotionsarbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt

- Zu klären, ob die CT-basierte Sarkopenie Analyse Klinik-Alltagstauglich ist und in die Routinediagnose bei PatientInnen mit diagnostiziertem Karzinom des oberen GI-Traktes integriert werden kann.
- Die Ergebnisse zweier Softwares zur SMI-Bestimmung zu vergleichen.
- Klarheit über die prognostische Bedeutung einer CT-morphologisch erfassten Sarkopenie zu gewinnen.

3 ProbandInnen und Methodik

3.1 PatientInnenkollektiv

Die vorgelegte Arbeit basiert auf einem Kollektiv von 69 konsekutiven PatientInnen mit fortgeschrittenen Karzinomen des oberen GI-Traktes, die in der Universitätsmedizin Mainz zwischen Januar 2018 und September 2019 therapiert wurden („Effect of a standardized nutritional support program on nutritional status, long-term morbidity and mortality in patients with locally advanced upper gastrointestinal cancer before and after neo-adjuvant radio-chemotherapy followed by surgery“ (Fottner et al., Manuskript in Vorbereitung zur Einreichung). Mit diesem Kollektiv sollte der Effekt eines standardisierten Ernährungssupports ermittelt werden.

Die PatientInnen wurden zu 4 Zeitpunkten klinisch untersucht. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (V1) waren 69 PatientInnen in der Studie inkludiert. Nach abgeschlossener neoadjuvanten Radio- und Chemotherapie, 1-4 Wochen nach V1, fand die zweite Untersuchung (V2) mit 49 PatientInnen statt. Die dritte Untersuchung (V3), 2-4 Wochen nach der Operation umfasste 44 PatientInnen. Die letzte Untersuchung (V4), 10-12 Monate nach Studienbeginn wurde mit 35 PatientInnen durchgeführt. Die letzte Verlaufsuntersuchung fand am 21.09.2021 mit 29 PatientInnen statt.

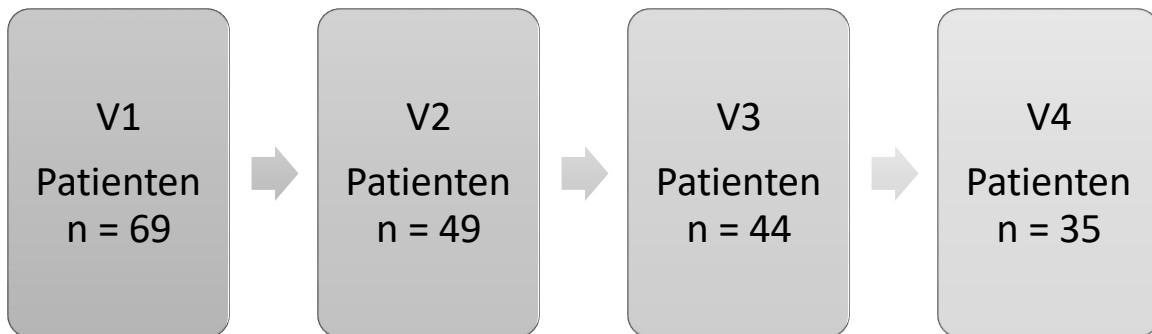


Abbildung 1 – Anzahl PatientInnen bei Untersuchungsterminen V1 - V4

Für die CT SMI-Bestimmung wurden CTs herangezogen, die im zeitlichen Zusammenhang mit den Untersuchungen (V1-V4) verfügbar waren.

4 PatientInnen wurden aufgrund von mangelndem Bildmaterial nicht für die SMI Ermittlung berücksichtigt, sodass Computertomographien von 65 PatientInnen evaluiert wurden.

Die PatientInnendaten wurden vor Verarbeitung pseudonymisiert.

3.2 Studiendesign

Die Ermittlung der SMI Parameter erfolgte retrospektiv anhand von Computertomographien, die in der Universitätsmedizin Mainz angefertigt oder vorgelegt wurden.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

PatientInnen mit einer Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen Tumors des oberen GI-Trakts und geplanter neoadjuvanter Radiochemotherapie mit anschließender Operation wurden in die Studie einbezogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt.

Voraussetzungen für eine Teilnahme der Studie waren:

- Ein Mindestalter von 18 Jahren
- Eine histopathologisch gesicherte Diagnose eines Oesophagus- oder Magenkarzinoms vor Beginn der Therapie
- Eine Indikation für eine Strahlentherapie und/oder systemische Chemotherapie und/oder einen chirurgischen Eingriff
- Eine geplante Behandlung und Nachsorge an der Universitätsmedizin Mainz
- Fähigkeit und Bereitschaft zur Abgabe einer schriftlichen Einwilligung

Ausschlusskriterien waren:

- Bereits erfolgte Vorbehandlung
- Keine Möglichkeit zur histopathologischen Bestätigung
- Nicht kontrollierte psychiatrische Erkrankung

3.4 CT-Bildgebung

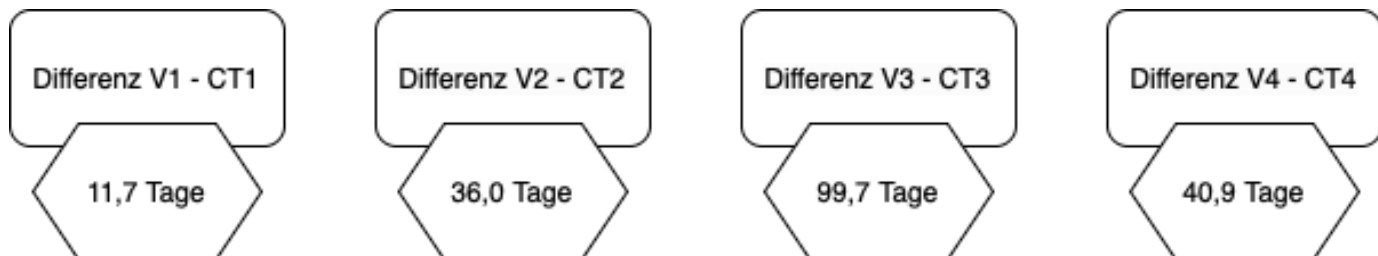
3.4.1 Computertomographie-Akquisition

Für jede der klinischen Untersuchungen (V1-V4) wurden Computertomographien (CT1-CT4) gesucht, die möglichst einen zeitlichen maximal-Abstand von 4 Monaten zu der jeweiligen Untersuchung hatten. Ziel war es, nach Möglichkeit 4 CT-Untersuchungen (CT1-CT4) pro PatientIn zu analysieren. Die zeitliche Übereinstimmung zwischen V und CT war für die erste Untersuchung am höchsten.

Im Durchschnitt lagen zwischen V1 und CT1 bei 11,7 Tagen, der größte Abstand zwischen der V1 und CT1 lag bei 40 Tagen. Die durchschnittliche zeitliche Differenz zwischen V2 und

CT2 lag bei 36,0 Tagen. Im Durchschnitt lagen 99,7 Tage zwischen V3 und CT3, sowie 40,9 Tage zwischen V4 und CT4. Die Durchschnitts Differenz zwischen Untersuchung (V) und CT lag bei 47,1 Tagen.

Abbildung 2 - Zeitlicher Abstand Untersuchung V - CT



Zeitlicher Abstand zwischen Zeitpunkt der Untersuchung und Zeitpunkt der Computertomographischen Untersuchung, im Durchschnitt in Tagen.

Zwischen CT1 und CT2 lagen durchschnittlich 11 Wochen.

Für jede Computertomographie wurde zunächst in sagittaler Schicht der erste Lendenwirbelkörper identifiziert, Os sacrum diente als Referenzpunkt (siehe Abbildung 3). Auf der Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, wurde eine axiale CT-Einzelschicht ausgewählt.

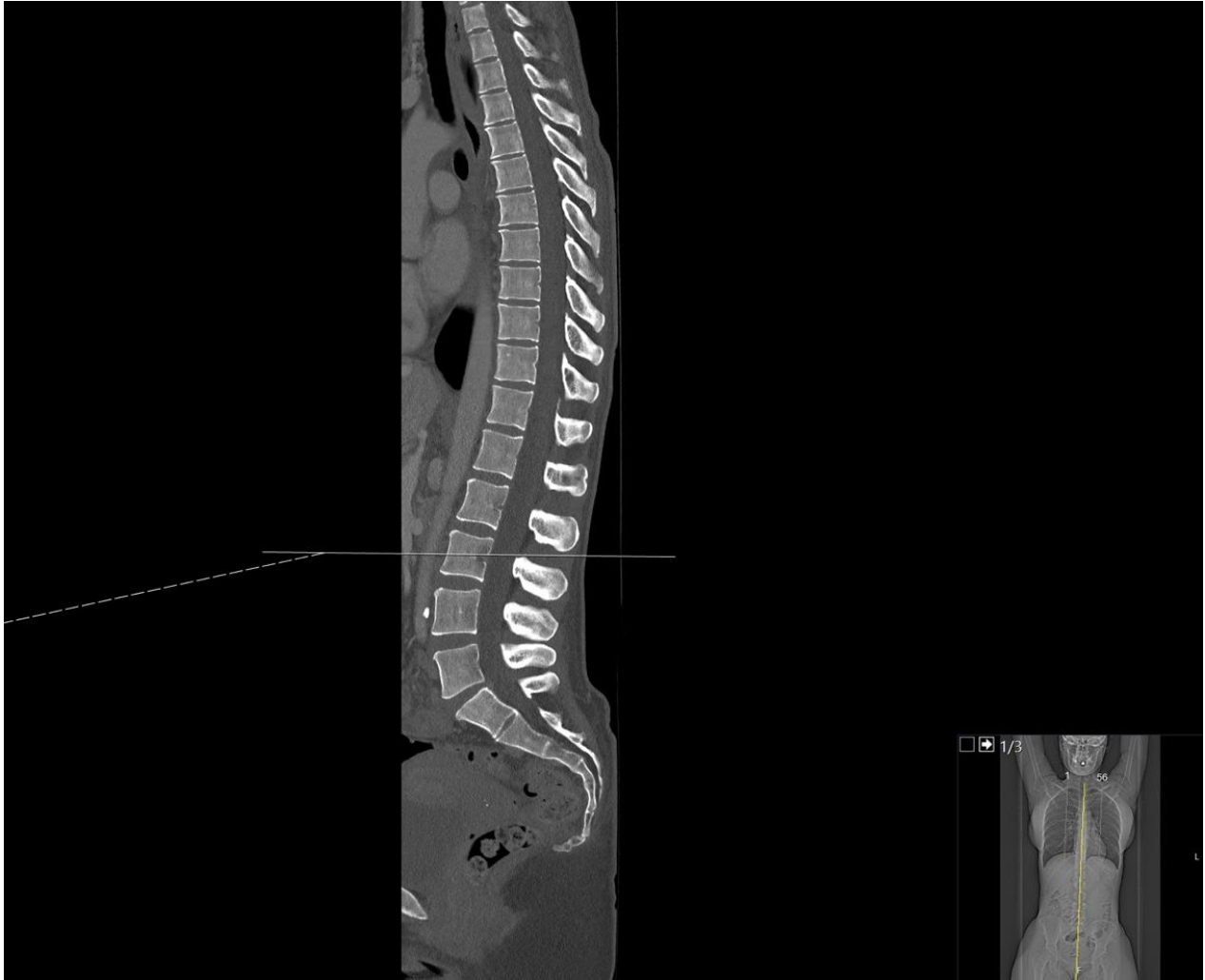


Abbildung 3 - Sagittales Einzelschicht CT

Sofern vorhanden, wurden Computertomographische Bilder in der venösen Phase mit 3 mm Schichtdicke auf Höhe des LWK 3 ausgewählt. Abweichend wurden Schwächungskorrektur-CT-Datensätze aus 18F-FDG-PET/CTs oder CTs in nativer Phase mit Schichtdicken 2 mm - 5 mm, auf Höhe LWK 2, LWK 4 oder LWK 5 verwendet.

Insgesamt wurden 180 CTs (CT1-CT4) in der venösen Phase mit 3 mm Schichtdicke auf Höhe des LWK 3 segmentiert.

Tabelle 8 – Bildeigenschaften CT

Bildeigenschaften		Anzahl (n = 201)
Schichtdicke	2 mm	11
	3 mm	188
	5 mm	2
Phase	Venös	19
	Nativ	8
Segmentierungshöhe	LWK 2	12
	LWK 3	186
	LWK 4	2
	LWK 5	1
Untersuchungstechnik	PET/CT	14
	CT	187

Bildeigenschaften aufgeteilt in Schichtdicke, Phase, Segmentierungshöhe und Untersuchungstechnik.

Computertomographien von 65 PatientInnen wurden pseudonymisiert im DICOM Format aus dem digitalen Bildarchiv (PACS, Picture archiving and communication system) exportiert und auf einem klinikinternen PC lokal gespeichert. Geprüft wurde die gewünschte Bildqualität (16 Bit).

CTs, die eine mangelhafte Bildqualität aufwiesen, Metallartefakte enthielten, oder einen nicht vollständig abgebildeten Abdominal Umfang zeigten, wurden nicht berücksichtigt. Bei fehlender Erfassung des LWK 3 wurde stattdessen die nächstauswertbare Höhe im Datensatz verwendet.

3.4.2 CT-Segmentierung

Für die Segmentierung wurden folgende Muskeln segmentiert:

M. rectus abdominis, M. obliquus internus und externus, M. transversus abdominis, M. Psoas, M. quadratus lumborum, M. errector spinae (siehe Abbildung 4).

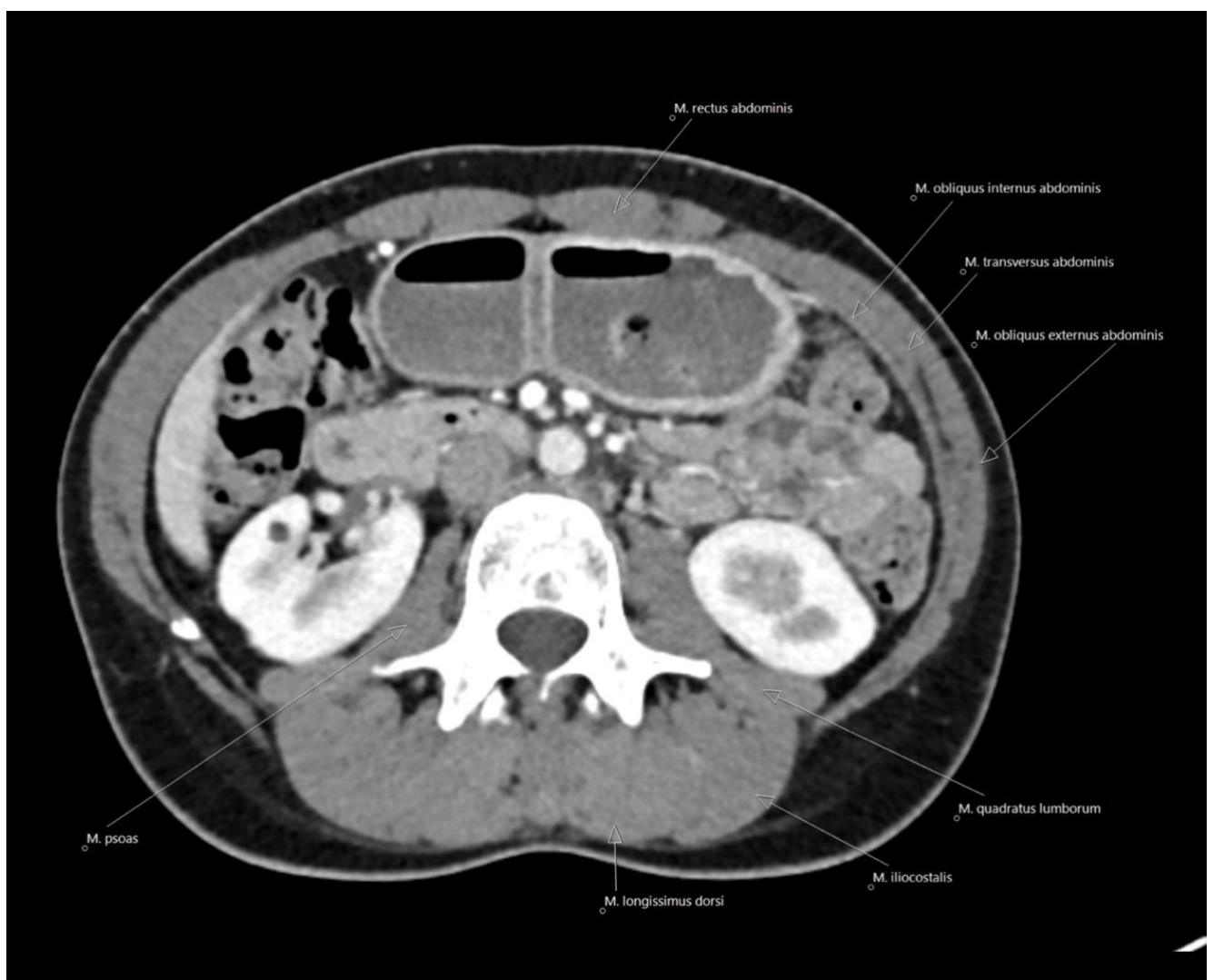


Abbildung 4 – Muskelsegmentierung Höhe LWK 3

3.4.3 CT-Auswertung mit NIH ImageJ

Das Open-Source-Computerprogramm ImageJ (National Institute of Health [NIH], Laboratory for Optical and Computation Instrumentation, Bethesda, MA, USA) wurde auf einem klinikinternen Windows 10 Enterprise LTSC Computer installiert.

ImageJ entnimmt die Dichte jedes Pixels in Hounsfield Einheiten aus dem DICOM Datensatz (Irving et al., 2007; Lemieux et al., 1999).

Der obere Grenzwert für Skelettmuskulatur wurde auf 150 HU festgelegt, der untere Grenzwert auf -29 HU.

Das Softwareprogramm besitzt eine eigene Skriptsprache, mit welcher Arbeitsabläufe innerhalb des Programmes festgelegt und mit Hilfe von Makros wieder abgerufen werden können.

Zur Optimierung des zeitlichen Ablaufs wurden für die Bildanalysen Makros (Programmcodes, siehe Anhang) erstellt. Dies ermöglichte eine semiautomatische Segmentation. Durch die Makros werden repetitive Schritte und Einstellungen im Programm automatisiert, sodass die Region of interest (ROIs) weiterhin manuell gelegt werden mussten, die Analysezeit pro Schnittbild jedoch reduziert werden konnte.

Die CT-Bilder wurden mithilfe der „Wand“ und „Polygon“ Modi bearbeitet. Mit diesen Modi ist es möglich, ROIs frei zu platzieren. So konnte die relevante Muskulatur auf den axialen Einzelschicht-CTs umzeichnet werden.

Körperumfang, äußere sowie innere Abdominalwand und der Umfang des dritten Lendenwirbelkörpers wurden einzeln segmentiert. Die Werte aus diesen 4 ROIs wurden in eine pseudonymisierte Excel-Tabelle eingetragen. Aus diesen Ergebnissen konnten im nächsten Schritt mithilfe einer durch Gomez-Perez validierten Formel der SMI berechnet werden (Gomez-Perez et al., 2016).

Nach der Segmentation wurde die Körpergröße manuell eingetragen und automatisch quadriert. Das Makro lieferte schlussendlich den SMI.

Die Segmentierung eines axialen Einzelschicht-CTs auf der Höhe LWK 3 wurde mithilfe des installierten Makros in Arbeits-effiziente Schritte unterteilt. Zunächst wird das zu untersuchende CT im DICOM Format im Programm ImageJ geöffnet.

1. Das erste Makro wird ausgeführt, somit wird der Modus „Wand“ selektiert und die Grenzwerte werden auf -250 als unteren, sowie +1000 als oberen eingestellt. Manuell wird der äußere Perimeter angeklickt.
2. Ausführung des zweiten Makros. Hierdurch wird werden Fläche und Perimeter ausgerechnet sowie der Modus „Polygon“ ausgewählt. Die Grenzwerte werden zurückgesetzt.
3. Die äußere Abdominalwand wird nun mit dem bereits ausgewählten „Polygon“ Modus manuell umzeichnet.
4. Nach Beendigung dieses Schrittes, wird das dritte Makro ausgeführt. Dieses stellt automatisch die Grenzwerte auf -29 und +150 HU.
5. Die innere Abdominalwand wird mithilfe des „Polygon“ Modus manuell nachgezeichnet.
6. Das vierte Makro wird nun ausgeführt. In diesem Schritt wird sichergestellt, dass auch der Inhalt des Spinalkanals aus der Muskelfläche (-29 bis +150 HU) entfernt wird. Manuell wird dazu der Lendenwirbelkörper komplett umzeichnet, und durch das Ausführen des fünften Makros inklusive Spinalkanalinhalt entfernt.
7. Als letzter Schritt wird manuell die Körpergröße der PatientIn in cm eingetragen.
8. Als Ergebnis erhält man nun den SMI der PatientIn.

Es wurden insgesamt 201 CTs mit dem Programm NIH ImageJ segmentiert.

3.4.4 CT-Auswertung mit TOMOVISION sliceOmatic

Das in der Literatur vielfach validierte Programm SliceOmatic 5.0 Version 7 (Tomovision, Montreal, Quebec, Canada) wurde für die Bildanalyse auf einem klinikinternen Windows 10 Enterprise LTSC Computer installiert.

Dieses Programm identifiziert Bereiche innerhalb eines Bereiches von Dichtewerten (-29 HU bis +150 HU) mittels eines „Region growing“ Algorithmus.

Um die Muskelmasse zu segmentieren, wurde eine geeignete Pinselgröße und Farbe ausgewählt. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, keine anderen Gewebe mit ähnlicher Dichte, wie Knorpel oder Darmwand zu markieren.

SliceOmatic liefert die segmentierte Muskelfläche in cm^2 . Um den SMI zu erhalten, wird diese durch das Quadrat der Körpergröße geteilt (Steele et al., 2021; Su et al., 2019; Wang et al., 2020).

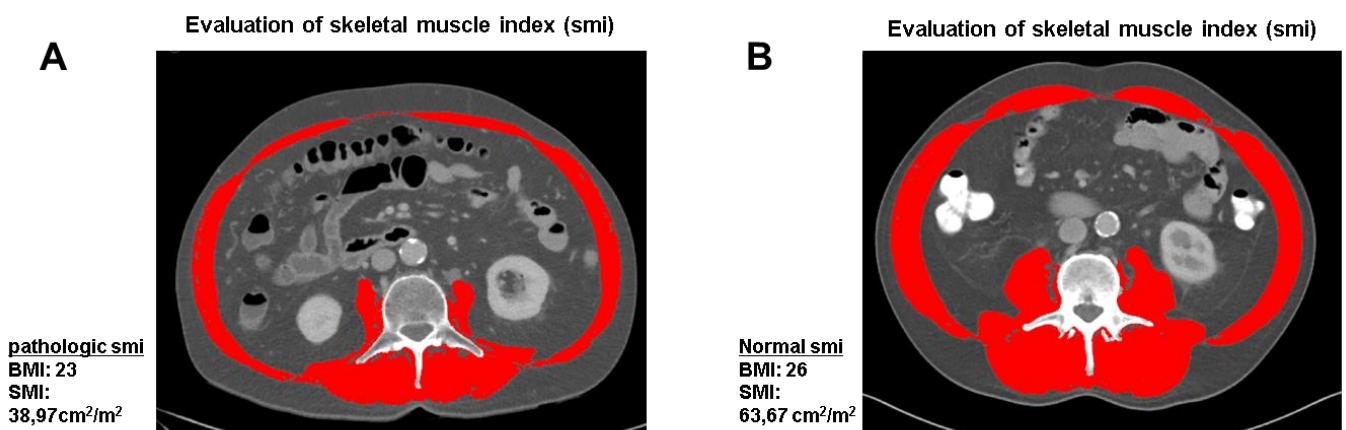


Abbildung 5 – Segmentierung in SliceOmatic

Computertomographische Darstellung mit dem Software Programm sliceOmatic. Markierung (rot) gemäß semiautomatischer Segmentierung der Skelettmuskelmasse in Höhe LWK 3.

A und B zeigen den Vergleich von PatientInnen mit normalem und pathologischem SMI.

Die Segmentierung mit dem Programm SliceOmatic wurde für CT1 anhand von 65 PatientInnen durchgeführt.

Sarkopenische Adipositas

Die PatientInnen wurden anschließend auf das Vorliegen einer sarkopenischen Adipositas untersucht. Sarkopenische Adipositas wurde nach Martin et al. definiert: Sarkopenie + BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Martin et al., 2013).

3.4.5 Messmethoden Reliabilität

Die Intra-rater Variabilität wurde anhand von 5 stichprobenartig ausgewählten PatientInnen zum Zeitpunkt CT1 mit dem Programm NIH ImageJ geprüft. Hierfür wurden jeweils eine PatientIn mit hohem und niedrigem SMI, sowie drei PatientInnen mit mittlerem SMI gewählt. Die Computertomographien der 5 PatientInnen wurden mit dem Software Programm ImageJ in zufälliger Reihenfolge 4-mal wiederholt.

Stichprobenartig wurde verglichen, ob die Verwendung von Schnittbildern mit 3 mm oder 5 mm und venöser beziehungsweise nativer Phase unterschiedliche Messergebnisse liefert.

3.5 Statistik

Deskriptive Statistik erfolgte mittels Microsoft Excel (Version 16.48, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die Basischarakteristika des Kollektivs wurden als absolute Zahlen (n) und in Prozent angegeben und tabellarisch, graphisch oder in Textform dargestellt.

Für die explorative Statistik wurden die Daten aus der angelegten Excel-Tabelle in die Datenbank des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 27) für Microsoft Windows importiert.

Zur Normalitäts-Überprüfung wurden Shapiro-Wilk-Test sowie Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Ein Streudiagramm sowie Regressionsgerade wurden erstellt, um die Ergebnis-Unterschiede paarweise graphisch darzustellen.

Die Durchführung des t-Tests berechnete die paarweise Streuung der Ergebnisse. Das Maß der Effektstärke wurde durch die Berechnung des Cohen's d untersucht.

Die SMI Werte der Software-Programme SliceOmatic und ImageJ wurden mit Pearson-Korrelations-Test korreliert. Um die Differenzbildung und die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Programme zu testen, wurde ein Bland-Altman-Diagramm erstellt. Darüber hinaus sollte evaluiert werden, ob ein systemischer Bias vorliegt.

Mit einem Cronbachs-Alpha wurde die Konsistenz der zu vergleichenden Programme berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($\alpha = 0.05$) festgelegt. Mithilfe einer Kaplan-Meier Analyse wurde die Überlebensrate berechnet.

Die Korrelation zwischen Sarkopenie und postoperativen Komplikationen wurden durch ein Streudiagramm mit Regressionsgeraden visualisiert. Die Messmethode (Intra-rater Reliabilität) wurde stichprobenartig anhand von 5 PatientInnen durch den einfaktoriellen ANOVA Test und der Berechnung des partiellen Eta-Quadrats evaluiert.

Um eine graphische Darstellung der SMI-Werte des Kollektivs im Verlauf (CT1 – CT4) zu ermöglichen, wurden exklusiv PatientInnen inkludiert, von denen 4 CT Untersuchungen vorlagen (n = 36). Die SMI Werte dieser PatientInnen wurden in Konfidenzintervallen abgebildet.

4 Ergebnisse

4.1.1 PatientInnencharakteristika

Das Basis-PatientInnenkollektiv aus „Effect of a standardized nutritional support program on nutritional status, long-term morbidity and mortality in patients with locally advanced upper gastrointestinal cancer before and after neo-adjuvant radio-chemotherapy followed by surgery“ (Fottner et al., Manuskript in Vorbereitung zur Einreichung) setzt sich bei einer Gesamtzahl von 69 PatientInnen und einem Durchschnittsalter von 65 (46.6-83.6) Jahren zusammen. In diesem Basis-PatientInnenkollektiv umfasst 78.3% (n = 54) Männer und 21.7% (n = 15) Frauen.

23,19% der PatientInnen waren Raucher, 14,49% gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

4.1.2 PatientInnendaten

	<i>PatientInnencharakteristik</i>	<i>Anzahl = n</i>	<i>%</i>
<i>Gesamtzahl</i>		69	100
<i>Alter</i>	MW	64,89+-10,08	
	Min	46,6	
	Max	83,6	
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	15	21,7
	Männlich	54	78,3
<i>Nikotinkonsum</i>	Nein	49	71,01
	Ja	16	23,19
	Keine Angaben	4	5,80

<i>Alkoholkonsum</i>	Nein	55	79,71
	Ja	10	14,49
	Keine Angaben	4	5,80

Tabelle 9 - PatientInnendaten des Basiskollektivs

4.1.3 Tumordaten

47,8% (n = 33) der PatientInnen litten an einem Ösophaguskarzinom, darunter 60,87% in distaler Lage. Die zweithäufigste Tumorlokalisation dieses Kollektivs war am Gastro-ösophagealen Übergang (24 PatientInnen). 12 PatientInnen waren von einem Adenokarzinom des Magens betroffen. Hiervon war der Tumor bei 8 PatientInnen im Corpus ventriculi und bei 4 PatientInnen im Antrum lokalisiert.

Das histologische Grading verteilte sich wie folgt: Keine der PatientInnen hatte einen hohen Differenzierungsgrad (G1), 50,72% der PatientInnen hatten einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2), 46,38% waren schlecht differenziert (G3), 1 PatientIn G4.

Zum Zeitpunkt V1 konnte bei 31,88% der PatientInnen eine tumorbedingte Stenose festgestellt werden.

	PatientInnencharakteristika		Anzahl = n	%
Gesamtzahl			69	100
Tumor Lokalisation	Ösophagus (n=33) 47,83%	Proximal	1	18,84
		Intermediär	14	20,29
		Distal	42	60,87
	Gastro-ösophagealer Übergang (n=24) 34,78%		24	34,78
		Corpus		

	Magen (n=12) 17,39%	ventriculi	8	11,59
		Antrum	4	5,80
Tumor-Histologie	Plattenepithelkarzinom		23	33,3
	Adenokarzinom		46	66,7
Tumor Staging (prätherapeutisch)	T	1	1	1,45
		2	11	15,94
		3	44	63,77
		4	13	18,84
	N	N0	9	13,04
		N+	59	85,51
		Nx	1	1,45
	M	-	61	88,41
		+	8	11,59
	Tumor Grading	G1		0
G2		35	50,72	
G3		32	46,38	
G4		1	1,45	

	Nicht bekannt	1	1,45
Tumor Stenosierung	Nicht-stenosierend	47	68,11
	Stenosierend	22	31,88

Tabelle 10 – Tumorcharakteristika des Basiskollektivs

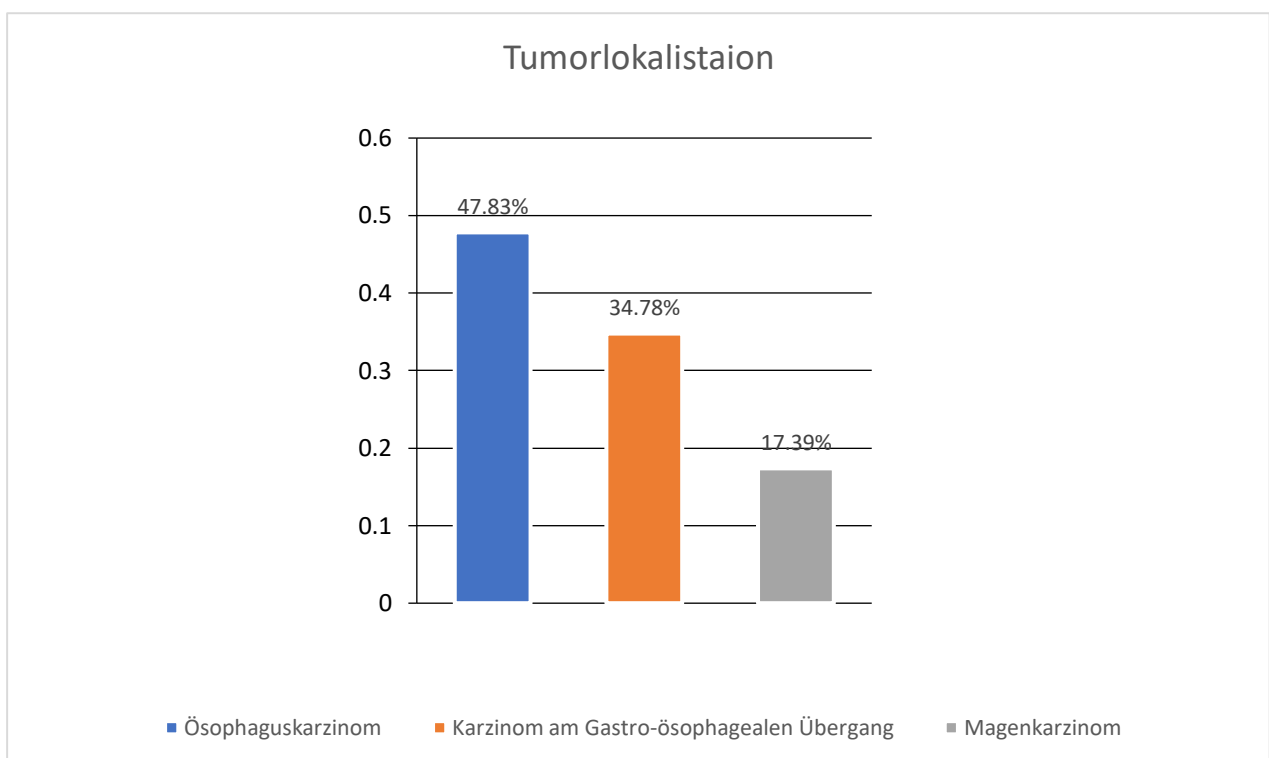


Abbildung 6 – Balkendiagramm: Tumorlokalisation des Basiskollektivs

4.2 Sarkopenie

4.2.1 Sarkopenie Analyse

Die CT-basierte SMI Bestimmung mit der Software ImageJ erfolgte zum Zeitpunkt CT1 bei 65 PatientInnen. Von diesen 65 PatientInnen waren 14 (21,53%) Frauen, und 51 (78,26%). Definitionsgemäß nach waren 58,46% der PatientInnen zum Zeitpunkt CT1 sarkopen.

21,05% der sarkopenen PatientInnen waren weiblich, 78,95% waren männlich.

Tabelle 11 - Sarkopenieverteilung nach Geschlecht

Geschlecht	Frauen	Männer	Gesamt
Anzahl zum Zeitpunkt CT1	14 (21,53%)	51 (78,26%)	65 (100%)
Sarkopen zum Zeitpunkt CT1	8 (57,14%)	30 (58,82%)	38 (58,46%)

Der SMI-Durchschnitt lag bei 46,44 cm²/m² (27,35-64,43, SD 8,75).

Tabelle 12 - SMI Werte (CT1-CT4)

Zeitpunkt	CT1 (n = 65)	CT2 (n = 54)	CT3 (n = 46)	CT4 (n = 36)
SMI Durchschnitt	46,44	45,80	47,22	45,57
SMI Minimum	27,35	27,78	27,62	25,75
SMI Maximum	64,43	66,33	67,15	62,56

Standard- abweichung	8,75	8,33	8,41	9,59
SMI Median	47,46	46,93	48,67	47,60

Betrachtet man nur die sarkopenen PatientInnen, lag der SMI-Durchschnitt (CT1) bei 41,90 cm^2/m^2 (27,35-51,57). Der Durchschnitts-SMI (CT1) bei den nicht-sarkopenen PatientInnen hingegen betrug 52,81 cm^2/m^2 (38,87-64,43). Ursache dieser Überschneidung ist gemeinsame Betrachtung von Männern und Frauen.

Der SMI-Durchschnitt der 14 Frauen, lag zum Zeitpunkt CT1 bei 36,90 cm^2/m^2 (27,35-48,13). Der Mittelwert der 51 Männer betrug 49,05 cm^2/m^2 (29,23-64,43).

Anhand von Stichproben konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Schnittbildern mit 3 mm oder 5 mm sowie venöser beziehungsweise nativer Phase keine unterschiedlichen Messergebnisse liefern.

4.2.2 Sarkopenische Adipositas

BMI des Kollektivs (n=65)

<i>Untergewicht</i> ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	5 (7,69%)
<i>Normalgewicht</i> ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$)	39 (60%)
<i>Prä-Adipositas</i> ($25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$)	15 (23,08%)
<i>Adipositas</i> ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	6 (9,23%)

Tabelle 13 - BMI des Kollektivs

Zum Zeitpunkt V1, waren 7,69% der PatientInnen unterernährt, 60% normalgewichtig, 23,08% prä-adipös und 9,23% adipös.

Der BMI Durchschnitt des Kollektivs war 23,17, der BMI Mittelwert der Frauen lag mit 20,08 etwas darunter.

BMI	Gesamt	Männer	Frauen
Durchschnitt	23,17	23,94	20,08
Maximum	35,35	35,35	25,71
Minimum	13,05	14,4	13,05

Tabelle 14 - BMI Verteilung

In dem vorliegenden Kollektiv waren zum Zeitpunkt CT1, insgesamt 9 Männer und keine der Frauen von sarkopenischer Adipositas betroffen.

Zeitpunkt CT1	Gesamt (n=65)	Sarkopenische Adipositas (Martin et al., 2013)
Frauen	14	0
Männer	51	9

Tabelle 15 - Sarkopenische Adipositas

4.2.3 Intra-rater Reliabilität

Tabelle 16 - Intra-rater Reliabilität

Repetitionen	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5
Wiederholung 1	64.43	27.35	46.20	39.38	52.80
Wiederholung 2	65.23	27.84	45.93	39.23	51.58
Wiederholung 3	64.87	28.01	46.05	39.00	51.76
Wiederholung 4	65.34	27.97	45.99	39.12	51.40

Wiederholte SMI cm²/m² Messungen mit Software Programm ImageJ zeigen eine sehr hohe Intra-rater Reliabilität.

Das Auswerten der Computertomographien mit dem Software Programm ImageJ wurde mit einer Intra-rater Reliabilität von 99,8 % durchgeführt. Hierfür wurden CTs von 5 PatientInnen viermal wiederholt. Um dies möglichst repräsentativ durchzuführen, wurden jeweils eine PatientIn mit hohem SMI, eine PatientIn mit niedrigem und drei PatientInnen mit mittlerem SMI ausgewählt.

Basierend auf dem Mauchly-Test lag eine Verletzung der Sphärizität vor ($p < 0.05$). Eine Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade wurde vorgenommen. Das partielle η^2 lieferte wiederholt gleiche Ergebnisse. Die Effektstärke war somit mittelstark ($\eta^2 = 0.012$).

Dies zeigt, dass die Auswertmethode stabil ist und sehr niedrige Intra-rater Variabilität besteht.

4.2.4 Vergleich und Reliabilität NIH ImageJ und SliceOmatic

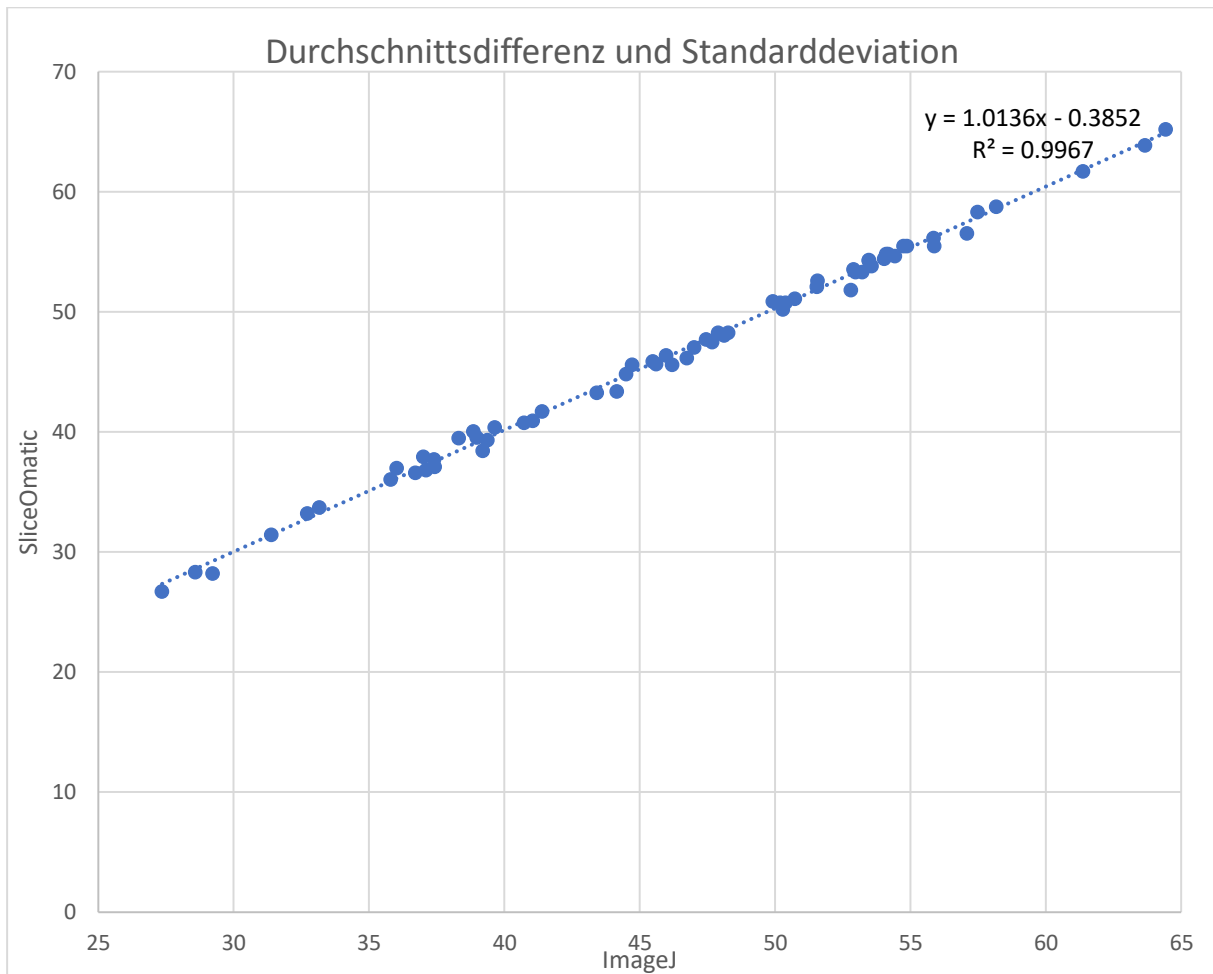
Die Inter-Software Variabilität wurde geprüft, indem die SMI Ergebnisse von ImageJ und SliceOmatic zum Zeitpunkt CT1 graphisch und rechnerisch verglichen wurden. Die Daten selbst, sowie die Differenzen der Ergebnisse von ImageJ und SliceOmatic zeigten eine Normalverteilung.

Tabelle 17 - Durchschnittsdifferenz und Standarddeviation SliceOmatic und ImageJ

	SliceOmatic & ImageJ
Durchschnittsdifferenz	0.248
Standarddeviation (SD)	0.523

Durchschnittsdifferenz und Standarddeviation SliceOmatic und ImageJ im Vergleich

Abbildung 7 - Durchschnittsdifferenz und Standarddeviation

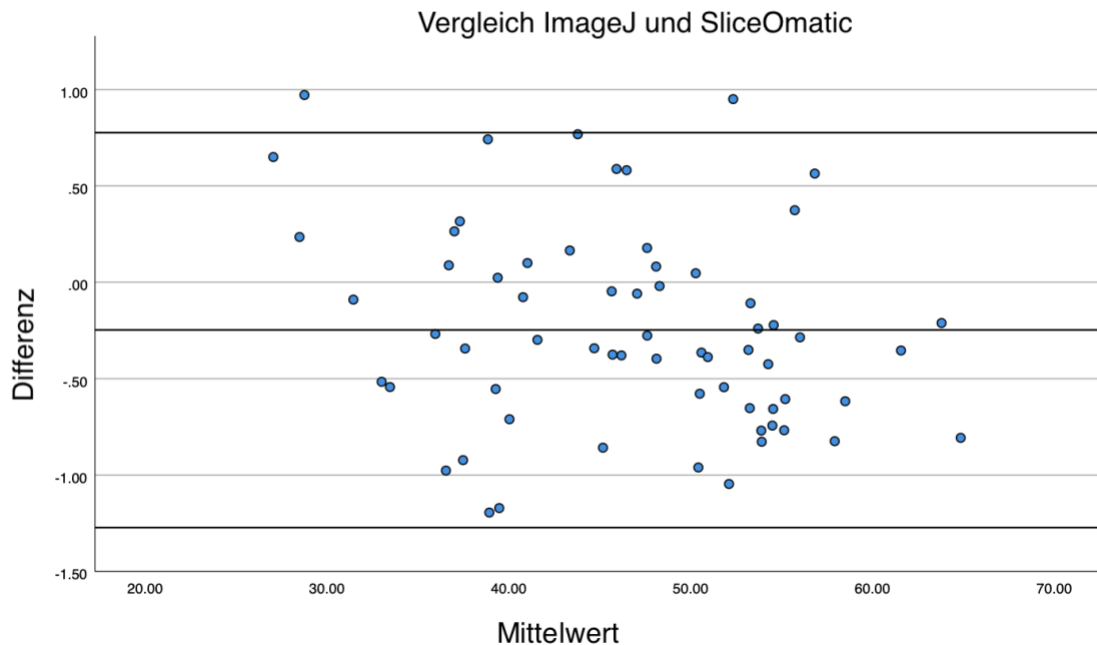


Das Streudiagramm und die Regressionsgerade (Abbildung 7) zeigen die Ergebnisse der beiden Programme paarweise. Der Korrelationskoeffizient $r = 0,998$ zeigt eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse.

Y zeigt eine von 1 abweichende Steigung (1.0136), diese Differenzbildung kann mit dem folgenden Diagramm dargestellt werden.

Das Bland-Altman-Diagramm wurde erstellt, um die Ergebnisse der zwei Softwares gegenüberzustellen und systematische Messfehler sowie Ausreißer zu ermitteln.

Abbildung 8 - Bland-Altman-Diagramm



Das Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 8) zeigt SMI Korrelation und systemischen Bias – ImageJ und SliceOmatic. Gegenüberstellung der Differenzen der Messwerte beider Messmethoden (Y-Achse) und den arithmetischen Mittelwerten der Messwerte (X-Achse). Der Mittelwert (-0,24) aller beobachteten Differenzen ist durch die mittlere schwarze Referenzlinie abgebildet. Der Mittelwert berechnet sich aus den (SMI Ergebnissen mit ImageJ + SMI Ergebnissen mit SliceOmatic) /2.

Die Mittelwerte aller Differenzen + 1.96x der SD der Differenzen - 1.96x der Standardabweichung der Differenzen sind anhand der zwei äußeren schwarzen Referenzlinien gekennzeichnet. Diese äußeren Konfidenzintervalle markieren den Bereich, in dem etwa 95% der beobachteten Differenzen zu erwarten sind.

SliceOmatic 46,684 cm²/m² liefert im Mittel höhere Werte als ImageJ 46,436 cm²/m². Je höher die SMI Werte, je größer ist die Differenz beider Programme.

Bei Abwesenheit eines systemischen Fehlers ist die Steigung der Geraden in der Bland-Altman Analyse gleich 0. Im vorliegenden Diagramm (Abbildung 8) dagegen, liegt ein minimaler systemischer Bias von -0,24 vor, welcher jedoch als vernachlässigbar zu bewerten ist.

Der Inter-software Korrelationskoeffizient wurde mit der Pearson-Korrelation erfasst. Eine signifikante Korrelation der SMI Werte konnte bewiesen werden ($r^2 = 0.998$, $P < .0001$).

Die paarweise Streuung der SMI Werte beider Softwares und deren Mittelwertsunterschiede wurden mithilfe des gepaarten t-Tests errechnet ($t(0.0003)$, $p < .05$). Das Signifikanzniveau (alpha) wurde auf $p < 0.05$ festgelegt, und der t-Test ergab 0.0003 ($p=0,0003$). Somit bestehen Differenzen zwischen den Programmen, die jedoch sehr klein sind.

Die Effektstärke wurde durch die Berechnung von Cohen's d gemessen und zeigte einen mittelgradigen Effekt ($d = 0.523$).

Mithilfe des Cronbach's Alpha konnte gezeigt werden ($\alpha = 0.961$), dass trotz Mittelwerteunterschieden eine exzellente Übereinstimmung der SMI Ergebnisse vorlag.

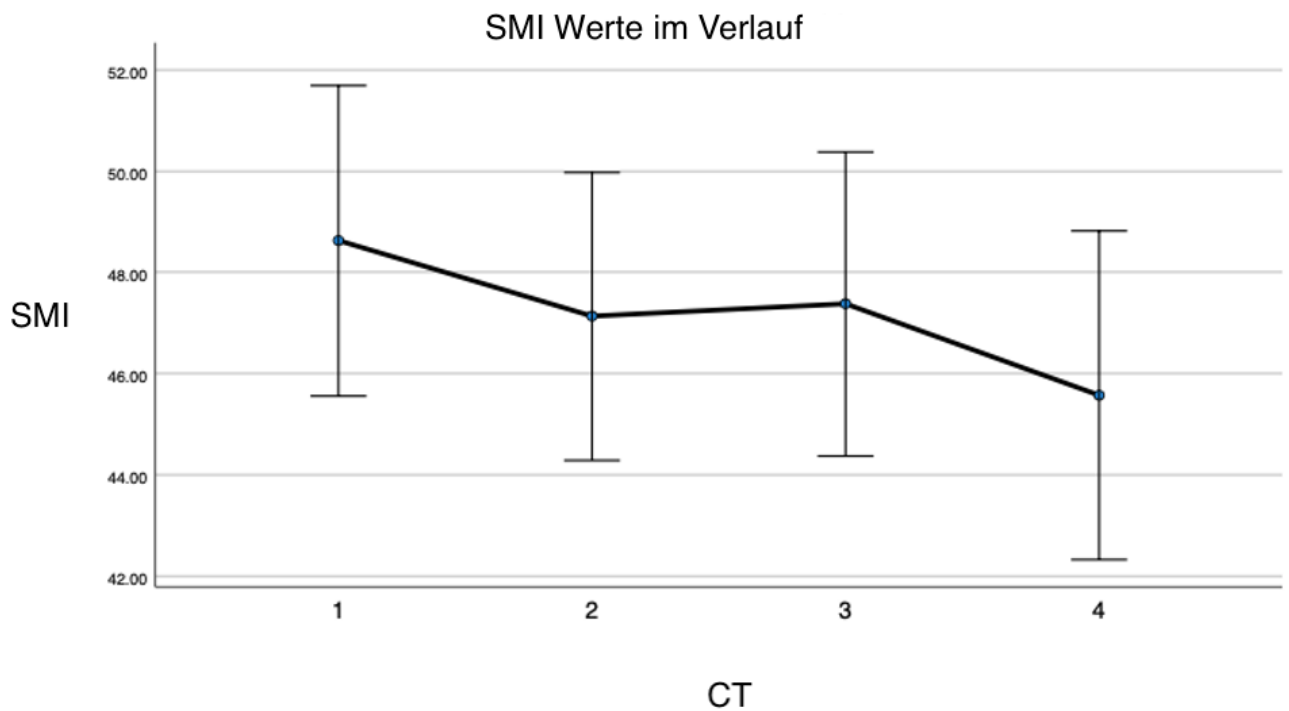
Beim Korrelieren der CT1 und CT4 Ergebnisse ($n = 36$), betrug der Korrelationskoeffizient 0,909. Der Korrelationskoeffizient aus CT1 und CT3 betrug 0.803. Zwischen CT1 und CT2 lag er bei 0,869.

4.2.5 SMI des Kollektivs im Verlauf

Im folgenden Graph sind die PatientInnen, bei denen alle Computertomographien (CT1-CT4) zur Verfügung standen (n=36), berücksichtigt.

Insgesamt nehmen die SMI Werte des Kollektivs im Verlauf ab (CT1-CT4). Der Nadir dieser PatientInnen war bei 44% (16) zum Zeitpunkt CT4.

Abbildung 9 - SMI Werte im Verlauf

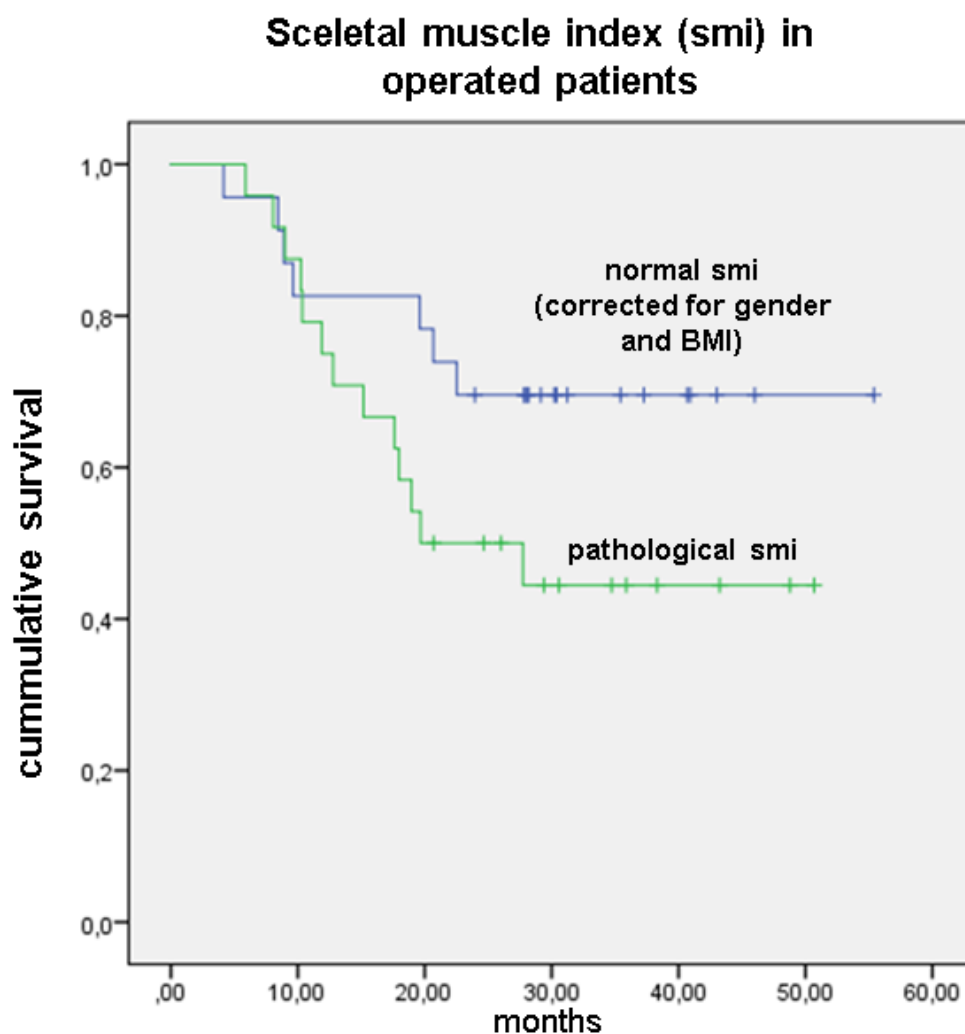


Konfidenzintervalle aus CT1-CT4, n = 36, Abnahme der SMI Werte im Verlauf.

4.3 Korrelationen SMI und Mortalität/Morbidität

Im Rahmen der Studie „Effect of a standardized nutritional support program on nutritional status, long-term morbidity and mortality in patients with locally advanced upper gastrointestinal cancer before and after neo-adjuvant radio-chemotherapy followed by surgery“ (Fottner et al., Manuskript in Vorbereitung zur Einreichung) wurden Daten erhoben, die im folgenden Teil mit den SMI Ergebnissen korreliert werden.

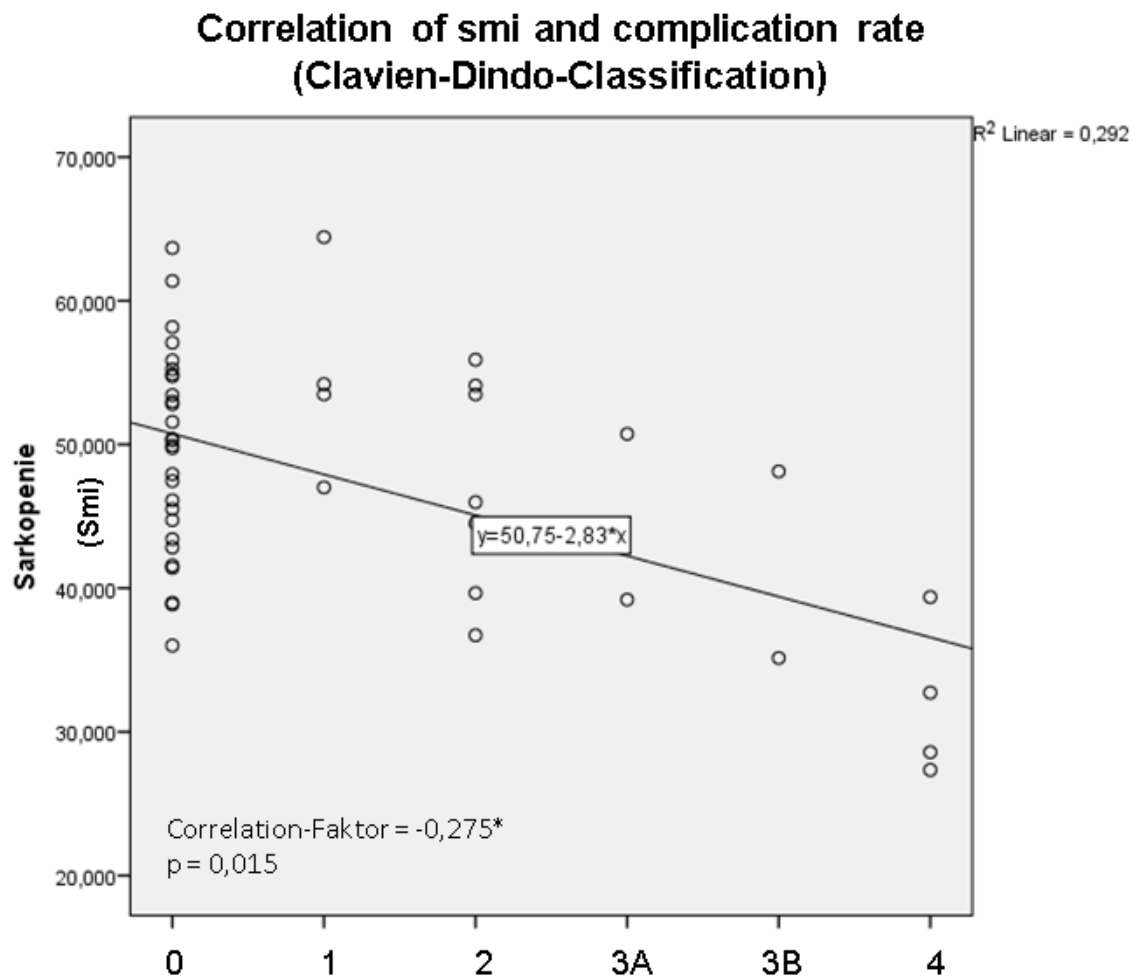
Abbildung 10 - Kaplan-Maier-Kurve



Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass operierte PatientInnen mit einem pathologischen SMI (Sarkopenie), im Vergleich zu PatientInnen mit normalem SMI, eine schlechtere Prognose quoad vitam hatten.

Sarkopenie zum Zeitpunkt CT1 und postoperative Komplikationen wurden korreliert und zeigten signifikante Ergebnisse ($p = 0.015$). PatientInnen, die zum Zeitpunkt CT1 eine Sarkopenie aufweisen, hatten ein erheblich höheres Risiko, einen komplikationsreichen Verlauf nach CDC (siehe Anhang) zu durchlaufen.

Abbildung 11 - Streudiagramm Postoperative Komplikationen



Streudiagramm mit Regressionsgerade: PatientInnen mit Sarkopenie (CT1) hatten nach CDC ein signifikant erhöhtes Risiko, postoperative Komplikationen zu entwickeln.

5 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, retrospektiv Sarkopenie bei PatientInnen mit Karzinomen des oberen GI-Trakts anhand von CTs zu bestimmen. Insgesamt wurden CTs von 65 PatientInnen segmentiert. Die CTs wurden im zeitlichen Zusammenhang mit klinischen Untersuchungen ausgewählt, sodass, wenn vorhanden, die SMI-Analyse zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei 4 CTs pro PatientIn erfolgte.

Des Weiteren wurden im Rahmen der Auswertung zwei Software-Programme, ImageJ NIH und SliceOmatic, miteinander verglichen.

CT Analyse

CT-Bilder werden im Rahmen der Diagnosestellung, sowie bei weiteren Kontrolluntersuchungen bei PatientInnen mit Malignomen des oberen GI-Traktes erhoben. Somit bedarf es bei der CT-basierten SMI Auswertung keiner zusätzlichen Untersuchungen und PatientInnen werden keiner weiteren Strahlenbelastung ausgesetzt. Zum anderen ist diese PatientInnengruppe altersbedingt nicht besonders vulnerabel für Strahlenbelastung (Prokop 2008). Unter den Methoden der quantitativen Muskelanalyse werden die Computertomographie sowie MRT als Goldstandards angesehen (Cruz-Jentoft et al., 2019; Daly et al., 2018).

Die Größe der PatientInnenkollektive in Studien, welche die CT-basierte Sarkopenie Analyse zum Gegenstand haben, variiert stark. In manchen Studien wurden 20 PatientInnen (Morsbach et al., 2019), 26 PatientInnen (Irving et al. 2007), 31 PatientInnen (Mourtzakis et al., 2008), 47 PatientInnen (Jochum et al., 2019) oder 51 PatientInnen (Halliday et al., 2023) analysiert. Die Anzahl der inkludierten PatientInnen erreicht jedoch in anderen Studien höhere Zahlen, 250 PatientInnen (Prado et al., 2008a) und 1,473 PatientInnen (Martin et al., 2013). Amini et al. untersuchten mittels einer systematischen Übersichtsstudie die Methodik von CT-basierter Muskelmassen Analyse anhand von 388 Studien, die zwischen 1983-2017 publiziert wurden. 54% der Studien umfassten ein PatientInnenkollektiv <100 (Amini et al. 2019).

Somit ist die Kollektivgröße von 65 PatientInnen der hier vorliegenden Arbeit im Rahmen der aktuellen Studienlage. Zusätzlich ist zu bemerken, dass CTs von 65 PatientInnen analysiert wurden, bis zu 4 CTs pro PatientIn. Insgesamt wurden 201 CTs mit Image J, sowie weitere 65 CTs mit SliceOmatic segmentiert.

Kontrastmittel

Die aktuelle Studienlage zeigt keinen einheitlichen Konsensus, inwiefern Kontrastmittel die Messergebnisse beeinflusst.

In manchen Studien wurden Kontrastmittel-verstärkte CTs ausgewertet (Halliday et al., 2023; Tamandl et al., 2016; Tegels et al., 2015), eine beträchtliche Anzahl an Studien erwähnen nicht, ob die verwendeten CT-Bilder Kontrastmittel-angereichert waren oder nicht (Zhang et al., 2021). In der vielfach zitierten Studie von Martin et al. wurden sowohl Kontrastmittelangereicherte als auch CTs ohne Kontrastmittel einbezogen (Martin et al., 2013).

In dieser Arbeit wurden 193 der 201 segmentierten CTs in venöser Phase analysiert, 8 CTs in nativer Phase.

Gomez-Perez et al. betonen in ihrer Studie, dass Skelettmuskelmasse nicht durch die Gabe von Kontrastmittel beeinflusst wird (Gomez-Perez et al., 2016). Zhang et al. prüften den Einfluss von Kontrastmittel auf den Psoas muscle index (PMI) in unterschiedlichen Anflutungsphasen, an Pankreaskarzinom PatientInnen. Sie konnten zeigen, dass Kontrastmittelgaben CTs keinen Einfluss auf Ergebnisse des PMI haben (Zhang et al., 2021).

Rollins et al. untersuchten den Einfluss von Kontrastmittel und zeigten, dass kein signifikanter Unterschied des SMI zwischen unterschiedlichen CT Phasen liegt, und dies somit keinen Einfluss auf die Diagnosestellung von Sarkopenie hat (Rollins et al., 2017).

Diverse Studien untersuchten den Einfluss durch Kontrastmittel (KM) auf die Muskeldichte, die Skeletal muscle density (SMD). Für den SMD sind KM-Gabe von Relevanz (Boutin et al., 2016; Fuchs et al., 2018; Van Vugt et al., 2018).

Van Vugt et al. analysierten den Effekt von Kontrastmittelgabe auf SMI und SMD mittels manueller ROI-Platzierung. Auf die SMD wirkte sich die Kontrastmittelgabe signifikant aus. SMI Ergebnisse unterschieden sich hingegen minimal: $42.5 (\pm 9.9) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in nativer Phase versus (vs.) $42.8 (\pm 9.9) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in arterieller und $43.6 (\pm 9.9) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in venöser Phase (Van Vugt et al., 2018).

In der Studie von Fuchs et al. veränderte KM-Gabe die cross sectional area (CSA, Querschnittsfläche) um 1,88% (Fuchs et al., 2018).

Der Effekt von Kontrastmittelgabe mag für rein wissenschaftliche Zwecke relevant sein, allerdings nicht für die klinische Anwendung. Auch Van Vugt et al. bewerten die Ergebnisse, auf den SMI bezogen, als nicht klinisch relevant (Van Vugt et al., 2018). Selbst bei minimalen Abweichungen durch Kontrastmittel rechtfertigen diese jedoch keinesfalls eine zusätzliche native CT-Untersuchung.

Schichtdicke

Das Signal-Rausch Verhältnis nimmt bei dickeren CT Schichten zu. Je größer das Verhältnis, desto weniger Bildrauschen ist vorhanden, allerdings nimmt das Risiko von Partialvolumeneffekten zu. Von einem Partialvolumeneffekt spricht man, wenn ein dargestelltes Objekt nicht vollständig in der betrachteten Schicht abgebildet wird, sondern nur teilweise in die Schicht hineinragt. Der Partialvolumeneffekt kann so die Genauigkeit der Bildgebung beeinträchtigen, sodass vermieden werden muss, eine zu hohe Schichtdicke zu verwenden. Beim Verwenden von dünneren Schichtdicken wird der Partialvolumeneffekt reduziert (Mayor, 2015).

Zur Diagnosestellung von Magenkarzinomen sowie Ösophaguskarzinomen wird von der S3-Leitlinie die Schichtdicke von 2,5-3 mm empfohlen (Langer, 2023; Mönig et al., 2020). Die rekonstruierte Schichtdicke der CT-Einzelschichten, die in der hier vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden, lag in 93,53% bei 3 mm (bei 11 CTs 2 mm, bei 2 CTs 5 mm.) Die Mehrzahl der Studien veröffentlicht nicht die Schichtdicke der CTs. 244 von 388 Studien gaben die Schichtdicke der verwendeten CTs nicht an. 60% der Studien verwendeten ein Einzelschicht-CT Bild, in 6% der Studien variierte die Anzahl der Schichten (Amini et al., 2019). Martin et al. und Irving et al. werteten 5 mm dicke CT Schichtbilder aus (Irving et al., 2007; Martin et al., 2013). Die Ergebnisse von Fuchs et al. zeigten, dass eine dickere Schicht (5 mm statt 2 mm) die Querschnittsfläche (CSA) um 1,11 % erhöht (Fuchs et al., 2018).

Morsbach et al. untersuchten anhand von 5 CTs den Einfluss unterschiedlicher Schichtdicke (2, 3, 4, 5, 10 mm) auf die Skelettmuskelmasse. Die Ergebnisse zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Schichtdicken bestehen (Morsbach et al., 2019). Kim et al. schlussfolgern aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass die Muskelquantifizierung mittels CT, unabhängig von den einzelnen Parametern, eine zuverlässige Methode darstellt (Kim et al., 2021). Lediglich bei einer Messung der Muskeldichte (SMD) wurden abweichende Ergebnisse erzielt (Fuchs et al., 2018; Morsbach et al., 2019).

Für die Alltagstauglichkeit in der Klinik sind dies bedeutende Resultate. Die Unerheblichkeit der CT Details (Schichtdicke, Kontrastmittelanflutungsphase) führt dazu, dass zu Staging-

Zwecken angefertigte CT-Datensätze uneingeschränkt zur SMI-Ermittlung herangezogen werden können.

Position der auszuwerten CT-Schicht

Als anatomische Leitstruktur für die Segmentierung in dieser Arbeit wurde bei 92,54% LWK 3 verwendet (LWK 2 bei 12 CTs, LWK 4 bei 2 CTs, LWK 5 bei 1 CT).

In der Literatur ist die anatomische Leitstruktur des LWK 3 am weitesten verbreitet (Engelke et al., 2018; Halliday et al., 2023; Lee et al., 2019). 86,62% der von Amini et al. untersuchten Studien orientierten die Muskelsegmentierung anhand des LWK 3 (Amini et al., 2019). Die Ergebnisse der Segmentierung, die auf der Höhe des LWK 3 berechnet werden, korrelieren stark mit der Ganzkörpermuskulatur (Cruz-Jentoft et al., 2019; Mourtzakis et al., 2008; Steele et al., 2021).

In der Studie von Faron et al. wurde als Surrogat der Gesamtmuskelmasse eine Volumetrie der paraspinalen Muskulatur vorgenommen. Anschließend wurde auf 8 unterschiedlichen, anatomisch definierten (T12/L1 - L5/S1, Umbilicus, Abgang der A. mesenterica superior aus der Aorta abdominalis) CT-Querschnitten die Skelettmuskelfläche planimetriert. Am besten korrelierte die in Höhe LWK 3 (SM, $r = 0.90$, $P < 0.001$) ermittelte Muskelfläche mit dem Volumen der Paraspinalmuskulatur (Faron et al., 2019).

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Reliabilität der Muskelmassenanalyse auch bei PatientInnen mit anatomischen Varianten zu überprüfen. Lumbosakrale Übergangsstörungen haben in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von ~25% (4%-36%) (Konin and Walz, 2010; Uçar et al., 2013).

Diese Ergebnisse zeigen, dass es nicht erforderlich ist, aufgrund von mangelnder LWK 3 Abbildung (Tamandl et al., 2016) oder bei Überlagerung durch Metallartefakte, z.B. bei Spondylodese, PatientInnen von einer CT-basierten Sarkopenie-Bestimmung auszuschließen, sofern eine angrenzende Höhenlokalisierung zur Auswertung zur Verfügung steht.

Welche Skelettmuskeln sind zur Sarkopenie-Bestimmung heranzuziehen

Es gibt Ansätze, die Muskelmasse aus der Planimetrie eines einzelnen Muskels zu segmentieren. Dieses Vorgehen resultiert teils aus Gründen der Zeitersparnis, teils aufgrund der Einschränkung verfügbarer klinischer Bildgebung auf bestimmten anatomischen Regionen. Morshed et al. untersuchten Sarkopenie bei einem PatientInnenkollektiv mit

Glioblastom (Hirntumor) anhand des Durchmessers des M. Masseter sowie des M. Temporalis anhand von Schädel-MRT s (Morshed et al., 2022).

Die Sarkopenie Analyse anhand des M. Psoas, Einzelschicht-CTs Höhe LWK 3, anstelle der gesamten Lendenmuskulatur, wird vielfach verwendet (Li et al., 2023; Mirkin et al., 2017; Zhang et al., 2021), da es „einfach und bequem“ (Hanaoka et al., 2017; Zhang et al., 2021) ist. Als anatomische Leitstruktur wird meist auch bei der alleinigen M. Psoas Segmentierung LWK 3 gewählt, vereinzelt jedoch auch der Umbilicus (Zhang et al., 2021). Weichteilgewebe wie der Umbilicus sind unzuverlässig und fungieren unzureichend als Leitstruktur (Baracos, 2017).

Die systematische Übersichtsstudie von Amini et al. zeigte, dass 48 Studien lediglich M. Psoas berücksichtigten, 90 die Oberschenkelmuskulatur analysierten, während 142 die gesamte Abdominalwandmuskulatur segmentierten (Amini et al., 2019)..

Tumoronabhängig können die Komponenten der Rumpfmuskulatur in unterschiedlichem Maße ausgeprägt sein, beispielsweise durch einen kräftig trainierten M. Psoas.

Eine ein- oder beidseitige neurogene Atrophie des M. Psoas, kann ebenfalls zu einer veränderten M. Psoas Ausprägung führen. Da die radikuläre Innervation des M. Psoas über L1-L4 erfolgt, kann eine neurogene Atrophie z.B. durch eine Spinalkanalstenose z.B. infolge eines Bandscheibenvorfalles im thorakolumbalen Übergang resultieren.

Auch wird der M. Psoas bei Bettlägerigkeit in stärkerem Maße als die vordere Bauchwand- und paravertebrale Muskulatur abgebaut (Rollins et al., 2020).

Rollins et al. verglichen Werte der Muskulatur des gesamten LWK 3 Querschnitts mit den Werten einzelner Muskelgruppen. M. Psoas korrelierte im Vergleich zu der vorderen Bauchwand Muskulatur und der paravertebralen Muskulatur am schlechtesten ($r = 0.7041$, $p < 0.0001$).

Die Segmentierung der gesamten Rumpfmuskulatur ist am präzisesten (Lee et al., 2019), eine alleinige M. Psoas-Beurteilung ist weniger repräsentativ (Baracos, 2017; Cruz-Jentoft et al., 2019; De Heer et al., 2023; Rutten et al., 2017).

In der systematischen Übersichtsarbeit von McGovern et al. war die alleinige M. Psoas-Analyse in Studien ein Exklusionskriterium (McGovern et al., 2021).

In dieser Arbeit wurde bei allen CTs die Gesamtfläche der quergestreiften Muskulatur in Höhe LWK 3 segmentiert: M. Quadratus lumborum, M. Erector spinae, M. Psoas, M. Transversus abdominis, M. Obliquus internus und M. Externus, sowie M. Rectus abdominis.

CT-Dichte Werte

Der Muskelspezifische Grenzwert von -29 bis +150 HU wurde in dieser Arbeit gewählt, und trifft in der Literatur auf sehr breiten Konsens (Dolan et al., 2020; Gomez-Perez et al., 2020; Halliday et al., 2023; Irving et al., 2007; Kim et al., 2021; Long et al., 2019b; Marasco et al., 2021; Martin et al., 2013; Mitsiopoulos et al., 1998; Mourtzakis et al., 2008; Rollins et al., 2019; Steele et al., 2021; Wang et al., 2020). Die systematische Übersichtsstudie von Amini et al. ergab, dass 44,83% der Studien den muskelspezifischen Schwellenwert von HU -29 bis +150 benutzten (Amini et al., 2019). Vereinzelt wählten Studien -30 bis +150 HU als Schwellenwerte für skelettales Muskelgewebe (Barbalho et al., 2020; van Vugt et al., 2017).

SMI Cut-offs

Die geschlechtsspezifische Festlegung des Cut-off-Werts für Sarkopenie erfolgte für diese Arbeit in Anlehnung an Prado et al. (Prado et al., 2008b). Männliche Patienten mit SMI $<52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, wurden als sarkopen gewertet, Frauen wurden als sarkopen definiert, wenn deren SMI unter $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ lag. Diese Definition findet in der aktuellen Fachliteratur den breitesten Konsens, (Amini et al., 2019; Daly et al., 2018; Halliday et al., 2023; Jochum et al., 2019; Khristenko et al., 2024; Vogele et al., 2023) und ermöglicht somit den Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien (Boshier et al., 2018).

Limitationen

Diese Arbeit wurde anhand von retrospektiven Daten durchgeführt. Dies führt grundsätzlich zu einigen Limitationen. Das Basis-PatientInnenkollektiv dieser Studie umfasste 69 konsekutive PatientInnen. Die Anzahl der PatientInnen, die in die Sarkopenie Analyse mittels CT berücksichtigt werden konnten, lag bei 65 PatientInnen. Diese Abweichung erklärt sich daraus, dass auswärts angefertigte präoperative diagnostische CT teilweise nicht dauerhaft im PACS archiviert wurden.

Der teilweise große zeitliche Versatz und Variabilität zwischen dem Zeitintervall V1-V4 und dem CT Zeitpunkt sind ebenfalls durch das retrospektive Studiendesign zu erklären. Gemäß Studiendesign für das Basiskollektiv (69 PatientInnen) sollten alle radiologischen Untersuchungen ausschließlich klinisch und nicht aus Studiengründen indiziert sein.

In einer prospektiven Studie würde das Zeitintervall zwischen klinischer und bildgebender Untersuchung minimiert und vereinheitlicht. Im Durchschnitt lag zwischen V1 und CT1 ein Abstand von 11,7 Tagen.

Panje et al. untersuchten Skelettmuskelmasse anhand von Einzelschicht-CTs in einer PatientInnenkohorte von 61 PatientInnen. Für diese Studie wurden CTs zu 3 Zeitpunkten mit SliceOmatic untersucht. Das Zeitintervall zwischen Radiochemotherapie und Operation beziehungsweise CT lag im Median bei 6 Wochen, allerdings bei über 19% der PatientInnen bei mehr als 7 Wochen (Panje et al., 2019).

Das PatientInnenkollektiv von Halliday et al. – PatientInnen mit Ösophaguskarzinomen – wurde zum Diagnosezeitpunkt, sowie nach neoadjuvanter Behandlung (vor operativer Ösophagektomie) retrospektiv mit SliceOmatic analysiert. Der Zeitintervall zwischen den CTs lag in der Therapiegruppe bei 97.6 ± 26.0 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 119.0 ± 39.5 Tagen (Halliday et al., 2023)

In dem PatientInnenkollektiv der vorliegenden Arbeit waren deutlich mehr Männer (78,3%) als Frauen (21,7%) repräsentiert. Diese ungleiche Geschlechterrepräsentierung lässt sich teilweise aus der Epidemiologie der Karzinome des oberen GI-Traktes erklären, in Deutschland sind Männer durchschnittlich dreimal häufiger von Ösophaguskarzinomen betroffen als Frauen, beim Magenkarzinome erkranken Männer 1,7x häufiger als Frauen (Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023).

Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass die CTs lediglich von einer Person untersucht wurden. In der Literatur geben viele Studien nicht an, wie viele Personen die Segmentation durchführen (Panje et al., 2019). Amini et al. kritisieren, dass 38% der Studien keine Angabe zur Anzahl der Untersuchenden machten. Weitere 38% der Studien gaben an, einen Auswerter für die Analyse zu haben (Morsbach et al., 2019). In 21% der Studien wurden die Daten von zwei Untersuchern ausgewertet (Boutin et al., 2016; Fuchs et al., 2018; Irving et al., 2007; Rollins et al., 2017; Van Vugt et al., 2018), 3% der Studien von drei Untersuchern (Amini et al., 2019; Martin et al., 2013; Teigen et al., 2018).

Diskussion der Ergebnisse

ImageJ und SliceOmatic im Vergleich

Gegenwärtig sind einige Softwareprogramme verfügbar, die für die Segmentierung von Skelettmuskelmasse in klinischen Studien eingesetzt werden. In der hier vorliegenden Arbeit wurden SMI Messungen mit zwei Programmen durchgeführt: SliceOmatic und NIH ImageJ. NIH ImageJ und SliceOmatic arbeiten beide mit Hounsfieldeinheiten (HU) und sind geeignete Programme, um Sarkopenie zu bestimmen ($\kappa = 0.88-0.96$) (van Vugt et al. 2017).

Verbreitung

Am zweithäufigsten nach SliceOmatic, wird NIH ImageJ zur Messung von SMI verwendet (Dolan et al., 2020; Teigen et al., 2018). In der systematischen Übersichtsstudie von Amini et al. nutzen 58% (231) der Studien kommerzielle Softwares für die Segmentierung, hiervon 37% (85) SliceOmatic, 18% (8) setzten die Software NIH ImageJ ein (Amini et al., 2019).

Kosten

SliceOmatic ist ein im Handel erhältliches medizinisches Bildbearbeitungsprogramm, die Anschaffungskosten liegen bei etwa \$4,000. Das medizinische Software Programm NIH ImageJ ist kostenfrei und wird auf der Homepage von NIH zur Verfügung gestellt.

Gold Standard

Für Körperzusammensetzungsanalysen ist SliceOmatic der Gold Standard und wurde bereits vielfach validiert (Gomez-Perez et al., 2020; Irving et al., 2007).

Vergleichende Beurteilung von SliceOmatic und ImageJ

Irving et al. verglichen die Unterschiede zwischen NIH ImageJ & SliceOmatic anhand von Abdominal CTs sowie CTs des Oberschenkels. Diese 2007 publizierte Studie war die erste Studie, die Übereinstimmung der beiden Softwares untersuchte. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Programme vergleichbare Resultate zeigen (Irving et al., 2007).

Sowohl SliceOmatic, als auch NIH ImageJ zeichnen sich durch eine exzellente Intra-rater und Inter-rater Variabilität aus (Gomez-Perez et al., 2020; Irving et al., 2007; Long et al., 2019a). Weitere Studien prüften die Vergleichbarkeit von mehreren Software Programmen, darunter NIH ImageJ und SliceOmatic, und zeigten eine exzellente Übereinstimmung der Programme (Barbalho et al., 2020; van Vugt et al., 2017).

Zwei Studien, die Messergebnisse der beiden Programme verglichen, fanden heraus, dass ImageJ höhere Werte als SliceOmatic lieferte (Dolan et al., 2020; Teigen et al., 2018). Die Messungen mit NIH ImageJ waren im Schnitt 1.53 cm² (95% CI, 0.59–2.47) höher als SliceOmatic (Teigen et al., 2018). Für die Sarkopeniedetektion ergaben sich daraus jedoch keine signifikanten Unterschiede (Teigen et al., 2018). Die ähnlichen Ergebnisse von Van Vugt et al. konnten keine statistische Signifikanz zwischen NIH ImageJ und SliceOmatic finden (0.3 cm² (95% CI, -0.1; 0.7)) (van Vugt et al., 2017). Der Mittelwert der SMI korrelierte signifikant zwischen NIH ImageJ und SliceOmatic ($r^2 = 0.927$, $P < 0.001$) (Dolan et al., 2020). Long et al. untersuchten die Vergleichbarkeit der beiden Programme anhand von Oberschenkelmuskelmasse, und konnten ebenfalls ähnliche Messergebnisse erzielen ($r^2 = 0.92–0.999$) (Long et al., 2019a).

In den Ergebnissen der Vorliegenden Arbeit liefert SliceOmatic im Mittel geringfügig höhere Werte als ImageJ. Insgesamt konnte jedoch eine exzellente Übereinstimmung der Ergebnisse beider Programme gezeigt werden (Cronbachs Alpha = 0,961, $r^2 = 0,998$, $P < 0.0001$).

Irving et al. konnten keinen systematischen Bias zwischen den beiden Programmen zeigen (Irving et al., 2007).

In der hier vorliegenden Auswertung lässt sich zwar ein minimaler systematischer Bias (-0,24) feststellen, der jedoch vernachlässigt werden kann.

2016 publizierte die Arbeitsgemeinschaft von Gomez-Perez et al. ein Tutorial für das Programm NIH ImageJ, um SMI Messungen anhand von CT Schnittbildern durchzuführen (Gomez-Perez et al., 2016). Das Ziel dieses Tutorials war es, eine detaillierte und systematische Anleitung für Kliniker zu erarbeiten, um somit den Zeitaufwand für die Auswertung zu minimieren. Im gleichen Jahr wurde ein ergänzendes Tutorial derselben Arbeitsgruppe publiziert, welches dem bisherigen Tutorial einen zusätzlichen Schritt hinzufügt, in welchem der LWK 3 aus der der Schnittfläche heraus segmentiert wird (Prado CMM, Heymsfield SB, 2016). Version 2.0 dieses Tutorials wurde 2020 veröffentlicht, mit der Zusammenfassung von Fehlerbehebung (Gomez-Perez et al., 2020). Die Notwendigkeit und klinische Relevanz des Korrigendums von Gomez-Perez et al., um eine präzise SMI Messung zu ermöglichen, wurde von Teigen et al. bestätigt (Teigen et al., 2018).

Makro

Diese Arbeit ist die erste, die ein Makro für die Segmentierung von LWK 3 CT Schnittbildern für NIH ImageJ verwendete. Lediglich ein Makro für semi-automatische Analysen von Oberschenkelmuskelmasse mit ImageJ wurde in einer Studie publiziert (Long et al., 2019a).

ImageJ/SliceOmatic

Mit beiden Software Programmen SliceOmatic und NIH ImageJ lassen sich vergleichbare Resultate erzielen (Irving et al., 2007; Long et al., 2019a).

Diese Arbeit konnte zeigen, dass für das hier untersuchte Kollektiv eine Computertomographische Auswertung mit den Software Programmen ImageJ und SliceOmatic vergleichbare Resultate zeigen.

Messmethoden Reliabilität

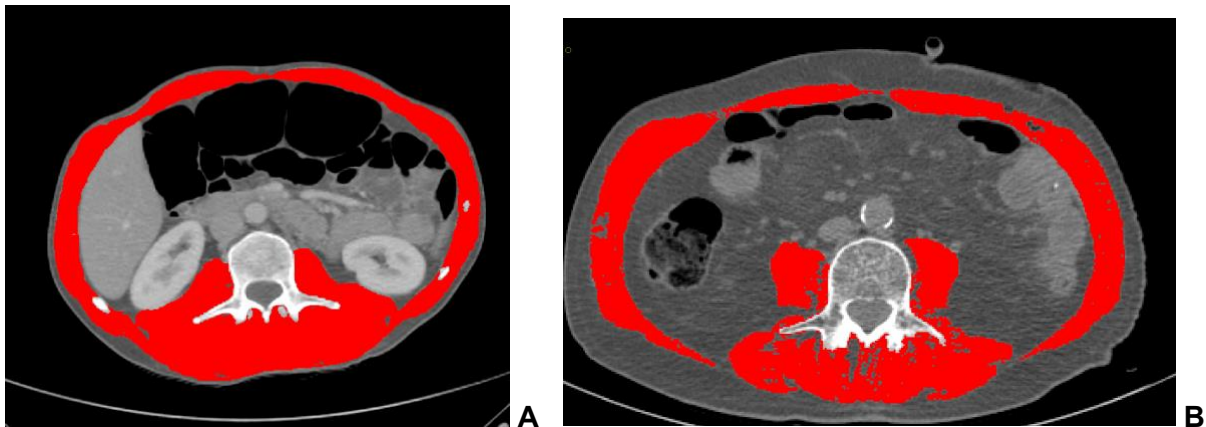
Die Messmethode mit dem Programm NIH ImageJ hat in dieser Arbeit eine sehr hohe Intra-rater-Reliabilität (99,8%). Die Intra-rater-Reliabilität wurde getestet, nachdem 201 CTs segmentiert wurden. Die Methode zur CT Segmentierung, die hier verwendet wurde, ist somit gut reproduzierbar. In anderen Studien wurden ähnliche Intra-rater Reliabilitäten erzielt: Teigen et al. berichteten für NIH ImageJ einen Wert von 1.000, sowie für SliceOmatic 0.985-0.999 (Teigen et al., 2018). Bei van Vugt et al. lagen die Werte für ImageJ zwischen 0.997-1.000 und für SliceOmatic zwischen 0.998-1.000 (van Vugt et al., 2017). Entgegen der in der Literatur verbreiteten Meinung ist es nicht erforderlich, dass die Auswertung von einem Facharzt für Radiologie durchgeführt wird, vorausgesetzt, die Segmentierung erfolgt nach einem einheitlichen sowie sorgfältigem Schema.

SMI vs. BMI, Sarkopenische Adipositas

Der BMI wurde lange Zeit für die Diagnose einer Mangelernährung genutzt. Ungewollter Gewichtsverlust und niedriger BMI sind oft erste Anzeichen einer Krebserkrankung. Somit kann eine Veränderung des BMI bei bestimmten PatientInnen Anhalt geben, eine Tumorsuche zu initiieren. Allerdings ist der BMI für die Muskelmassenevaluierung nicht besonders präzise, da beispielsweise übergewichtige Menschen mit hohem BMI gleichzeitig viel Muskelmasse haben können. Ein erhöhter BMI kann eine Mangelernährung verbergen.

Man beachte in Abbildung 12 die Ausprägung der autochthonen Rückenmuskulatur (kräftig in Patient A, atroph in Patient B). Hier wird deutlich, dass der BMI allein für die Detektion der Sarkopenie und Evaluierung einer Mangelernährung ungeeignet ist.

Abbildung 12 - Computertomographische Auswertung sliceOmatic



Computertomographische Auswertung mit sliceOmatic, Höhe LWK 3. Bilder (A) und (B) zeigen die Skelettmuskulatur (rot) von zwei Männern mit Karzinom des oberen GI-Trakts (Abbildung 12). Die dargestellten Patienten hatten beide einen BMI von 19 (kg/m²). Patient A, 46 Jahre alt, ist mit einem SMI von 47,67 cm²/m² nicht sarkopen. Patient B, 74 Jahre alt, ist definitionsgemäß mit einem SMI von 39,65 cm²/m² sarkopen.

Zum Zeitpunkt V1, vor neoadjuvander Radiochemotherapie waren 7,69% dieses PatientInnenkollektivs unterernährt (BMI <18,5 kg/m²). Laut S3 Leitlinie besteht bei einem BMI < 18,5 kg/m² ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko für chirurgische Komplikationen (Mönig et al., 2020).

Die Definition der Sarkopenischen Adipositas in der Literatur ist heterogen. Teilweise wird die Sarkopenie nicht anhand von CT, sondern mittels BIA und Phasenwinkel (Hopanci Biçakli et al., 2019) oder durch die Handgriff-Kraft (Farmer et al., 2019; Zhang et al., 2018) bestimmt. Einige Publikationen definierten sarkopenische Adipositas ab einem BMI von 25 (Hopanci Biçakli et al., 2019; Martin et al., 2013), während in anderen Publikationen (Farmer et al., 2019; Prado et al., 2008a) erst ab einem BMI von >30 von einer sarkopenischen Adipositas gesprochen wird.

32,3% der Patientinnen hatten einen BMI >25. Eine sarkopenische Adipositas, definiert nach Martin et al (Martin et al., 2013), lag bei 13,4% des hier ausgewerteten Kollektivs vor. sarkopenische Adipositas definiert ab einem BMI >30 führt zu einer Prävalenz von 3,07% im vorliegenden PatientInnenkollektiv.

Ein Sarkopenie-Screening anhand der präoperativen CT ist bei PatientInnen mit Tumoren des oberen GI-Trakts erstrebenswert. Es ermöglicht einen frühzeitig ergänzenden Ernährungssupport, der zur Erhöhung der Widerstandfähigkeit beiträgt. Die SMI-Evaluierung einer PatientIn ist deutlich aussagekräftiger als der BMI (Jochum et al., 2019; Nishigori et al., 2020). Adipöse PatientInnen können von einem CT-basierten Sarkopenie-Screening

profitieren, da ein erhöhter BMI auf den ersten Blick nicht auf eine Mangelernährung hinweist.

Anzahl der sarkopenen PatientInnen im Vergleich zu anderen PatientInnenkollektiven

Das Durchschnittsalter im untersuchten PatientInnenkollektiv lag bei 64,89 (46-83) Jahren. Der Altersdurchschnitt der PatientInnen in der Studie von Jochum et al. betrug 59,3 (36-82) Jahre, bei Wang et al. 65,14 Jahre, bei Mirkin et al. lag das Durchschnittsalter bei 64,5 Jahren (Jochum et al., 2019; Mirkin et al., 2017; Wang et al., 2016).

38 PatientInnen in diesem Kollektiv waren zum Zeitpunkt CT1 sarkopen (58,46%) (65 gesamt, 8 Frauen, 30 Männer). Aufgrund der unterschiedlichen Kriterien, die verwendet werden, um PatientInnen als sarkopen zu definieren, bleibt die Vergleichbarkeit der Anzahl der sarkopenen PatientInnen zwischen mehreren Studien begrenzt. Jedoch ist die Sarkopenieprävalenz dieses Kollektivs vergleichbar mit der von anderen Studien. Von 21 Studien, die PatientInnen mit Magenkarzinom untersuchten, waren zwischen 7% - 70% der PatientInnen sarkopen (Kamarajah et al., 2019). 19% der PatientInnen, die von Mirkin et al. untersucht wurden, waren sarkopen, 12,5% bei Wang et al (Mirkin et al., 2017; Wang et al., 2016). Von 61 PatientInnen, die von Panje et al. analysiert wurden, waren 29,5% sarkopen (Panje et al., 2019). Die Prävalenz von Sarkopenie im PatientInnenkollektiv von Dolan et al. lag bei 46% (Dolan et al., 2020), in dem von Jochum et al. bei 51,1%. (Jochum et al., 2019), die Prävalenz im vorliegenden PatientInnenkollektiv von Tamandl et al. hingegen bei 65%(Tamandl et al., 2016).

Die Sarkopenie Prävalenz bei PatientInnen mit Ösophagustumoren, für deren Analyse Prado's (Prado et al., 2008b) CT-basierte Definition verwendet wurde, lag bei 38% (16-56%) (Boshier et al., 2018).

PatientInnen mit einem Ösophaguskarzinom sind in besonderem Maße für Sarkopenie prädisponiert. Eine 2022 durchgeführte systematische Literatursuche, die Sarkopenie bei PatientInnen mit Ösophaguskarzinom untersuchte ergab, dass 48,1% präoperativ sarkopen waren (Schröder and Bruns, 2022). Die Sarkopenie-Prävalenz bei PatientInnen mit Magenkarzinom liegt hingegen bei 35,7% (22,9 - 42,9) und ist damit deutlich niedriger als die Prävalenz bei PatientInnen mit Ösophagustumoren (McGovern et al., 2021).

Der Durchschnitts-SMI im PatientInnenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit lag bei 46,44 cm^2/m^2 (27,35-64,43). Dieser ist vergleichbar mit dem SMI-Durchschnitt von Tamandl et al. 49,0 cm^2/m^2 (41,9-54,6) (Tamandl et al. 2016). Tamandl et al. untersuchten anhand von

präoperativen CTs, Sarkopenie in PatientInnen mit Ösophaguskarzinom oder Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs.

Unter den in dieser Arbeit untersuchten sarkopenen PatientInnen, lag der SMI (CT1) im Durchschnitt bei $41,90 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (27,35-51,57). Der Durchschnitts-SMI (CT1) bei den nicht-sarkopenen PatientInnen betrug $52,81 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (38,87-64,43). Vergleicht man diese mit den SMI Werten von Tamandl et al. (sarkopene PatientInnen: $46,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (39,3-50,9), nicht sarkopene PatientInnen: $57,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (47,7-59,9)), so waren die SMI Werte in allen Gruppen, dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv deutlich niedriger. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die PatientInnen dieses Kollektivs mit einem weiter fortgeschrittenen lokalen Tumorstadium diagnostiziert waren. Die Anzahl der PatientInnen mit T3 Stadium im untersuchten Kollektiv war mit 64% höher im Vergleich zu Tamandl et al. (48% im T3 Stadium).

Outcome der Tumorerkrankung

Das untersuchte PatientInnenkollektiv zeigt eindrücklich die Korrelation zwischen der Sarkopenie und

- Mortalität, vergleiche (vgl.) Kaplan-Maier Kurve Abbildung 10
- Morbidität bzw. postoperative Komplikationen, vgl. Streudiagramm mit Regressionsgerade Abbildung 11

Daten aus der Literatur bestätigen den Einfluss der Sarkopenie auf die Mortalität bei malignen Tumoren des GI-Trakts (Sato et al., 2018; Wang et al., 2020). Sato et al. zeigten 2018 mit ihren Studienergebnissen, dass sarkopene PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, eine schlechtere Überlebensprognose im Vergleich zu nicht sarkopenen PatientInnen haben mit einer 3-Jahres Überlebensrate 36,95% bei sarkopenen PatientInnen, gegenüber 63,9% bei nicht sarkopenen PatientInnen (Sato et al., 2018).

In einer 2022 publizierten systematischen Metaanalyse zeigten Xu et al., dass bei PatientInnen mit GI-Trakt Tumoren nach neoadjuvanter Therapie die Skelettmuskelmasse präoperativ signifikant vermindert war und ein Zusammenhang zwischen Skelettmuskelmasse und Gesamtüberleben bestand (Xu et al., 2022).

Die Metaanalyse von Boshier et al. ergab, dass Sarkopenie bei PatientInnen mit Ösophaguskarzinom mit einer geringeren Gesamtüberlebensrate assoziiert war (HR 1.70, 95% CI 1.33–2.17, $P < 0.0001$) (Boshier et al., 2018).

Miyata et al. untersuchten PatientInnen mit Ösophagus Karzinom Sarkopenie vor und nach neoadjuvanter Therapie. PatientInnen, die an schwerwiegenden Komplikationen, wie der febrilen Neutropenie, während neoadjuvanter Chemotherapie erkrankten, zeigten einen signifikanten Muskelmassenverlust (Miyata et al., 2017).

Die Verbesserung des Ernährungszustandes und eine Hebung des SMI können sowohl die Lebenserwartung bei PatientInnen mit kolorektalem Karzinom, als auch die Prognose nach postoperativer adjuvanter Chemotherapie verbessern (Wang et al., 2020).

Das Ösophaguskarzinom weist eine besonders ausgeprägte Assoziation zu Mangelernährung auf. Zum Teil ist dies aus zugrunde liegenden metabolischen Veränderungen erklärlich, die allen malignen Tumoren gemein ist. Zudem beeinträchtigen tumorbedingte Obstruktionen, die Radiochemotherapie und chirurgische Eingriffe die Nahrungspassage und verstärken damit das Risiko einer Mangelernährung (Boshier et al., 2018).

Halliday et al. untersuchten den Effekt von „Prähabilitation“ auf PatientInnen mit Ösophaguskarzinom. Prähabilitation ist eine peri-operative Strategie, die mit Muskeltraining, Ernährungs- und psychologischen Interventionen darauf abzielt, PatientInnen für chirurgische Eingriffe präoperativ zu stärken. Die Ergebnisse zeigen, dass sich Prähabilitation positiv auf die Skelettmuskelmasse auswirkt. Die Prävalenz von Sarkopenie war geringer, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die an keiner Prähabilitation teilnahm. Der SMI der Kontrollgruppe war signifikant geringer, als bei PatientInnen die eine Prähabilitation erhielten. Der SMI unterschied sich um $2.2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 95% CI $-4.3-0.1$, $p=0.038$ (Halliday et al., 2023).

Die antineoplastische Therapie sollte demzufolge mit einem ernährungsmedizinischen Ansatz zur Sarkopenie-Prävention und -Minimierung kombiniert werden.

Die Identifikation von RisikopatientInnen kann mit verschiedenen klinischen Methoden erfolgen, wie in Abschnitt 1.5 der Einleitung dargelegt. Hinsichtlich Praktikabilität im klinischen Alltag und Verlässlichkeit bestehen jedoch Einschränkungen: so sind die Messung der Griffkraft und die Bewertung der Ganggeschwindigkeit zwar im geriatrischen Klinikalltag weit verbreitet, bieten jedoch keine ausreichende Präzision für die Diagnose einer Sarkopenie bei onkologischen PatientInnen. Zudem sind diese Methoden mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden. Auch die Diagnostik mittels BIA ist nur eingeschränkt geeignet, da zum einen die Ergebnisse stark von Faktoren wie dem Hydratationsstatus beeinflusst werden. Zum anderen ist die Verfügbarkeit begrenzt. Bezüglich der Einschränkungen des BMI wird auf das obenstehende Kapitel SMI vs. BMI in dieser

Diskussion sowie Abbildung 12 verwiesen. Dedizierte bildgestützte Verfahren wie DXA weisen ebenfalls Einschränkungen auf. Ihre Aussagekraft ist insbesondere bei der Evaluation von Sarkopenie bei onkologischen PatientInnen begrenzt. Zusammenfassend erweisen sich diese Methoden als nur bedingt geeignet für eine präzise und zuverlässige sarkopeniespezifische Diagnostik.

Die SMI-Ermittlung anhand der diagnostischen CT hingegen ist eine Methode, die für PatientInnen keine zusätzliche Belastung darstellt und lediglich auf einer zusätzlichen Auswerteroutine basiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei EDV-Lösungen evaluiert. Hinsichtlich der aufzuwendenden Kosten sowie des Aufwandes im Klinikalltag hat sich insbesondere ImageJ nach einer in-house Makro-Optimierung bewährt. Der Auswerteaufwand liegt je nach Erfahrung bei ca. 10 Minuten und ist damit in die klinische Routine gut integrierbar.

Ausblick

Mittlerweile gibt es Programme, die eine automatisierte Segmentierung von CT Bildern mithilfe von Deep learning ermöglichen. Deep learning ist eine datengetriebene analytische Methode, welche automatisch Merkmale aus Bildmarkierung erlernt. Die Forschung zu Programmen wie ABACS-SliceOmatic (TomoVision, Voronoi Health Analytics, Montreal, QC, Canada), ein erweitertes Modul für SliceOmatic und AutoMATICA (Paris et al., 2020), eine open-source Software, hat zwar Fortschritte erzielt, jedoch fehlen umfassenden Studien, die diese automatisierten Programme ausreichend validieren (Charrière et al., 2023). Das Programm AutoMATICA ist derzeit nicht in der Lage, CT-Bilder mit geringerer Qualität auszuwerten. Zudem bleibt eine manuelle Auswahl der LWK 3-Ebene weiterhin erforderlich (Querido et al., 2024).

Bis zur Validierung einer automatisierten CT-basierte SMI-Bestimmung, bleibt die manuelle Bildauswertung und Erfahrung im Umgang mit Segmentierungs-Tools bis auf Weiteres unverzichtbar (De Heer et al., 2023; Gomez-Perez et al., 2022; Vogele et al., 2023).

6 Zusammenfassung

Magen-, AEG-Karzinome sowie Ösophaguskarzinome zählen weltweit zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Trotz Optimierung der Lokal- und Systemtherapie haben diese Erkrankungen weiterhin eine hohe Morbidität und Mortalität zur Folge. Bei den Betroffenen geht Sarkopenie mit einer Verschlechterung der Prognose einher. Die Ernährungsmedizin ist bemüht, diesen negativen Einflussfaktor durch geeignete Strategien auszugleichen.

Die klinischen Parameter zur Sarkopeniebestimmung weisen eine begrenzte Spezifität und Sensivität auf und sind teilweise schwer in die klinische Routine zu integrieren.

Aus der Computertomographie des Abdomens kann Sarkopenie und ggf. ihr Ausmaß festgestellt werden.

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, anhand von PatientInnen mit fortgeschrittenem oberem GI-Trakt Karzinomen eine Sarkopenie-Bestimmung anhand von SMI-Parametern durchzuführen und im Rahmen der Auswertung zwei Softwares (SliceOmatic und ImageJ) zu vergleichen.

Hierfür wurden zu 4 unterschiedlichen Zeitpunkten CTs von 65 PatientInnen analysiert. Insgesamt wurden 201 Einzelschicht-CTs auf der Höhe des LWK 3 mit dem Programm ImageJ, sowie 65 CTs mit der Software SliceOmatic segmentiert. Hierbei wurde die Messmethoden-Reliabilität untersucht.

57,14% der Frauen sowie 58,82% der Männer waren hierbei sarkopen. Sarkopenie ging mit einer schlechteren Prognose einher. SliceOmatic und ImageJ liefern vergleichbare Ergebnisse (Korrelationskoeffizient $r = 0,998$).

Die CT-basierte Muskelquantifizierung zur Sarkopenie Analyse ist Klinik-Alltagstauglich und sollte bei PatientInnen mit oberem GI-Trakt Karzinomen zur Routine von Staging-CTs gehören, um bereits bei Erstdiagnose oder präoperativ Sarkopenie zu diagnostizieren und ggf. frühzeitig ernährungsmedizinisch zu intervenieren.

7 Literaturverzeichnis

- Allum, W., Lordick, F., Alsina, M., Andritsch, E., Ba-Ssalamah, A., Beishon, M., Braga, M., Caballero, C., Carneiro, F., Cassinello, F., Dekker, J.W., Delgado-Bolton, R., Haustermans, K., Henning, G., Hutter, B., Lövey, J., Netíková, I.Š., Obermannová, R., Oberst, S., Rostoft, S., Saarto, T., Seufferlein, T., Sheth, S., Wynter-Blyth, V., Costa, A., Naredi, P., 2018. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 122, 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.019>
- Amini, B., Boyle, S.P., Boutin, R.D., Lenchik, L., 2019. Approaches to assessment of muscle mass and myosteotosis on computed tomography: A systematic review. *J. Gerontol. - Ser. Biol. Sci. Med. Sci.* 74, 1671–1678. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz034>
- Anker, S.D., Morley, J.E., Von Haehling, S., 2016. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 7, 512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
- Antunes, A.C., Araújo, D.A., Veríssimo, M.T., Amaral, T.F., 2017. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr. Diet.* 74, 46–50. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12287>
- Arnold, M., Ferlay, J., Van Berge Henegouwen, M.I., Soerjomataram, I., 2020. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 69, 1564–1571. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321600>
- Baracos, V.E., 2017. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 8, 527–528. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12221>
- Barbalho, E.R., da Rocha, I.M.G., de Medeiros, G.O.C., Friedman, R., Fayh, A.P.T., 2020. Agreement between software programmes of body composition analyses on abdominal computed tomography scans of obese adults. *Arch. Endocrinol. Metab.* 64. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000174>
- Bauer, J., Morley, J.E., Schols, A.M.W.J., Ferrucci, L., Cruz-Jentoft, A.J., Dent, E., Baracos, V.E., Crawford, J.A., Doehner, W., Heymsfield, S.B., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lainscak, M., Landi, F., Laviano, A., Mancuso, M., Muscaritoli, M., Prado, C.M., Strasser, F., Haehling, S., Coats, A.J.S., Anker, S.D., 2019. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 10, 956–961. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12483>
- Baumgartner, R.N., 2000. Body Composition in Healthy Aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 904, 437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>
- Bhasin, S., Travison, T.G., Manini, T.M., Patel, S., Pencina, K.M., Fielding, R.A., Magaziner, J.M., Newman, A.B., Kiel, D.P., Cooper, C., Guralnik, J.M., Cauley, J.A., Arai, H., Clark, B.C., Landi, F., Schaap, L.A., Pereira, S.L., Rooks, D., Woo, J., Woodhouse, L.J., Binder, E., Brown, T., Shardell, M., Xue, Q., D'Agostino, R.B., Orwig, D., Gorsicki, G., Correa-De-Araujo, R., Cawthon, P.M., 2020. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J. Am. Geriatr. Soc.* 68, 1410–1418. <https://doi.org/10.1111/jgs.16372>

- Boshier, P.R., Heneghan, R., Markar, S.R., Baracos, V.E., Low, D.E., 2018. Assessment of body composition and sarcopenia in patients with esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus* 31. <https://doi.org/10.1093/dote/doy047>
- Boutin, R.D., Houston, D.K., Chaudhari, A.S., Willis, M.H., Fausett, C.L., Lenchik, L., 2022. Imaging of Sarcopenia. *Radiol. Clin. North Am.* 60, 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.03.001>
- Boutin, R.D., Kaptuch, J.M., Bateni, C.P., Chalfant, J.S., Yao, L., 2016. Influence of IV contrast administration on ct measures of muscle and bone attenuation: Implications for sarcopenia and osteoporosis evaluation. *Am. J. Roentgenol.* 207, 1046–1054. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16387>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Buettner, S., Wagner, D., Kim, Y., Margonis, G.A., Makary, M.A., Wilson, A., Sasaki, K., Amini, N., Gani, F., Pawlik, T.M., 2016. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J. Am. Coll. Surg.* 222, 397–407e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.020>
- Casamayor, M., Morlock, R., Maeda, H., Anjani, J., 2018. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. *ecancermedicalscience* 12. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.883>
- Cesari, M., Fielding, R.A., Pahor, M., Goodpaster, B., Hellerstein, M., van Kan, Gabor A., Anker, S.D., Rutkove, S., Vrijbloed, J.W., Isaac, M., Rolland, Y., M'Rini, C., Aubertin-Leheudre, Mylène, Cedarbaum, J.M., Zamboni, M., Sieber, Cornell C., Laurent, D., Evans, W.J., Roubenoff, Ronenn, Morley, J.E., Vellas, B., van Kan, Gabor Abellan, Andrieu, S., Anthony, P., Asbrand, C., Aubertin-Leheudre, Mylne, Barbart-Artigas, S., Benichou, O., Bonhomme, C., Borensztein, P., Breuillé, D., Henriquez, S.C., Cedarbaum, J.M., Cesari, M., Chatelain, P., Chumlea, W.C., Clark, R.V., de Meynard, C., Evans, W.J., Fanjiang, G., Ferrucci, L., Fielding, R.A., Garnier, P., Gillette-Guyonnet, S., Goodpaster, B., Gros, M.F., Gutierrez Robledo, L.M.F., Hellerstein, M., Krohn, K., Isaac, M., Laurent, D., Luo, M., Matheix-Fortunet, H., Mohede, I., M'Rini, C., Navarro, R., Oesch, B., Ommerborn, R., Pahor, M., Ritz, P., Rolland, Y., Rooks, D., Roubenoff, Ronnen, Roughead, F., Rutkove, S., Sieber, Cornel C., Storrs-Malibat, M., Studenski, S., Tsouderos, Y., Vellas, B., Verlaan, S., von Haehling, S., Vrijbloed, J.W., Wijers, S., Zamboni, M., 2012. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 181–190. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0078-2>
- Charrière, K., Boulouard, Q., Artemova, S., Vilotitch, A., Ferretti, G.R., Bosson, J., Moreau-Gaudry, A., Giai, J., Fontaine, E., Bétry, C., 2023. A comparative study of two automated solutions for cross-sectional skeletal muscle measurement from abdominal computed tomography images. *Med. Phys.* mp.16261. <https://doi.org/10.1002/mp.16261>
- Chen, L.-K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T.-W., Chou, M.-Y., Iijima, K., Jang, H.C., Kang, L., Kim, M., Kim, S., Kojima, T., Kuzuya, M., Lee, J.S.W., Lee, S.Y., Lee, W.-J., Lee, Y., Liang, C.-K., Lim, J.-Y., Lim, W.S., Peng, L.-N., Sugimoto, K., Tanaka, T., Won, C.W., Yamada, M., Zhang, T., Akishita, M., Arai, H., 2020. Asian Working

- Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 21, 300-307.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
- Chiapponi, C., Berlth, F., Plum, P.S., Betzler, C., Stippel, D.L., Popp, F., Bruns, C.J., 2017. Oligometastatic Disease in Upper Gastrointestinal Cancer - How to Proceed. *Visc. Med.* 33, 31–34. <https://doi.org/10.1159/000455683>
- Choi, K.M., 2016. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J. Intern. Med.* 31, 1054–1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- Clavien, P.A., Barkun, J., De Oliveira, M.L., Vauthey, J.N., Dindo, D., Schulick, R.D., De Santibañes, E., Pekolj, J., Slankamenac, K., Bassi, C., Graf, R., Vonlanthen, R., Padbury, R., Cameron, J.L., Makuuchi, M., 2009. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann. Surg.* 250, 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Coleman, H.G., Xie, S.-H., Lagergren, J., 2018. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 154, 390–405. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.046>
- Correa, P., 2013. Gastric Cancer. Overview. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 42, 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
- Cruz-Jentoft, A.J., Baeyens, J.P., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F.C., Michel, J.-P., Rolland, Y., Schneider, S.M., Topinkova, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39, 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A.A., Schneider, S.M., Sieber, C.C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J.P., Cesari, M., Cherubini, A., Kanis, J., Maggio, M., Martin, F., Michel, J.P., Pitkala, K., Reginster, J.Y., Rizzoli, R., Sánchez-Rodríguez, D., Schols, J., 2019. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48, 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Daly, L.E., Prado, C.M., Ryan, A.M., 2018. 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. *Proc. Nutr. Soc.* 77, 135–151. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000046>
- Das BIA-Kompendium 3. Ausgabe, 3rd ed, 2005. . Data Input GmbH, Darmstadt.
- De Heer, G., Erley, J., Kemper, M., Ogica, A., Weber, T., Molwitz, I., 2023. Routinecomputertomographie zur Analyse der Körperzusammensetzung – Erfahrungen bei Intensivpatient:innen. *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin* 118, 99–106. <https://doi.org/10.1007/s00063-022-00985-7>
- den Hoed, C.M., Kuipers, E.J., 2016. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 18, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0506-0>

- Dennis, R.A., Long, D.E., Landes, R.D., Padala, K.P., Padala, P.R., Garner, K.K., Wise, J.N., Peterson, C.A., Sullivan, D.H., 2018. Tutorial for using SliceOmatic to calculate thigh area and composition from computed tomography images from older adults. *PLoS ONE* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204529>
- Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.-A., 2004. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 240, 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
- Dolan, R.D., Tien, Y., Horgan, P.G., Edwards, C.A., McMillan, D.C., 2020. The relationship between computed tomography-derived body composition and survival in colorectal cancer: the effect of image software. *JCSM Rapid Commun.* 3, 81–90. <https://doi.org/10.1002/rco2.15>
- Donini, L.M., Busetto, L., Bischoff, S.C., Cederholm, T., Ballesteros-Pomar, M.D., Batsis, J.A., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cruz-Jentoft, A.J., Dicker, D., Frara, S., Frühbeck, G., Genton, L., Gepner, Y., Giustina, A., Gonzalez, M.C., Han, H.-S., Heymsfield, S.B., Higashiguchi, T., Laviano, A., Lenzi, A., Nyulasi, I., Parrinello, E., Poggiogalle, E., Prado, C.M., Salvador, J., Rolland, Y., Santini, F., Serlie, M.J., Shi, H., Sieber, C.C., Siervo, M., Vettor, R., Villareal, D.T., Volkert, D., Yu, J., Zamboni, M., Barazzoni, R., 2022. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes. Facts* 15, 321–335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
- Edgren, G., Adami, H.-O., Weiderpass, E., Nyrén, O., 2013. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut* 62, 1406–1414. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302412>
- Ellegård, L.H., Åhlén, M., Körner, U., Lundholm, K.G., Plank, L.D., Bosaeus, I.G., 2009. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63, 794–801. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.35>
- Engelke, K., Museyko, O., Wang, L., Laredo, J.D., 2018. Quantitative analysis of skeletal muscle by computed tomography imaging—State of the art. *J. Orthop. Transl.* 15, 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.10.004>
- Etemadi, A., Safiri, S., Sepanlou, S.G., Ikuta, K., Bisignano, C., Shakeri, R., Amani, M., Fitzmaurice, C., Nixon, M.R., Abbasi, N., Abolhassani, H., Advani, S.M., Afarideh, M., Akinyemiju, T., Alam, T., Alikhani, M., Alipour, V., Allen, C.A., Almasi-Hashiani, A., Arabloo, J., Assadi, R., Atique, S., Awasthi, A., Bakhtiari, A., Behzadifar, M., Berhe, K., Bhala, N., Bijani, A., Bin Sayeed, M.S., Bjørge, T., Borzì, A.M., Braithwaite, D., Brenner, H., Carreras, G., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C.A., Castro, F., Chu, D.T., Costa, V.M., Daryani, A., Davitoliu, D.V., Demoz, G.T., Demis, A.B., Denova-Gutiérrez, E., Dey, S., Nasab, M.D., Djalalinia, S., Emamian, M.H., Farahmand, M., Fernandes, J.C., Fischer, F., Foroutan, M., Gad, M.M., Gallus, S., Gebremeskel, G.G., Gedefew, G.A., Ghaseni-Kebria, F., Gorini, G., Hafezi-Nejad, N., Haj-Mirzaian, A., Haro, J.M., Harvey, J.D., Hasanzadeh, A., Hashemian, M., Hassen, H.Y., Hay, S.I., Hidru, H.D., Hostiuc, M., Househ, M., Ilesanmi, O.S., Ilic, M.D., Innos, K., Islami, F., James, S.L., Jenabi, E., Kalhor, R., Kamangar, F., Kasaeian, A., Kengne, A.P., Khader, Y.S., Khalilov, R., Khan, E.A., Khan, G., Khayamzadeh, M., Khazaei-Pool, M., Khazaei, S., Khoja, A.T., Shadmani, F.K., Kim, Y.J., Kocarnik, J.M., Komaki, H., Koyanagi, A., Kumar, V., Vecchia, C.L., Lopez, A.D., Lunevicius, R., Manafi, N., Manda, A.L., Geta, B., Meheretu, H., Mengistu, G., Miazgowski, B., Mir, S.M., Mohammad, K.A., Mezerji, N.M.G., Mohammadian, M., Mohammadian-Hafshejani, A., Mohammadpourhodki, R., Mohammed, S., Mohebi, F., Mokdad, A.H., Monasta, L., Moosazadeh, M., Moossavi, M., Moradi, G., Moradpour, F., Moradzadeh, R.,

- Velasquez, I.M., Mosapour, A., Naderi, M., Naik, G., Najafi, F., Nahvijou, A., Negoj, I., Nikbakhsh, R., Nojomi, M., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Oren, E., Parsian, H., Piccinelli, C., Pourshams, A., Poustchi, H., Rabiee, N., Radfar, A., Rafiei, A., Rahimi, M., Rahmati, M., Renzaho, A.M.N., Rezaei, N., Ribeiro, A.I., Roshandel, G., Saad, A.M., Saadatagah, S., Salimzadeh, H., Samy, A.M., Sanabria, J., Milicevic, M.M.S., Sarveazad, A., Sawhney, M., Shaahmadi, F., Sekerija, M., Shaikh, M.A., Bmedsc, A.S., Siddappa Malleshappa, S.K., Singh, J.A., Smarandache, C.G., Soofi, M., Tabuchi, T., Tadesse, D.B.B., Tapak, L., Tesfay, B.E., Traini, E., Tran, B., Tran, K.B., Vacante, M., Vahedian-Azimi, A., Veisani, Y., Vosoughi, K., Vujcic, I.S., Westerman, R., Wondmieneh, A.B., Xu, R., Yaya, S., Yazdi-Feyzabadi, V., Yousefi, Z., Yousefi, B., Moghadam, T.Z., Zaki, L., Zamani, M., Zamanian, M., Zandian, H., Zarghi, A., Zhang, Z.J., Naghavi, M., Malekzadeh, R., Sajadi, P., 2020. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5, 42–54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)
- Eyck, B.M., Van Lanschot, J.J.B., Hulshof, M.C.C.M., Van Der Wilk, B.J., Shapiro, J., Van Hagen, P., Van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P.L., Van Laarhoven, H.W.M., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Hospers, G.A.P., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J.B., Busch, O.R., Creemers, G.-J.M., Punt, C.J.A., Plukker, J.Th.M., Verheul, H.M.W., Spillenaar Bilgen, E.J., Van Der Sangen, M.J.C., Rozema, T., Ten Kate, F.J.W., Beukema, J.C., Piet, A.H.M., Van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., Steyerberg, E.W., Van Der Gaast, A., for the CROSS Study Group, 2021. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J. Clin. Oncol.* 39, 1995–2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>
- Farmer, R.E., Mathur, R., Schmidt, A.F., Bhaskaran, K., Fatemifar, G., Eastwood, S.V., Finan, C., Denaxas, S., Smeeth, L., Chaturvedi, N., 2019. Associations Between Measures of Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Cohort Study and Mendelian Randomization Analysis Using the UK Biobank. *J. Am. Heart Assoc.* 8, e011638. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011638>
- Faron, A., Luetkens, J.A., Schmeel, F.C., Kuetting, D.L.R., Thomas, D., Sprinkart, A.M., 2019. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom. Radiol.* 44, 1907–1916. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01912-9>
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S.D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R.L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., Baracos, V.E., 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 12, 489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Fielding, R.A., Vellas, B., Evans, W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., De Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., Rolland, Y., Rooks, D., Sieber, C., Souhami, E., Verlaan, S., Zamboni, M., 2011. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 12, 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>

- Fuchs, G., Chretien, Y.R., Mario, J., Do, S., Eikermann, M., Liu, B., Yang, K., Fintelmann, F.J., 2018. Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis. *Eur. Radiol.* 28, 2455–2463. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5191-3>
- Gomez-Perez, S., McKeever, L., Sheean, P., 2020. Tutorial: A Step-by-Step Guide (Version 2.0) for Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed-Tomography Image Using the National Institutes of Health ImageJ. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 44, 419–424. <https://doi.org/10.1002/jpen.1721>
- Gomez-Perez, S.L., Haus, J.M., Sheean, P., Patel, B., Mar, W., Chaudhry, V., McKeever, L., Braunschweig, C., 2016. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional computed tomography image: A step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 40, 308–318. <https://doi.org/10.1177/0148607115604149>
- Gomez-Perez, S.L., Zhang, Y., Byrne, C., Wakefield, C., Geesey, T., Sclamberg, J., Peterson, S., 2022. Concordance of Computed Tomography Regional Body Composition Analysis Using a Fully Automated Open-Source Neural Network versus a Reference Semi-Automated Program with Manual Correction. *Sensors* 22, 3357. <https://doi.org/10.3390/s22093357>
- Graf, D., Häussinger, D., 2019. Aktuelle Standards und Ausblicke in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 144, 1023–1028. <https://doi.org/10.1055/a-0597-7575>
- Grillo, F., Mastracci, L., Saragoni, L., Vanoli, A., Limarzi, F., Gullo, I., Ferro, J., Paudice, M., Parente, P., Fassan, M., 2020. Neoplastic and pre-neoplastic lesions of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: *Pathol. - J. Ital. Soc. Anat. Pathol. Diagn. Cytopathol.* 112, 138–152. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-164>
- Grimminger, P.P., Fuchs, H.F., 2017. Minimal-invasive und robotisch assistierte Operationstechniken in der onkologischen Magen- und Ösophaguschirurgie. *Chirurg* 88, 1017–1023. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0522-0>
- Halliday, L.J., Boshier, P.R., Doganay, E., Wynter-Blyth, V., Buckley, J.P., Moorthy, K., 2023. The effects of prehabilitation on body composition in patients undergoing multimodal therapy for esophageal cancer. *Dis. Esophagus* 36, doac046. <https://doi.org/10.1093/dote/doac046>
- Hanaoka, M., Yasuno, M., Ishiguro, M., Yamauchi, S., Kikuchi, A., Tokura, M., Ishikawa, T., Nakatani, E., Uetake, H., 2017. Morphologic change of the psoas muscle as a surrogate marker of sarcopenia and predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* 32, 847–856. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2773-0>
- Hellman, S., Weichselbaum, R.R., 1995. Oligometastases. *J. Clin. Oncol.*
- Hoepfner, J., Plum, P.S., Buhr, H., Gockel, I., Lorenz, D., Ghadimi, M., Bruns, C., Qualitätskommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, 2021. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms – Qualitätsindikatoren für Diagnostik und Therapie. *Chir.* 92, 350–360. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01267-8>

- Hopanci Biçaklı, D., Çehreli, R., Özveren, A., Meseri, R., Uslu, R., Uyar, M., Karabulut, B., Akçiçek, F., 2019. Evaluation of sarcopenia, sarcopenic obesity, and phase angle in geriatric gastrointestinal cancer patients: Before and after chemotherapy. *Turk. J. Med. Sci.* 49, 583–588. <https://doi.org/10.3906/sag-1808-114>
- Hounsfield, G.N., 1980. *Computed Medical Imaging*. Science 210, 22–28. <https://doi.org/10.1126/science.6997993>
- Irving, B.A., Weltman, J.Y., Brock, D.W., Davis, C.K., Gaesser, G.A., Weltman, A., Irving, A., WELTMAN NIH ImageJ and, A., 2007. NIH ImageJ and Slice-O-Matic Computed Tomography Imaging Software to Quantify Soft Tissue.
- Irwin H Rosenberg, 1997. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. *Am. Soc. Nutr. Sci.*
- J. R. Siewert, H. J. Stein, 1996. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis. Esophagus*. <https://doi.org/10.1093/dote/9.3.173>
- Jochum, S.B., Kistner, M., Wood, E.H., Hoscheit, M., Nowak, L., Poirier, J., Eberhardt, J.M., Saclarides, T.J., Hayden, D.M., 2019. Is sarcopenia a better predictor of complications than body mass index? Sarcopenia and surgical outcomes in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis.* 21, 1372–1378. <https://doi.org/10.1111/codi.14751>
- Kamarajah, S.K., Bundred, J., Tan, B.H.L., 2019. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 22, 10–22. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0882-2>
- Khristenko, E., Sinitsyn, V., Rieden, T., Girod, P., Kauczor, H.-U., Mayer, P., Klauss, M., Lyadov, V., 2024. CT-based screening of sarcopenia and its role in cachexia syndrome in pancreatic cancer. *PLOS ONE* 19, e0291185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291185>
- Kim, D.W., Ha, J., Ko, Y., Kim, K.W., Park, T., Lee, J., You, M.-W., Yoon, K.-H., Park, J.Y., Kee, Y.J., Kim, H.-K., 2021. Reliability of Skeletal Muscle Area Measurement on CT with Different Parameters: A Phantom Study. *Korean J. Radiol.* 22, 624. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0914>
- Koch, C., Reitz, C., Schreckenbach, T., Eichler, K., Filmann, N., Al-Batran, S.E., Götze, T., Zeuzem, S., Bechstein, W.O., Kraus, T., Bojunga, J., Düx, M., Trojan, J., Blumenstein, I., 2019. Sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *PLoS ONE* 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223613>
- Konin, G.P., Walz, D.M., 2010. Lumbosacral Transitional Vertebrae: Classification, Imaging Findings, and Clinical Relevance. *Am. J. Neuroradiol.* 31, 1778–1786. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2036>
- Kudou, K., Saeki, H., Nakashima, Y., Edahiro, K., Korehisa, S., Taniguchi, D., Tsutsumi, R., Nishimura, S., Nakaji, Y., Akiyama, S., Tajiri, H., Nakanishi, R., Kurashige, J., Sugiyama, M., Oki, E., Maehara, Y., 2017. Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Esophagogastric Junction Cancer or Upper Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 24, 1804–1810. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5811-9>

- Langer, T., 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus.
- Laviano, A., Gori, C., Rianda, S., 2014. Sarcopenia and nutrition, in: *Advances in Food and Nutrition Research*. Academic Press Inc., pp. 101–136. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800270-4.00003-1>
- Lee, K., Shin, Y., Huh, J., Sung, Y.S., Lee, I.S., Yoon, K.H., Kim, K.W., 2019. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J. Radiol.* 20, 205–217. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0479>
- Lemieux, S., Lesage, M., Bergeron, J., Prud'Homme, D., Després, J.-P., 1999. Comparison of two techniques for measurement of visceral adipose tissue cross-sectional areas by computed tomography. *Am. J. Hum. Biol.* 11, 61–68. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6300\(1999\)11:1<61::AID-AJHB6>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6300(1999)11:1<61::AID-AJHB6>3.0.CO;2-3)
- Li, Q., An, T., Wu, J., Lu, W., Wang, Y., Li, J., Yang, L., Chen, Y., Lin, L., Yang, Z., 2023. The impact of sarcopenia on the outcome of patients with left-sided colon and rectal cancer after curative surgery. *BMC Cancer* 23, 640. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11073-0>
- Li, S., Xie, K., Xiao, X., Xu, P., Tang, M., Li, D., 2024. Correlation between sarcopenia and esophageal cancer: a narrative review. *World J. Surg. Oncol.* 22, 27. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03304-w>
- Long, D.E., Villasante Tezanos, A.G., Wise, J.N., Kern, P.A., Bamman, M.M., Peterson, C.A., Dennis, R.A., 2019a. A guide for using NIH Image J for single slice cross-sectional area and composition analysis of the thigh from computed tomography. *PLoS ONE* 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211629>
- Long, D.E., Villasante Tezanos, A.G., Wise, J.N., Kern, P.A., Bamman, M.M., Peterson, C.A., Dennis, R.A., 2019b. A guide for using NIH Image J for single slice cross-sectional area and composition analysis of the thigh from computed tomography. *PLoS ONE* 14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211629>
- Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., Smyth, E.C., 2022. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 33, 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- Luo, H., Xu, G., Li, C., He, L., Luo, L., Wang, Z., Jing, B., Deng, Y., Jin, Y., Li, Y., Li, B., Tan, W., He, C., Seeruttun, S.R., Wu, Q., Huang, J., Huang, D., Chen, B., Lin, S., Chen, Q., Yuan, C., Chen, H., Pu, H., Zhou, F., He, Y., Xu, R., 2019. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol.* 20, 1645–1654. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30637-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30637-0)
- Mabe, K., Inoue, K., Kamada, T., Kato, K., Kato, M., Haruma, K., 2021. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: Current status and future perspectives. *Dig. Endosc.*
- Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., Sitarz, R., 2020. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>

- Malmstrom, T.K., Miller, D.K., Simonsick, E.M., Ferrucci, L., Morley, J.E., 2016. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes: SARC-F. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 7, 28–36.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
- Marasco, G., Sadalla, S., Vara, G., Golfieri, R., Festi, D., Colecchia, A., Renzulli, M., 2021. Imaging Software-Based Sarcopenia Assessment in Gastroenterology: Evolution and Clinical Meaning. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, 1–7.
<https://doi.org/10.1155/2021/6669480>
- Martin, L., Birdsell, L., MacDonald, N., Reiman, T., Clandinin, M.T., McCargar, L.J., Murphy, R., Ghosh, S., Sawyer, M.B., Baracos, V.E., 2013. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J. Clin. Oncol.* 31, 1539–1547.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
- Mattiello, R., Amaral, M.A., Mundstock, E., Ziegelmann, P.K., 2020. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin. Nutr.* 39, 1411–1417.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.004>
- Mayor, A., 2015. Artefakte in der Computertomografie. *Radiopraxis* 8, 145–160.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-102575>
- McGovern, J., Dolan, R.D., Horgan, P.G., Laird, B.J., McMillan, D.C., 2021. Computed tomography-defined low skeletal muscle index and density in cancer patients: observations from a systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 12, 1408–1417. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12831>
- Mijnarends, D.M., Luiking, Y.C., Halfens, R.J.G., Evers, S.M.A.A., Lenaerts, E.L.A., Verlaan, S., Wallace, M., Schols, J.M.G.A., Meijers, J.M.M., 2018. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J. Nutr. Health Aging* 22, 766–773.
<https://doi.org/10.1007/s12603-018-1058-9>
- Mirkin, K.A., Luke, F.E., Gangi, A., Pimiento, J.M., Jeong, D., Hollenbeak, C.S., Wong, J., 2017. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 8, 589–595. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.02>
- Mitsiopoulos, N., Baumgartner, R.N., Heymsfield, S.B., Lyons, W., Gallagher, D., Ross, R., 1998. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J. Appl. Physiol.* 85, 115–122.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.1.115>
- Miyata, H., Sugimura, K., Motoori, M., Fujiwara, Y., Omori, T., Yanagimoto, Y., Ohue, M., Yasui, M., Miyoshi, N., Tomokuni, A., Akita, H., Kobayashi, S., Takahashi, H., Yano, M., 2017. Clinical assessment of sarcopenia and changes in body composition during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Anticancer Res.* 37, 3053–3059.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11660>
- Mönig, S., Ott, K., Gockel, I., Lorenz, D., Ludwig, K., Messmann, H., Moehler, M., Piso, P., Weimann, A., Meyer, H., 2020. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Version 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Chir.* 91, 37–40.
<https://doi.org/10.1007/s00104-020-01112-y>

- Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., Coleman, H.G., Thrift, A.P., Vignat, J., Laversanne, M., Ferlay, J., Arnold, M., 2022. 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* 163, 649-658.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>
- Morley, J.E., Abbatecola, A.M., Argiles, J.M., Baracos, V., Bauer, J., Bhasin, S., Cederholm, T., Stewart Coats, A.J., Cummings, S.R., Evans, W.J., Fearon, K., Ferrucci, L., Fielding, R.A., Guralnik, J.M., Harris, T.B., Inui, A., Kalantar-Zadeh, K., Kirwan, B.A., Mantovani, G., Muscaritoli, M., Newman, A.B., Rossi-Fanelli, F., Rosano, G.M.C., Roubenoff, R., Schambelan, M., Sokol, G.H., Storer, T.W., Vellas, B., von Haehling, S., Yeh, S.S., Anker, S.D., 2011. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 12, 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.04.014>
- Morsbach, F., Zhang, Y.-H., Martin, L., Lindqvist, C., Brismar, T., 2019. Body composition evaluation with computed tomography: Contrast media and slice thickness cause methodological errors. *Nutrition* 59, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.001>
- Morshed, R.A., Young, J.S., Casey, M., Wang, E.J., Aghi, M.K., Berger, M.S., Hervey-Jumper, S.L., 2022. Sarcopenia Diagnosed Using Masseter Muscle Diameter as a Survival Correlate in Elderly Patients with Glioblastoma. *World Neurosurg.* 161, e448-e463. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.02.038>
- Moss, S.F., 2017. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *CMGH* 3, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>
- Mourtzakis, M., Prado, C.M.M., Lieffers, J.R., Reiman, T., McCargar, L.J., Baracos, V.E., 2008. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33. <https://doi.org/10.1139/H08-075>
- Napier, K.J., 2014. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J. Gastrointest. Oncol.* 6. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i5.112>
- Nishigori, T., Obama, K., Sakai, Y., 2020. Assessment of body composition and impact of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with gastric cancer. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 22-22. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.10.13>
- Nishigori, T., Tsunoda, S., Obama, K., Hisamori, S., Hashimoto, K., Itatani, Y., Okada, K., Sakai, Y., 2018. Optimal Cutoff Values of Skeletal Muscle Index to Define Sarcopenia for Prediction of Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 3596-3603. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6728-7>
- Obermannová, R., Alsina, M., Cervantes, A., Leong, T., Lordick, F., Nilsson, M., Van Grieken, N.C.T., Vogel, A., Smyth, E.C., 2022. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 33, 992-1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>
- Ouattara, M., D'Journo, X.B., Loundou, A., Trousse, D., Dahan, L., Doddoli, C., Seitz, J.F., Thomas, P.-A., 2012. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41, 1088-1093. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr182>

- Ozturk, Y., Koca, M., Burkuk, S., Unsal, P., Dikmeer, A., Oytun, M.G., Bas, A.O., Kahyaoglu, Z., Deniz, O., Coteli, S., Ileri, I., Dogu, B.B., Cankurtaran, M., Halil, M., 2022. The role of muscle ultrasound to predict sarcopenia. *Nutrition* 101, 111692. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111692>
- Panje, C.M., Höng, L., Hayoz, S., Baracos, V.E., Herrmann, E., Garcia Schüler, H., Meier, U.R., Henke, G., Schacher, S., Hawle, H., Gérard, M.A., Ruhstaller, T., Plasswilm, L., 2019. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. *Radiat. Oncol.* 14. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1372-3>
- Paris, M.T., Tandon, P., Heyland, D.K., Furberg, H., Premji, T., Low, G., Mourtzakis, M., 2020. Automated body composition analysis of clinically acquired computed tomography scans using neural networks. *Clin. Nutr.* 39, 3049–3055. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.008>
- Pereira, M.M.E., Queiroz, M.D.S.C., De Albuquerque, N.M.C., Rodrigues, J., Wiegert, E.V.M., Calixto-Lima, L., De Oliveira, L.C., 2018. The Prognostic Role of Phase Angle in Advanced Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr. Clin. Pract.* 33, 813–824. <https://doi.org/10.1002/ncp.10100>
- Perkisas, S., Bastijns, S., Baudry, S., Bauer, J., Beudart, C., Beckwée, D., Cruz-Jentoft, A., Gasowski, J., Hobbelen, H., Jager-Wittenaar, H., Kasiukiewicz, A., Landi, F., Małek, M., Marco, E., Martone, A.M., de Miguel, A.M., Piotrowicz, K., Sanchez, E., Sanchez-Rodriguez, D., Scafoglieri, A., Vandewoude, M., Verhoeven, V., Wojszel, Z.B., De Cock, A.-M., 2021. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur. Geriatr. Med.* 12, 45–59. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00433-9>
- Porschen, R., Buck, A., Fischbach, W., Gockel, I., Görling, U., Grenacher, L., Hollerbach, S., Hölscher, A., Körber, J., Messmann, H., Meyer, H.J., Miehke, S., Möhler, M., Nöthlings, U., Pech, U., Schmidberger, H., Schmidt, M., Stahl, M., Stuschke, M., Thuss-Patience, P., Trojan, J., Vanhoefer, U., Weimann, A., Wenz, F., Wullstein, C., 2015. S3-leitlinie diagnostik und therapie der plattenepithelkarzinome und adenokarzinome des ösophagus (Langversion 1.0 - September 2015, AWMF-Register nummer: 021/023OL). *Z. Gastroenterol.* 53, 1288–1347. <https://doi.org/10.1055/s-0041-107381>
- Prado CMM, Heymsfield SB, 2016. Corrigendum. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 40, 742–742. <https://doi.org/10.1177/0148607116647919>
- Prado, C.M.M., Lieff, J.R., Mccargar, L.J., Reiman, T., Sawyer, M.B., Martin, L., Baracos, V.E., 2008a. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* <https://doi.org/10.1016/S1470>
- Prado, C.M.M., Lieff, J.R., Mccargar, L.J., Reiman, T., Sawyer, M.B., Martin, L., Baracos, V.E., 2008b. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* <https://doi.org/10.1016/S1470>
- Querido, N.R., Bours, M.J.L., Brecheisen, R., Valkenburg-van Iersel, L., Breukink, S.O., Janssen-Heijnen, M.L.G., Keulen, E.T.P., Konsten, J.L.M., De Vos-Geelen, J., Weijenberg, M.P., Simons, C.C.J.M., 2024. Validation of an automated segmentation method for body composition analysis in colorectal cancer patients using diagnostic

- abdominal computed tomography images. *Clin. Nutr. ESPEN* 63, 659–667. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.07.1054>
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*, 14. ed. Berlin.
- Rollins, K.E., Awwad, A., Macdonald, I.A., Lobo, D.N., 2019. A comparison of two different software packages for analysis of body composition using computed tomography images. *Nutrition* 57, 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.06.003>
- Rollins, K.E., Gopinath, A., Awwad, A., Macdonald, I.A., Lobo, D.N., 2020. Computed tomography-based psoas skeletal muscle area and radiodensity are poor sentinels for whole L3 skeletal muscle values. *Clin. Nutr.* 39, 2227–2232. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.003>
- Rollins, K.E., Javanmard-Emamghissi, H., Awwad, A., Macdonald, I.A., Fearon, K.C.H., Lobo, D.N., 2017. Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter? *Nutrition* 41, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.02.011>
- Rutten, I.J.G., Ubachs, J., Kruitwagen, R.F.P.M., Beets-Tan, R.G.H., Olde Damink, S.W.M., Van Gorp, T., 2017. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer: Psoas muscle for assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 8, 630–638. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12180>
- Sato, S., Kunisaki, C., Suematsu, H., Tanaka, Y., Miyamoto, H., Kosaka, T., Yukawa, N., Tanaka, K., Sato, K., Akiyama, H., Endo, I., 2018. Impact of sarcopenia in patients with unresectable locally advanced esophageal cancer receiving chemoradiotherapy. *In Vivo* 32, 603–610. <https://doi.org/10.21873/invivo.11282>
- Schmidt, T., Mönig, S.P., 2017. Therapeutisches Vorgehen beim oligometastasierten Magen- und Ösophaguskarzinom. *Chir.* 88, 1024–1032. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0548-3>
- Schröder, W., Bruns, C.J., 2022. Sarkopenie als prognostischer Faktor des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. *Chir.* 93, 1192–1193. <https://doi.org/10.1007/s00104-022-01756-y>
- Schweitzer, L., Geisler, C., Pourhassan, M., Braun, W., Glüer, C.-C., Bony-Westphal, A., Müller, M.J., 2016. Estimation of Skeletal Muscle Mass and Visceral Adipose Tissue Volume by a Single Magnetic Resonance Imaging Slice in Healthy Elderly Adults. *J. Nutr.* 146, 2143–2148. <https://doi.org/10.3945/jn.116.236844>
- Seiler, C.A., 2015. *Das Ösophaguskarzinom aus chirurgischer Sicht*.
- Shapiro, J., van Lanschot, J.J.B., Hulshof, M.C.C.M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M.I., Wijnhoven, B.P.L., van Laarhoven, H.W.M., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Hospers, G.A.P., Bonenkamp, J.J., Cuesta, M.A., Blaisse, R.J.B., Busch, O.R.C., ten Kate, F.J.W., Creemers, G.J.M., Punt, C.J.A., Plukker, J.T.M., Verheul, H.M.W., Bilgen, E.J.S., van Dekken, H., van der Slangen, M.J.C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J.C., Piet, A.H.M., van Rij, C.M., Reinders, J.G., Tilanus, H.W., Steyerberg, E.W., van der Gaast, A., 2015. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS):

- Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 16, 1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
- Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.-P., Albu, J., Heymsfield, S.B., Heshka, S., 2004. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J. Appl. Physiol.* 97, 2333–2338. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00744.2004>
- Shitara, K., Fleitas, T., Kawakami, H., Curigliano, G., Narita, Y., Wang, F., Wardhani, S.O., Basade, M., Rha, S.Y., Wan Zamaniah, W.I., Sacdalan, D.L., Ng, M., Yeh, K.H., Sunpaweravong, P., Sirachainan, E., Chen, M.-H., Yong, W.P., Peneyra, J.L., Ibtisam, M.N., Lee, K.-W., Krishna, V., Pribadi, R.R., Li, J., Lui, A., Yoshino, T., Baba, E., Nakayama, I., Pentheroudakis, G., Shoji, H., Cervantes, A., Ishioka, C., Smyth, E., 2024. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer. *ESMO Open* 9, 102226. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102226>
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Siewert, J.R., Brauer, R.B., 2010. *Basiswissen Chirurgie: mit 101 Tabellen ; [jetzt neu mit Fallquiz]*, 2., überarb. und aktualisierte Aufl. ed, Springer-Lehrbuch. Springer Medizin, Heidelberg.
- Siewert, J.R., Stein, H.J., 2003. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg.* 85, 1457–1459. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x>
- Smyth, E.C., Lagergren, J., Fitzgerald, R.C., Lordick, F., Shah, M.A., Lagergren, P., Cunningham, D., 2017. Oesophageal cancer. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.48>
- Smyth, Elizabeth C, Nilsson, M., Grabsch, H.I., Ct Van Grieken, N., Lordick, F., 2020. Gastric cancer Epidemiology and risk factors, www.thelancet.com.
- Smyth, Elizabeth C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C., Lordick, F., 2020. Gastric cancer. *The Lancet* 396, 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- Sousa, A.S., Guerra, R.S., Fonseca, I., Pichel, F., Ferreira, S., Amaral, T.F., 2016. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *Eur. J. Clin. Nutr.* 70, 1046–1051. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.73>
- Steele, S., Lin, F., Le, T.L., Medline, A., Higgins, M., Sandberg, A., Evans, S., Hong, G., Williams, M.A., Bilen, M.A., Psutka, S., Ogan, K., Master, V.A., 2021. Segmentation and linear measurement for body composition analysis using slice-o-matic and horos. *J. Vis. Exp.* 2021. <https://doi.org/10.3791/61674>
- Stobäus, N., Norman, K., Pirlich, M., 2010. Phasenwinkel und bioelektrische impedanzvektoranalyse klinische anwendbarkeit der impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 35, 124–130. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248434>
- Stuck, A.K., Tsai, L.-T., Freystaetter, G., Vellas, B., Kanis, J.A., Rizzoli, R., Kressig, R.W., Armbrecht, G., Da Silva, J.A.P., Dawson-Hughes, B., Egli, A., Bischoff-Ferrari, H.A., 2023. Comparing Prevalence of Sarcopenia Using Twelve Sarcopenia Definitions in a

- Large Multinational European Population of Community-Dwelling Older Adults. *J. Nutr. Health Aging* 27, 205–212. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-1888-y>
- Su, H., Ruan, J., Chen, T., Lin, E., Shi, L., 2019. 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* 19. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0270-0>
- Tamandl, D., Paireder, M., Asari, R., Baltzer, P.A., Schoppmann, S.F., Ba-Ssalamah, A., 2016. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur. Radiol.* 26, 1359–1367. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3963-1>
- Tegels, J.J.W., Van Vugt, J.L.A., Reisinger, K.W., Hulsewé, K.W.E., Hoofwijk, A.G.M., Derikx, J.P.M., Stoot, J.H.M.B., 2015. Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *J. Surg. Oncol.* 112, 403–407. <https://doi.org/10.1002/jso.24015>
- Teigen, L.M., Kuchnia, A.J., Nagel, E., Deuth, C., Vock, D.M., Mulasi, U., Earthman, C.P., 2018. Impact of Software Selection and ImageJ Tutorial Corrigendum on Skeletal Muscle Measures at the Third Lumbar Vertebra on Computed Tomography Scans in Clinical Populations. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 42, 933–941. <https://doi.org/10.1002/jpen.1036>
- Thrift, A.P., 2021. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 432–443. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00419-3>
- Tosato, M., Marzetti, E., Cesari, M., Saveria, G., Miller, R.R., Bernabei, R., Landi, F., Calvani, R., 2017. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin. Exp. Res.* 29, 19–27. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0717-0>
- Uçar, D., Uçar, B.Y., Coşar, Y., Emrem, K., Gümüşsuyu, G., Mutlu, S., Mutlu, B., Çağan, M.A., Mertsoy, Y., Gümüş, H., 2013. Retrospective Cohort Study of the Prevalence of Lumbosacral Transitional Vertebra in a Wide and Well-Represented Population. *Arthritis* 2013, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/461425>
- Van Vugt, J.L.A., Coebergh Van Den Braak, R.R.J., Schippers, H.J.W., Veen, K.M., Levolger, S., De Bruin, R.W.F., Koek, M., Niessen, W.J., IJzermans, J.N.M., Willemsen, F.E.J.A., 2018. Contrast-enhancement influences skeletal muscle density, but not skeletal muscle mass, measurements on computed tomography. *Clin. Nutr.* 37, 1707–1714. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.07.007>
- van Vugt, J.L.A., Levolger, S., Gharbharan, A., Koek, M., Niessen, W.J., Burger, J.W.A., Willemsen, S.P., de Bruin, R.W.F., IJzermans, J.N.M., 2017. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 8, 285–297. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12158>
- Vasilevska Nikodinovska, V., Ivanoski, S., 2023. Sarcopenia, More Than Just Muscle Atrophy: Imaging Methods for the Assessment of Muscle Quantity and Quality. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Bildgeb. Verfahr.* 195, 777–789. <https://doi.org/10.1055/a-2057-0205>

- Vellas, B., Fielding, R.A., Bens, C., Bernabei, R., Cawthon, P.M., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A.J., Del Signore, S., Donahue, S., Morley, J., Pahor, M., Reginster, J.-Y., Rodriguez Mañas, L., Rolland, Y., Rolland, R., Sinclair, A., Cesari, M., 2017. IMPLICATIONS OF ICD-10 FOR SARCOPENIA CLINICAL PRACTICE AND CLINICAL TRIALS: REPORT BY THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON FRAILITY AND SARCOPENIA RESEARCH TASK FORCE. *J. Frailty Aging* 1–7. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.30>
- Vogele, D., Otto, S., Sollmann, N., Haggenmüller, B., Wolf, D., Beer, M., Schmidt, S.A., 2023. Sarcopenia – Definition, Radiological Diagnosis, Clinical Significance. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Bildgeb. Verfahr.* 195, 393–405. <https://doi.org/10.1055/a-1990-0201>
- Wang, P., Wang, S., Li, X., Lin, G., Ma, Y., Xiao, R., Li, H., Qiu, M., Yang, F., 2022. Skeletal muscle wasting during neoadjuvant therapy as a prognosticator in patients with esophageal and esophagogastric junction cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Surg.* 97, 106206. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106206>
- Wang, S., Xie, H., Gong, Y., Kuang, J., Yan, L., Ruan, G., Gao, F., Gan, J., 2020. The value of L3 skeletal muscle index in evaluating preoperative nutritional risk and long-term prognosis in colorectal cancer patients. *Sci. Rep.* 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65091-0>
- Wang, S.L., Zhuang, C.L., Huang, D.D., Pang, W.Y., Lou, N., Chen, F.F., Zhou, C.J., Shen, X., Yu, Z., 2016. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 23, 556–564. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4887-3>
- Wittekind, C., International Union against Cancer (Eds.), 2020. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren: herausgegeben von Christian Wittekind ; UICC Global Cancer Control, Achte Auflage, korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019.* ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- World Health Organization (Ed.), 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, WHO technical report series.* World Health Organization, Geneva.
- Xu, X.-Y., Jiang, X.-M., Xu, Q., Xu, H., Luo, J.-H., Yao, C., Ding, L.-Y., Zhu, S.-Q., 2022. Skeletal Muscle Change During Neoadjuvant Therapy and Its Impact on Prognosis in Patients With Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 12, 892935. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.892935>
- Yashima, K., Shabana, M., Kurumi, H., Kawaguchi, K., Isomoto, H., 2022. Gastric Cancer Screening in Japan: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 11, 4337. <https://doi.org/10.3390/jcm11154337>
- Yuan, D., Jin, H., Liu, Q., Zhang, J., Ma, B., Xiao, W., Li, Y., 2022. Publication Trends for Sarcopenia in the World: A 20-Year Bibliometric Analysis. *Front. Med.* 9, 802651. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.802651>
- Zhang, W., Lin, J., Chen, W., Huang, Y., Wu, R., Chen, X., Lou, N., Chi, C., Hu, C., Shen, X., 2018. Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: a Prospective Study. *J. Gastrointest. Surg.* 22, 1861–1869. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3835-5>

- Zhang, Y., Liu, J., Li, F., Cao, F., Li, A., 2021. Contrast-Enhanced Computed Tomography Does Not Provide More Information about Sarcopenia than Unenhanced Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer. *Contrast Media Mol. Imaging* 2021, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/5546030>
- Zuo, J., Zhou, D., Zhang, L., Zhou, X., Gao, X., Zhang, J., Ding, X., Hou, W., Wang, C., Jiang, P., Wang, X., 2024. Phase angle - A screening tool for malnutrition, sarcopenia, and complications in gastric cancer. *Clin. Nutr. ESPEN* 59, 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.004>

8 Anhang

Tabelle 18 - Clavien-Dindo-Klassifikation

<i>Clavien-Dindo-Klassifikation</i>	
<i>Grad I</i>	Jede Abweichung des normalen postoperativen Verlaufes. Ohne Bedarf an pharmakologischer, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Therapie
<i>Grad II</i>	Einsatz von pharmakologischer Behandlung notwendig. Bedarf an Bluttransfusionen oder parenteraler Ernährung
<i>Grad III</i>	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig
<i>Grad IIIa</i>	Intervention ohne Vollnarkose
<i>Grad IIIb</i>	Intervention unter Vollnarkose
<i>Grad IV</i>	Lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Behandlung erforderlich
<i>Grad IVa</i>	Einzelorganversagen (einschließlich Dialyse)
<i>Grad IVb</i>	Multiorganversagen
<i>Grad V</i>	Tod der PatientIn

Tabelle adaptiert an (Clavien et al., 2009; Dindo et al., 2004)

Tabelle 19 - BMI Klassifikation

<i>Kategorie</i>	<i>BMI</i>
<i>Untergewicht</i>	$< 18,5$
<i>Normalgewicht</i>	$18,5 - 24,9$
<i>Übergewicht</i>	≥ 25
<i>Prä-Adipositas</i>	$25 - 29,9$
<i>Adipositas Grad I</i>	$30-34,9$
<i>Adipositas Grad II</i>	$35-39,9$
<i>Adipositas Grad III</i>	≥ 40

Tabelle adaptiert an die WHO BMI Klassifikation (World Health Organization, 2000).

Makro

```
var perimeter = 0;
var outer = 0;
var inner = 0;
var vert = 0;
var height = 0;

//PERIMETER MEASUREMENT

macro "Step 1 [F1]" {
    run("Clear Results");
    name = getTitle();
    setThreshold(774, 2024, "raw");
    setTool("wand");
    print("----- New File Opened -----")
    print("File name: ", name);
    print("Task: Click Perimeter, press F2 to continue");
}

macro "Step 2 [F2]" {
    run("Set Measurements...", "area perimeter redirect=None
decimal=3");
    run("Measure"); //MEASUREMENT 1
    perimeter = getResult("Area",nResults-1);
    print("Perimeter: ", perimeter);
    //setTool("wand");
    //doWand(50, 50);
    resetThreshold();
    setTool("polygon");

//OUTER MEASUREMENT

    print("Task: Draw outer abdominal circumference, print F3
to continue");
}

macro "Step 3 [F3]" {

    setThreshold(995, 1174, "raw");
    run("Set Measurements...", "area perimeter limit
redirect=None decimal=3");
    run("Measure");
    outer = getResult("Area",1);
    print("Outer: ", outer);
    resetThreshold();
    setTool("wand");
    doWand(50, 50);
    setTool("polygon");

//INNER MEASUREMENT

    print("Task: Draw inner abdominal circumference, press F4
to continue");
```

```

}

macro "Step 4 [F4]" {

    setThreshold(995, 1174, "raw");
    run("Measure");
    inner = getResult("Area", 2);
    print("Inner: ", inner);
    resetThreshold();
    setTool("wand");
    doWand(50, 50);
    setTool("polygon");

//VERTEBRAL MEASUREMENT

    print("Task: Draw vertebral body, press F5 to continue");
}

macro "Step 5 [F5]" {
    setThreshold(995, 1174, "raw");
    run("Measure");
    vert = getResult("Area", 3);
    print("Vertebral: ", vert);
    height = getNumber("Please enter height (cm): ", 0);

    h_conv = height * 0.01;
    h_conv2 = h_conv * h_conv;
    muscle_area = (outer - inner - vert) / 100;
    smi = muscle_area / h_conv2
    print(smi)

}

```

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf
