

Aus der Abteilung  
für Thoraxchirurgie  
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Präoperative Quantifizierung der Sarkopenie und Relevanz für den postoperativen  
Verlauf nach anatomischer Resektion eines Lungenkarzinoms

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Simone Kaltenhauser

2024



Aus der Abteilung  
für Thoraxchirurgie  
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Präoperative Quantifizierung der Sarkopenie und Relevanz für den postoperativen  
Verlauf nach anatomischer Resektion eines Lungenkarzinoms

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Simone Kaltenhauser

2024

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann
2. Berichterstatter:	PD Dr. Christoph Nießen
Tag der mündlichen Prüfung:	01.10.2024

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Das Lungenkarzinom .....	6
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	6
1.1.2	Diagnostik .....	7
1.1.3	Therapieoptionen.....	8
1.1.4	Untersuchung und Beurteilung der Operabilität .....	8
1.2	Die Sarkopenie.....	11
1.2.1	Definition und Bedeutung.....	11
1.2.2	Pathogenese.....	12
1.2.3	Anthropometrische Messung .....	13
2	Ziele und Fragestellung .....	15
3	Patienten und Methoden .....	16
3.1	Studiendesign.....	16
3.2	Datenerhebung.....	18
3.3	Präoperative CT-basierte Muskelmessung.....	20
3.4	Patienteneinteilung.....	21
3.5	Statistische Auswertung .....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Patientenzahl und Beobachtungszeitraum .....	23
4.2	Charakterisierung der Studienpopulation .....	24
4.2.1	Allgemeine Charakterisierung.....	24
4.2.2	Details zur Operation .....	27
4.2.3	Auswertung der kardiopulmonalen Parameter.....	27
4.2.4	Korrelation des Skelettmuskelindex mit den Parametern der Lungenfunktion.....	28
4.2.5	Auswertung von Zweitkarzinomen und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Resektion .....	29
4.2.6	Auswertung von Zweitkarzinomen, Rezidiven und Fernmetastasen im Nachbeobachtungszeitraum.....	30
4.3	Auswertung der CT-Aufnahmen .....	31
4.3.1	Verfügbarkeit und Aktualität.....	31
4.3.2	Korrelation der Skelettmuskel-Parameter auf den verschiedenen Messhöhen im konventionellen CT und PET/CT .....	31

4.4	Auswertung der Risikofaktoren für die Prävalenz der Sarkopenie.....	33
4.5	Auswertung postoperativer Komplikationen .....	36
4.6	Einfluss der Sarkopenie auf das postoperative Überleben.....	37
4.7	Einfluss des pathologischen Tumorstadiums auf das postoperative Überleben .....	42
4.8	Assoziation der histologischen Subtypen mit der Sarkopenie und dem postoperativen Überleben .....	43
4.9	Gleichzeitiges Auftreten von Sarkopenie und Übergewicht.....	44
5	Diskussion .....	48
6	Zusammenfassung .....	57
7	Limitationen .....	58
8	Literatur .....	59
9	Abbildungsverzeichnis.....	70
10	Tabellenverzeichnis.....	72
11	Danksagung	

## Abkürzungsverzeichnis

aCCI	Altersadjustierter Charlson-Komorbiditätsindex
BMI	Body Mass Index
BWK	Brustwirbelkörper
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie/Computertomogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
EWGSOP2	Europäische Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen
FDG-PET/CT	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Unit
KI	Konfidenzintervall
LWK	Lendenwirbelkörper
NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
oCCI	Originaler Charlson-Komorbiditätsindex
OR	Odds Ratio
Ref.	Referenz
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
SMI	Skelettmuskelindex
STS	Society of Thoracic Surgeons
TLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik
VC	Vitalkapazität
VO2max	Maximale Sauerstoffaufnahme

## 1 Einleitung

### 1.1 Das Lungenkarzinom

#### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Lungenkarzinom ist weltweit die zweithäufigste Tumorlokalisation und die häufigste Krebstodesursache (1). Im Jahr 2020 wurden in Deutschland knapp 57.000 Neuerkrankungen an Lungenkarzinomen registriert, wovon etwas mehr als ein Drittel auf das weibliche Geschlecht entfiel (22.590). Dabei lag das mediane Erkrankungsalter bei 69 und 70 Jahren für Frauen und Männer (2). Alle Lungenkarzinome, exklusive der kleinzelligen Karzinome (SCLC), werden zu den nichtkleinzelligen Karzinomen (NSCLC) zusammengefasst und machen etwa 80% der bösartigen Lungentumoren aus. Neben den häufigsten Subtypen Adeno- und Plattenepithelkarzinom werden das großzellige (undifferenzierte) Karzinom und andere neuroendokrine Tumoren unterschieden. Weitere seltene Formen sind das adenosquamöse und sarkomatoide Karzinom und Tumoren vom Speicheldrüsentyp, wie das mukoepidermoide Karzinom (3). Die Faktoren der Karzinogenese des Lungenkarzinoms sind zahlreich und bis heute nicht abschließend geklärt. Auf den wichtigsten Risikofaktor Tabakkonsum sind ca. 90% der Lungenkarzinome zurückzuführen. Darüber hinaus besteht eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten (pack years) und dem Risiko für ein Lungenkarzinom (4, 5). Ebenso gilt das Passivrauchen als unabhängiger Risikofaktor. Eine Studie schätzte das relative Risiko für Lungenkarzinome aufgrund von Passivrauchen auf 1,21 in Deutschland (6). Auch tabakfreie elektronische Inhalationsprodukte wie E-Zigaretten können potenzielle Karzinogene wie beispielsweise polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe enthalten. Weitere Expositionen, die als lungenkarzinogen vermutet oder nachgewiesen wurden, sind Arsen, Asbest, Beryllium, Vinylchlorid, Radon und andere ionisierende Strahlung sowie Dieselmotor-Abgase. Luftverschmutzung im Sinne der Feinstaubbelastung spielt generell eine zunehmende Rolle. Außerdem tragen eine genetische und inflammatorische Komponente im Rahmen von chronischen Lungenerkrankungen (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenfibrose) und Infektionen (z. B. humane Papillomaviren und humanes Immundefizienz-Virus) zur Karzinogenese bei. Manche Aspekte der Ätiologie bedürfen weiterer Klärung, wie beispielsweise der Anstieg von Adenokarzinomen bei Nichtrauchern trotz Rückgang der Raucherraten in den Industrieländern (4, 5).

### 1.1.2 Diagnostik

Die 2023 aktualisierte S3-Leitlinie zur „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ indiziert bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen als initiale Basisdiagnostik. Zur weiteren Abklärung und genauen Lokalisation des Befundes wird eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) des Thorax mit Oberbaucheinschluss (inkl. Leber und Nebennieren) empfohlen (7).

Zur Diagnosesicherung stehen nicht-chirurgische Verfahren wie die Bronchoskopie und die transthorakale Lungenbiopsie zur Verfügung. Eine chirurgische Probenentnahme ist in Betracht zu ziehen, wenn weniger invasive Methoden nicht durchführbar oder ergebnislos sind. Zur Differenzierung zwischen einem kleinzelligen und nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ist eine Zytologie aus Bronchoskopie, transthorakaler Feinnadelaspiration oder Sputum zulässig (7). Basierend auf der WHO-Klassifikation findet die histopathologische Typisierung der Biopsie bzw. des zytologischen Präparates statt (3).

Im Anschluss erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik (Staging), die auf der Evaluation von Primärtumor, regionären Lymphknoten und möglicher Fernmetastasierung beruht. Zur Detektion von Fernmetastasen wird unter anderem die <sup>18</sup>F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Untersuchung (FDG-PET/CT) eingesetzt. Sie bietet als Ganzkörper-Diagnostik den Vorteil, dass in einer einzigen Untersuchung T-, N- und M-Kriterium erhoben werden können, anstatt dass sich der Patient mehreren Untersuchungen unterziehen muss (z. B. Ultraschall und Knochenszintigraphie). Zur Feststellung einer cerebralen Tumoraussaat ist die Genauigkeit einer Magnetresonanztomographie des Schädels höher als die CT-Untersuchung im Rahmen der FDG-PET/CT (7, 8).

Die Stadienvergabe erfolgt von 0 bis IV. Klinisch (cTNM) werden bildgebende und bi-optische Verfahren verwendet, das pathologische Staging (pTNM) geschieht am resezierten Tumor. Die Stadienangabe dient der Einschätzung der Prognose, Behandlungsziele und Therapieplanung (7).

Nach neoadjuvanter Therapie wird die Tumorregression gemäß dem Bochumer Regressionsgrading mikroskopisch evaluiert (7, 9).

### 1.1.3 Therapieoptionen

Die Therapie ist stadienabhängig und richtet sich nach der Histologie. Die chirurgische Resektion ist die primäre Therapie für Lungenkarzinome im frühen Stadium (7). Sie kann als konventionelle offene Operation erfolgen. Demgegenüber stehen die minimal-invasive videoassistierte thorakoskopische Operationstechnik (VATS), die 1994 von McKenna etabliert wurde und neuere, roboterassistierte Verfahren (10). Im Zuge des allgemeinen Trends in der Chirurgie zu minimal-invasiven Methoden empfiehlt die aktuelle Leitlinie, die VATS der Thorakotomie vorzuziehen, da weniger postoperative Komplikationen und Schmerzen und in der Folge kürzere Krankenhausaufenthalte und eine verbesserte Lebensqualität erhoben wurden (7).

Sowohl bei NSCLC als auch SCLC ist eine systemische, ipsilaterale mediastinale Lymphknotendissektion erforderlich, insofern eine kurative Therapieintention besteht (7). Sie wurde erstmals 1976 von Naruke et al. beschrieben und findet unabhängig von T-Faktor, Lokalisation und Ausmaß der Resektion Anwendung (7, 11).

Bezüglich des Resektionsumfangs sind als Standardverfahren die Entfernung eines Lappens (Lobektomie), zweier benachbarter Lappen (Bilobektomie) und eines gesamten Lungenflügels (Pneumonektomie) etabliert. Maßgeblich ist stets ein ausreichender, tumorfreier Resektionsrand, da sonst eine unvollständige Resektion oder ein Lokalrezidiv riskiert wird. Das kleinstmögliche anatomische Resektionsausmaß ist die Segmentektomie. Diese parenchymsparende, intralobäre Durchtrennung von Lungengewebe kann bei Tumoren von weniger als 2 cm Durchmesser zum Einsatz kommen (7). Bei fortgeschrittener Tumorausdehnung kann eine erweiterte Resektion mit Entfernung von Rippen, Zwerchfell, Gefäßanteilen, etc. notwendig werden. Die Radikalität der Resektion und folglich eine R0-Situation sind entscheidend für die Prognose. Grundsätzlich wird jedoch versucht, möglichst viel gesundes Lungengewebe zu erhalten, indem z. B. eine Lobektomie als Manschettenresektion durchgeführt wird. Dabei werden Anteile der Gefäße und Bronchien mitreseziert. Anschließend werden die jeweiligen Schnittenden in den Gefäß- und Bronchialbaum reintegriert (Manschettenanastomose) (7).

### 1.1.4 Untersuchung und Beurteilung der Operabilität

Die Überprüfung der klinischen und funktionellen Operabilität dient der Senkung des Risikos für perioperative Komplikationen und Letalität. Dabei müssen Alter und Vorerkrankungen präoperativ sorgfältig bewertet werden. Routinemäßig wird ein

Elektrokardiogramm vor einer planmäßigen Resektion durchgeführt. Hingegen wird eine Echokardiografie erst bei einer auffälligen Auskultation des Herzens oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz empfohlen. Prinzipiell müssen cerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen im Zweifel abgeklärt werden (7). Zur Beurteilung der Gesamtheit an Vorerkrankungen kann der Charlson-Komorbiditätsindex (oCCI) verwendet werden. Das weltweit angewandte Scoring-System beruht auf 19 unterschiedlich gewichteten Grunderkrankungen (12). Für die altersadjustierte Variante (aCCI) wird ab einem Alter von 50 Jahren ein Punkt pro Dekade hinzugefügt (13). Im Laufe der Zeit entstanden zahlreiche Modifikationen des oCCI. Die ursprüngliche Ausgabe hat aufgrund des Vorhandenseins einer altersadjustierten Version einen besonderen Stellenwert und bietet bei operierten Lungenkrebs-Patienten eine hohe Differenzierung und Genauigkeit hinsichtlich der postoperativen Prognoseeinschätzung (14, 15). Der Performance Status wie beispielsweise gemessen anhand der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit korreliert mit der Prognose von Lungenkarzinom-Patienten (7, 16).

Als Lungenfunktionsparameter zur Beurteilung der Operabilität werden im Wesentlichen das forcierte expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>) und der Kohlenmonoxid-Transferfaktor (TLCO), der ein Maß für die Diffusionskapazität der Lunge darstellt, herangezogen. Der ausführliche Algorithmus der aktuellen Leitlinie zur Beurteilung der Operabilität einer Lungenresektion ist in Abb. 1 dargestellt. Für die Durchführung einer Lobektomie ist ein FEV<sub>1</sub> >1,5 l und ein TLCO >60% des Sollwertes (% Soll) ausreichend. Ab einem FEV<sub>1</sub> >2,0 l und einem TLCO >60% Soll ist ein Resektionsausmaß bis zur Pneumonektomie möglich. Bei erniedrigtem FEV<sub>1</sub> und TLCO werden eine Ganzkörperplethysmographie, eine arterielle Blutgasanalyse in Ruhe, eine quantitative Lungenperfusionsszintigraphie und eine Spiroergometrie zur weiteren Abklärung empfohlen. Letztere stellt den Goldstandard der präoperativen Belastungsuntersuchung dar. Die Untersuchung findet auf dem Fahrradergometer oder Laufband statt und erfasst die pulmonalen Funktionsdaten in Zusammenschau mit den kardiovaskulären Parametern bis zum Leistungsmaximum des Patienten. Unter anderem wird die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) in ml/kg/min gemessen, die zur weiteren Beurteilung der funktionellen Operabilität herangezogen werden kann. Ab einer VO<sub>2</sub>max von <10 ml/kg/min gilt ein Patient grundsätzlich als inoperabel (auch für eine Lobektomie) angesichts der hohen perioperativen Sterberate (7).

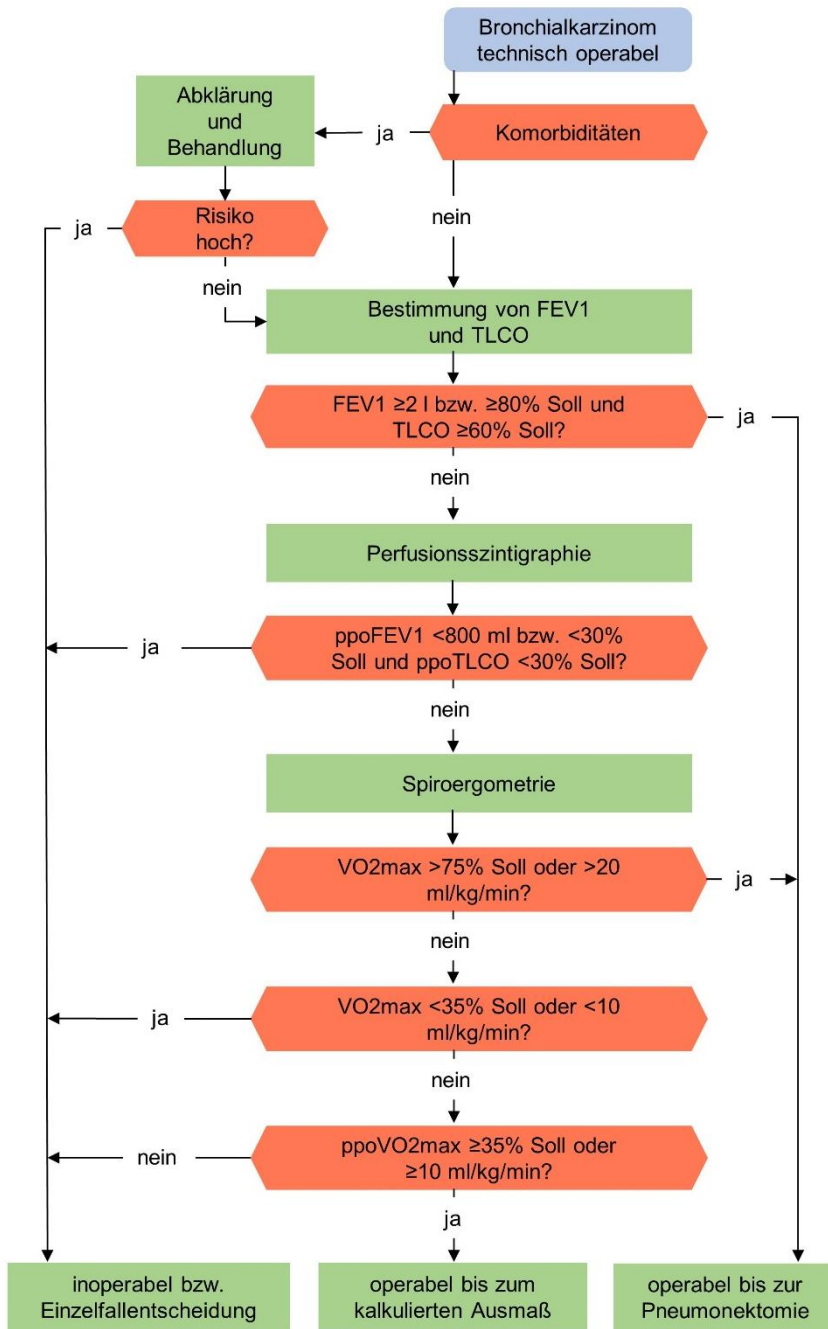


Abb. 1: Algorithmus zur Beurteilung der funktionellen Operabilität für eine Lungenresektion, modifiziert nach der S3-Leitlinie (7). Werte jeweils nach Bronchodilatation. FEV1 forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, TLCO Kohlenmonoxid-Transferfaktor, VO2max maximale O2-Aufnahme, ppo prädiktiver postoperativer Wert

## 1.2 Die Sarkopenie

### 1.2.1 Definition und Bedeutung

Die Sarkopenie (altgr. sarx „Fleisch“ und penia „Armut“) ist eine fortschreitende und generalisierte Erkrankung der Skelettmuskulatur (17). Seit 2018 wird sie im Katalog der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) mit dem Diagnoseschlüssel „M62.5 Muskelschwund und -atrophie“ aufgeführt (18). Es handelt sich in erster Linie um eine Pathologie des Alters. Ihre Entstehung kann ebenso durch Faktoren bedingt sein, die nicht ausschließlich beim älteren Menschen auftreten. Dazu gehören Kachexie, Unterernährung und chronische Krankheiten wie z. B. COPD, chronische Niereninsuffizienz und Krebs (17, 19, 20). Bei soliden Tumoren in zahlreichen Organen (Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere etc.) wurde gezeigt, dass die Sarkopenie ein ungünstiger prognostischer Faktor für das Gesamt- und krebsspezifische Überleben sowie für postoperative Komplikationen ist (21, 22). Der Verlust von Muskelmasse (mit oder ohne Verlust von Körperfett) ist ein Kriterium der Kachexie (altgr. kakos „schlecht“ und hexis „Zustand“), ein multifaktorielles Syndrom, das durch herkömmliche Ernährungsmaßnahmen nicht reversibel ist und mit einer fortschreitenden Funktionsbeeinträchtigung einhergeht (23). Umgekehrt sind sarkopene Individuen selten kachektisch (24). Ferner kann Sarkopenie unabhängig von Übergewicht bzw. Adipositas vorkommen (25). Das Defizit an Skelettmuskel kann leicht unterschätzt werden, wenn sarkopene Patienten einen Body Mass Index (BMI) haben, der als normal oder übergewichtig eingestuft wird (25, 26). Treten Übergewicht oder Adipositas in Kombination mit Sarkopenie auf, spricht man von sarkopenischem Übergewicht bzw. sarkopenischer Adipositas (27). Dieser Terminus ist bislang nicht einheitlich definiert (17). Sarkopenie und Übergewicht bzw. Adipositas werden in der Klinik und Forschung in Form unterschiedlicher Messgrößen erfasst. Letztere werden z. B. anhand des BMI oder des prozentualen Fettanteils in der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) bestimmt (26–28).

Es ist nicht abschließend geklärt, inwiefern sich Übergewicht auf das Überleben von Karzinompatienten auswirkt. Entsprechend der Theorie des Adipositas-Paradoxons überleben bei Vorliegen einer Krebserkrankung, übergewichtige Patienten länger im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten (29). Speziell für das Lungenkarzinom gibt es Hinweise auf eine inverse Beziehung zwischen dem BMI und der postoperativen Mortalität (25, 30–32). Es ist unklar, welche biologischen Mechanismen hinter dem protektiven Effekt eines BMI  $\geq 25$  stehen. Eine mögliche Erklärung führt auf die

Prävalenz von Sarkopenie zurück: weil der BMI sarkopener Patienten tendenziell niedriger ist, haben Patienten mit einem höheren BMI eine bessere Prognose. Folglich ist das Risiko für ein ungünstiges Outcome bei untergewichtigen bzw. mageren Patienten mit Lungenkrebs erhöht (30). Eine Studie prognostizierte bei adipösen Patienten höhere Überlebensraten, jedoch nur in Abwesenheit von Sarkopenie (33). Bei Lungenkrebs-Patienten mit geringer Muskelmasse wurden höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten unabhängig von Körpergewicht oder -fett gefunden (25, 30, 33). Mehrere Studien betonen, dass der prognostische Stellenwert der Sarkopenie den des Übergewichts bzw. der Adipositas überwiegt (25, 30).

### 1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Sarkopenie beruht primär auf der altersbedingten Veränderung des Körperbaus mit einer Abnahme der Muskelmasse und -kraft (34, 35). Die Muskelmasse erreicht üblicherweise im Alter von etwa 20 Jahren ihren Höhepunkt und sinkt nach der dritten Lebensdekade. Das Maximum an Fettgewebe besteht zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (36). Danach nimmt der Körperfettanteil wieder ab (37) bzw. wird umverteilt, denn besonders der Fettgehalt der Muskulatur (Myosteatose) steigt weiter an (38).

Lungenkarzinom-Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich am Ende ihrer 7. Lebensdekade (2). Frauen haben bereits die Menopause durchlaufen, die zum Anstieg von Körpergewicht und -fett und zur Abnahme der fettfreien Körpermasse beiträgt. Bei Männern in diesem Lebensabschnitt sinkt der Testosteronspiegel um ca. 1% pro Jahr und löst dadurch Muskelschwund und Fettumverteilung aus (37). Weiterhin können chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, chronische Herzinsuffizienz, COPD und Krebs mit Muskelschwund einhergehen (20). Besonders das Lungenkarzinom ist häufig mit Kachexie assoziiert. Bei 7,9% einer Stichprobe aus 7,81 Millionen Krankenhauseinweisungen in den USA im Jahr 2009 wurde als Aufnahme-diagnose Krebs mit angeführt. Dabei wies von allen Krebsentitäten das Lungenkarzinom die höchste Inzidenz für Kachexie (5,3%) bei einer generellen Inzidenz für Kachexie von 3,2% auf (39). Kachexie hat eine fortschreitende Funktionsbeeinträchtigung zur Folge (23). Der Funktionsverlust der US-amerikanischen Krebspatienten wurde anhand des Schweregrads der Erkrankung und des Sterberisikos klassifiziert. Lungenkrebs-Patienten mit gravierendem Funktionsverlust litten häufiger an Kachexie als Patienten ohne Funktionsverlust (41% vs. 28%). Außerdem

verlängerte das Vorliegen von Kachexie die Hospitalisierungsdauer der Lungenkarzinom-Patienten (39). Generell ist Sarkopenie mit einem erhöhten Risiko für Stürze, Frakturen, körperliche Beeinträchtigung und Sterblichkeit assoziiert (17).

Die Adipositas-Prävalenz hat in den letzten 50 Jahren pandemische Ausmaße angenommen (40). 53,5% der Deutschen (46,6% der Frauen und 60,5% der Männer) waren 2019–2020 übergewichtig oder adipös. Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) lag bei 19,0% der deutschen Bevölkerung (19,0% der Frauen und 19,1% der Männer) vor (41). Zu den wichtigsten treibenden Faktoren für die Zunahme von Übergewicht und Adipositas weltweit zählen veränderte Ernährungsgewohnheiten und sitzendes Verhalten (40, 42). Auch Krebspatienten sind davon nicht ausgenommen (25, 26) mit der Gefahr, dass Übergewicht den Muskelschwund kaschiert, wodurch die Sarkopenie unerkannt bleibt (43). Darüber hinaus kann Übergewicht Myosteatose begünstigen, ein Zeichen für geringe Muskelqualität (44, 45). Myosteatose kann wiederum zu körperlicher Beeinträchtigung führen (45, 46). Allgemein ist Übergewicht mit dem Auftreten vieler Komorbiditäten assoziiert, darunter Krebserkrankungen, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen und Asthma (47). Als wesentliche Begleiterkrankungen für das Lungenkarzinom wurden ebenfalls chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Atemwegserkrankungen identifiziert (48). Die Komorbiditäten, die im Zusammenhang mit Übergewicht und Lungenkrebs auftreten, überlappen also teilweise. Zusammenfassend vereinen Lungenkrebs-Patienten viele Risikofaktoren wie das Tumorleiden per se, ein hohes Alter und Komorbiditäten, die wiederum mit dem Auftreten von Sarkopenie assoziiert sind (20, 24).

### 1.2.3 Anthropometrische Messung

Die operationelle Definition für Sarkopenie wurde 2018 von der Europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen (EWGSOP2) aktualisiert und ist größtenteils mit der einer asiatischen Arbeitsgruppe kongruent (17, 19). Die Bestimmung der Muskelkraft kann helfen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Sarkopenie zu identifizieren. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn eine geringe Muskelqualität oder -quantität vorliegt. Eine geringe körperliche Leistungsfähigkeit indiziert eine schwere Sarkopenie. Die genannten Parameter besitzen Korrelate im CT, das neben der Magnetresonanztomographie als Goldstandard zur quantitativen Erhebung der Skelettmuskulatur gilt (17). Ein CT-Schnittbild spiegelt die Zusammensetzung des Körpers aus Muskeln, Fett, Knochen, Wasser, etc. wider. Das Hounsfield Unit (HU) ist die

Einheit für die Abschwächung der Röntgenstrahlung in der CT und kennzeichnet die Dichte eines Materials. Ein HU-Intervall entspricht einer Maske zur Selektion aller Pixel, die in diesem Intervall liegen. Dadurch können Gewebearten definiert und, als Querschnittsfläche, quantifiziert werden. Gleichzeitig ermöglicht die Maske die ausschließliche Selektion von Muskulatur ohne intermuskulärem Fettgewebe (45). Die Dichte ist ein Maß für die Muskelqualität (17) und assoziiert mit der Muskelfunktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit (45, 46, 49, 50). Gibt es keine Daten zur Funktionsprüfung, kann die Dichte als Surrogatparameter dienen (51). Aus der gemessenen absoluten Muskelfläche wird mittels Division durch die quadrierte Körpergröße der sogenannte Skelettmuskelindex (SMI) berechnet (28, 52). Skelettmuskelfläche oder -index in Kombination mit der Dichte ermöglichen die Diagnose der Sarkopenie allein mittels CT, insofern Cut-off-Werte definiert sind (Abb. 2) (51). Diese sollen, entsprechend einer weit verbreiteten Konsensus-Definition der EWGSOP2, zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer jungen, gesunden Referenzpopulation liegen (17, 28). Für axiale Schnittbilder auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK 3) wurden viele verschiedene Referenzwerte in der Literatur beschrieben (25, 26, 53, 54). Auf diesem lumbalen Level ist die Messung etabliert und korreliert signifikant mit der Gesamtkörper-Muskulatur (17, 55). Für das CT Thorax anwendbare, EWGSOP2-basierte Cut-off-Werte ab dem zehnten Brustwirbelkörper (BWK 10) abwärts wurden 2018 von Derstine et al. präsentiert (51).

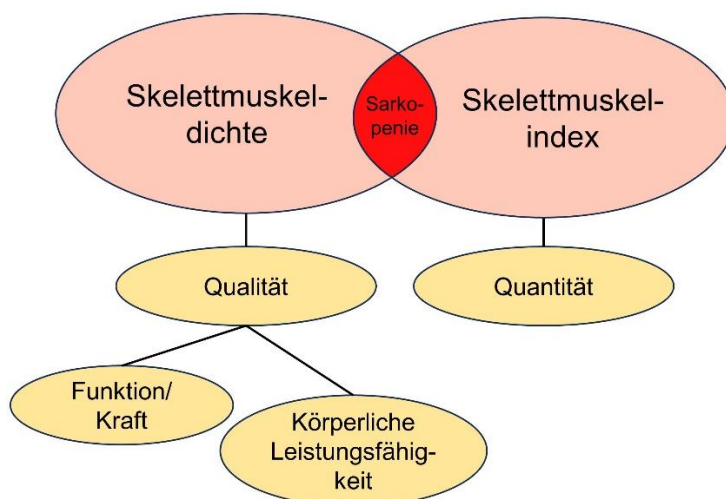


Abb. 2: Schematische Darstellung der operationellen Kriterien zur Definition der Sarkopenie bei Lungenkarzinom-Patienten, modifiziert entsprechend der EWGSOP2 (17)

## 2 Ziele und Fragestellung

Die CT-Bildgebung auf Höhe von LWK 3 gilt als Goldstandard zur nicht-invasiven Erfassung der Skelettmuskulatur (17, 55). Im Rahmen der Diagnosesicherung eines Lungenkarzinoms wird routinemäßig ein CT Thorax mit Oberbaucheinschluss durchgeführt, das LWK 3 in der Regel nicht miteinschließt (7). Bisher existiert keine etablierte Methode zur Messung der Skelettmuskulatur und zur Diagnose der Sarkopenie im CT Thorax, allerdings wurden Referenzwerte ab BWK 10 kaudalwärts von einer aktuellen Studie definiert (51). Diese dem europäischen Konsensus konformen Cut-off-Werte einer jungen, gesunden Referenzpopulation wurden bisher nicht gegen das klinische Outcome nach Resektion eines Lungenkarzinoms getestet. In dieser retrospektiven Arbeit soll die Durchführbarkeit der Sarkopenie-Bestimmung auf Basis der präoperativen computertomografischen Standardbildgebung sowie deren prognostische Relevanz für das klinische Outcome nach anatomischer Resektion von Patienten mit Lungenkarzinom untersucht werden.

### Primäre Endpunkte:

- Evaluation des prognostischen Stellenwertes der Sarkopenie in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen und das Gesamt- und karzinom-spezifische Langzeit-Überleben im Vergleich mit anderen Prognoseparametern
- Untersuchung der prognostischen Relevanz von sarkopenischem Übergewicht und Vergleich mit dem alleinigen Vorliegen von Sarkopenie oder einem BMI  $\geq 25$

### Sekundäre Endpunkte:

- Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe
- Korrelation des Skelettmuskelindex mit den Parametern der Lungenfunktion
- Vergleich von CT Thorax, CT Abdomen und FDG-PET/CT hinsichtlich Verfügbarkeit und Aktualität
- Korrelation der Messparameter Skelettmuskelfläche, -index und -dichte auf den verschiedenen axialen Messhöhen im konventionellen CT und FDG-PET/CT
- Identifikation von Co-Faktoren, die mit der Prävalenz der Sarkopenie bei Lungenkrebs-Patienten assoziiert sind

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Für die vorliegende retrospektive Arbeit wurden alle Lungenresektionen der thoraxchirurgischen Abteilungen zweier Krankenhäuser in Regensburg (Universitätsklinikum (UKR) und Krankenhaus Barmherzige Brüder) im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2018 herangezogen (Abb. 3). Es wurden alle anatomischen Resektionen (Segmentresektionen, (Bi-)Lobektomien und Pneumonektomien; Operationen- und Prozedurenschlüssel/OPS: 5-323 bis 5-328) in kurativer Intention evaluiert (Einschlusskriterien). Schließlich wurden alle Patienten mit histologisch gesichertem Lungenkarzinom im Resektat in die Studie eingeschlossen. Die präoperative Bildgebung (CT Thorax, CT Abdomen und FDG-PET/CT) wurde am UKR oder im Krankenhaus Barmherzige Brüder angefertigt oder war als externer Befund in der Datenbank des jeweiligen Krankenhauses eingepflegt. Im Rahmen der FDG-PET/CT-Untersuchung wird zuerst ein CT, meist in Low-dose-Technik, durchgeführt. Sowohl im konventionellen CT als auch im FDG-PET/CT wurde die Skelettmuskulatur auf Höhe der jeweiligen Wirbelkörper-Level quantifiziert. Das konventionelle CT (Thorax und Abdomen) wurde primär für die Auswertung verwendet. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Werte in der vorliegenden Studie auf das konventionelle CT. In einer separaten Analyse wurden die Ergebnisse der konventionellen CT-Auswertung mit denen des FDG-PET/CT verglichen. Es wurden Aufnahmen mit und ohne Kontrastmittel und mit einer Schichtdicke von 3–5 mm eingeschlossen. Eine Auswertung fand statt, wenn die Sequenzen innerhalb eines Zeitraums von vier Monaten vor der Operation erstellt wurden (Einschlusskriterium). War kein präoperatives CT verfügbar oder eine adäquate und vollständige computertomografische Erfassung der Skelettmuskulatur auf Höhe von BWK 10 nicht möglich, wurde der betroffene Patient aus der Studie ausgeschlossen.

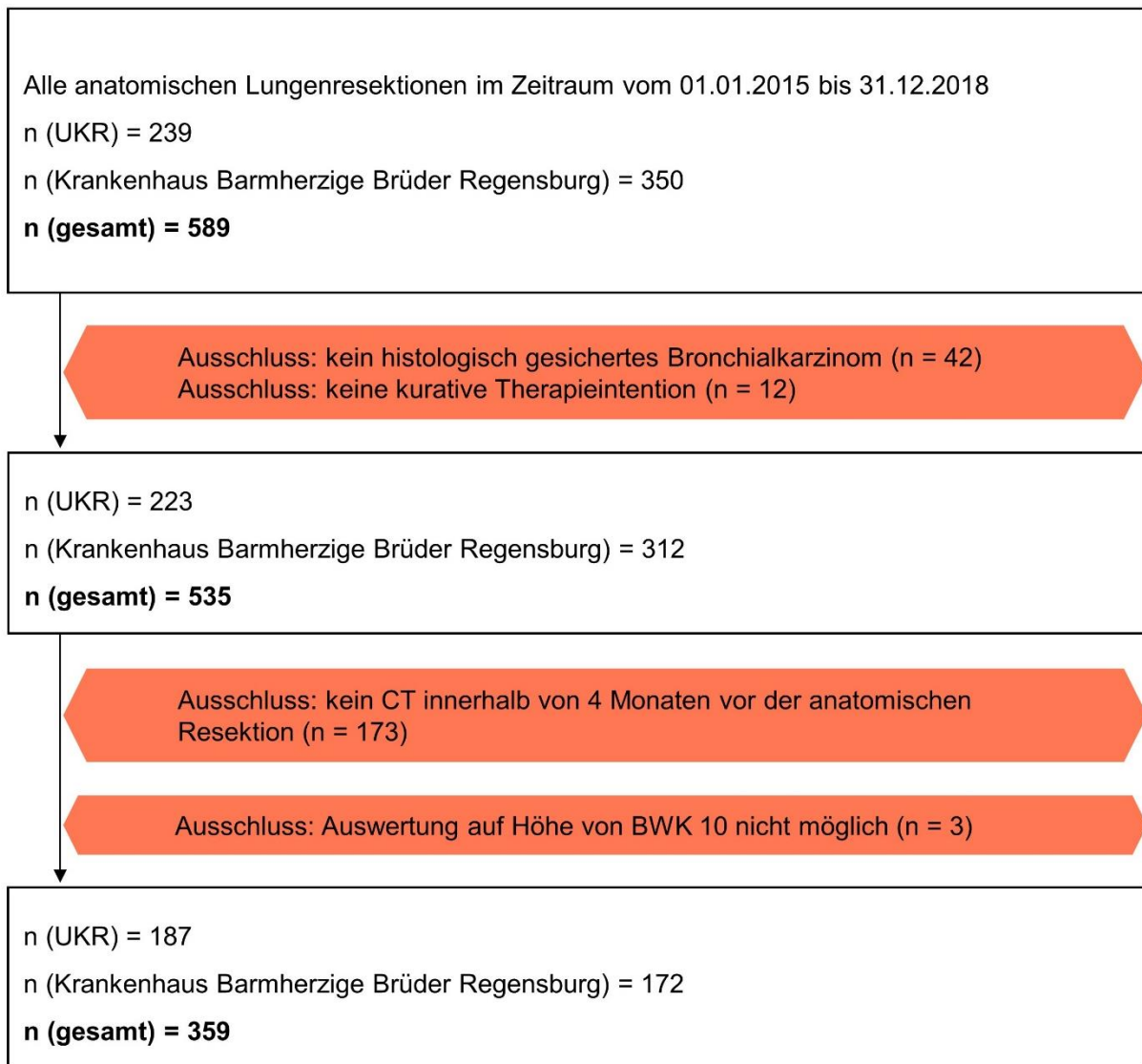


Abb. 3: Flussdiagramm zur Patientenselektion

### 3.2 Datenerhebung

Die Akquise der Daten erfolgte auf Basis eines bestehenden Datensatzes des Tumorzentrums – Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung an der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg, welcher im Rahmen der einheitlichen Tumordokumentation entsprechend § 65c SGB V (Klinische Krebsregister) Krebsfrüherkennungs- und Krebsregistergesetz erhoben wurde. Ergänzend erfolgte eine manuelle Recherche von Oktober bis Dezember 2020 und Mai 2022 in der thoraxchirurgischen Abteilung der beiden Krankenhäuser. Die Daten wurden der elektronischen Patientenakte entnommen (Tab. 1). Für den altersadjustierten Charlson-Komorbiditätsindex wurden die Vorerkrankungen aus dem letzten Arztbrief vor der Operation ermittelt, die in Textform verfügbar waren. Das anatomisch resezierte Lungenkarzinom wurde dabei nicht miteingerechnet. Gewicht und Größe des Patienten wurden anhand des Anästhesieprotokolls erhoben und zur Berechnung des BMI herangezogen. Anschließend wurden BMI-Kategorien entsprechend den WHO-Kriterien gebildet: <18,5 Untergewicht; 18,5–24,9 Normalgewicht; 25–29,9 Präadipositas und  $\geq 30$  Adipositas (56). Details zum Eingriff wurden direkt dem OP-Bericht entnommen. Postoperative Komplikationen wurden aus den nachfolgenden OP-Berichten und Arztbriefen ermittelt. Tab. 1 beinhaltet die erfassten postoperativen Komplikationen. Perioperative Letalität wurde als Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder innerhalb der Hospitalisierungszeit im Zuge der anatomischen Resektion definiert. Seit dem 01.01.2017 wird das Staging des Lungenkarzinoms gemäß der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren durchgeführt. Zur Vereinheitlichung erfolgte für Patienten, die vor dem 01.01.2017 operiert wurden, eine Stadienzuordnung zur 8. Auflage anhand der TNM-Deskriptoren der 7. Auflage (57, 58). Lungenfunktions- und Echokardiografie-Parameter wurden gemäß den aktuellsten Befunden vor der Operation erhoben. Die Ejektionsfraktion wurde anhand von Referenzwerten kategorisiert, die für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie gelten (59). Unter neoadjuvanter und adjuvanter Therapie wurden alle Chemo-, Immun und zielgerichteten Therapien erfasst sowie alle Bestrahlungen inkl. des Schädels. Der Vitalstatus und das Datum der letzten Nachuntersuchung wurden aus Krankenakten, Sterbeurkunden, Einwohnermeldeämtern und dem Klinischen Krebsregister des Tumorzentrums der Universität Regensburg entnommen. Gab es keinen Sterbeeintrag, wurde das Überleben mit dem Datum des letzten Besuchs zensiert. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 31.05.2022.

Tab. 1: Liste der erhobenen Variablen

Geschlecht
Größe
Gewicht
Raucherstatus
Diagnosedatum
OP-Datum
Todesdatum
Todesursache
ECOG
Komorbiditäten inkl. Zweitkarzinome
Vorliegen von Fernmetastasen und Rezidiven
Histologie, Lokalisation und größter Durchmesser des resezierten Lungenkarzinoms
TNM-Klassifikation
Bochumer Regressionsgrad bei neoadjuvanter Vorbehandlung
OPS-Code
Operativer Zugangsweg
Resektionsausmaß
Lymphadenektomie
Angio- oder bronchoplastische Erweiterung
Postoperative Komplikationen:
Bronchusstumpfinsuffizienz
Pleuraempyem
Hämatothorax
Chylothorax
Wundheilungsstörung mit Notwendigkeit einer Re-Operation
Parenchymfistel mit Notwendigkeit einer Re-Operation
Operationsletalität
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung
Lungenfunktionsparameter:
Vitalkapazität
Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
Kohlenmonoxid-Transferfaktor
Maximale Sauerstoffaufnahme
Maximale Leistung in Watt
Echokardiografie-Parameter:
Ejektionsfraktion
Anzahl und Schwere der Klappenvitien

### 3.3 Präoperative CT-basierte Muskelmessung

Die Quantifizierung der Skelettmuskulatur erfolgte anhand der Weichteilfenster der präoperativen CT-Aufnahmen mittels des Programms Horos (Version 3.3.6, Nimble Co LLC, Annapolis, MD USA, <https://horosproject.org/>) an einem klinikinternen Rechner. Es handelt sich dabei um einen 64-bit DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) Viewer für Mac OS X, der unter der GNU Lesser General Public License (LGPL-3.0) kostenlos zugänglich ist.

In axialen Schnittbildern auf Höhe von BWK 5, 8 und 10 sowie auf Höhe von LWK 3 wurde die gesamte Skelettmuskulatur gemessen. BWK 5 ist eine anatomische Landmarke für den Aortenbogen und wurde in vorhergehenden Studien bereits zur Quantifizierung der Skelettmuskulatur benutzt (22, 60, 61). Eine Studie zeigte, dass Messwerte auf Höhe von BWK 8 gut mit jenen auf Höhe von BWK 5 korrelieren ( $r=0,904$ ), jedoch die Visualisierung weiter kaudal häufiger vollständig ist (62). BWK 10 wurde aufgrund des Vorhandenseins von Cut-off-Werten ausgeschlossen (51) und LWK 3 als etabliertes Mess-Level (17). Die Wahl der Messhöhen diente zudem zur grundsätzlichen Abschätzung der Korrelation der Skelettmuskel-Parameter von oberer, mittlerer und unterer Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule. Gemessen wurde auf zwei aufeinanderfolgenden Sequenzen, in denen beide Procc. transversi (Brustwirbelsäule) bzw. beide Procc. costales (Lendenwirbelsäule) sichtbar waren.

Über das Dropdown-Menü des RoI (Region of Interest) Tools wurde mittels „Grow Region (2D/3D Segmentation)“ ein Dichteintervall von -29 bis 150 HU voreingestellt (45). Per Mausklick erfolgte eine automatische Selektion des Muskels. Anschließend wurde eine manuelle Nachbearbeitung mithilfe der Funktion „Brush“ vorgenommen. Für alle weiteren Berechnungen wurde der Durchschnitt aus beiden Messungen gebildet. Die folgenden Muskeln wurden in die Messung eingeschlossen: M. erector spinae, M. pectoralis major und minor, M. serratus anterior, Mm. intercostales, M. teres major, M. infraspinatus, M. subscapularis, M. trapezius, M. rhomboideus major, M. latissimus dorsi, M. psoas major und minor, M. transversus abdominis, M. externus obliquus, M. internus obliquus, M. rectus abdominis.

Es wurden die absolute Skelettmuskelfläche ( $\text{cm}^2$ ), der auf die Körpergröße (m) zum Quadrat bezogene Skelettmuskelindex ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) sowie die mittlere Dichte der Skelettmuskulatur der gemessenen Fläche (HU) erhoben.

### 3.4 Patienteneinteilung

Derstine et al. erstellten 2018 EWGSOP2-konforme Referenzwerte zur Diagnose der Sarkopenie im CT Thorax (17, 51). Die geschlechtsspezifischen Cut-off-Werte, die von einer US-amerikanischen Referenzpopulation von gesunden Nierenspenderkandidaten im Alter von 18 bis 40 Jahren stammen, wurden zur Einteilung der Patienten dieser Studie in eine sarkopene und nicht-sarkopene Gruppe verwendet (51). Wenn sowohl der Skelettmuskelindex als auch die mittlere Skelettmuskeldichte auf Höhe von BWK 10 unter dem jeweiligen Cut-off lagen, wurde der betreffende Patient als sarkopen klassifiziert (Abb. 4) (51).

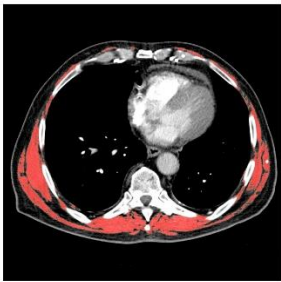

Charakteristik	Sarkopener Patient	Nicht-sarkopener Patient
		
Diagnosealter (Jahre)	80	55
Skelettmuskelfläche (cm <sup>2</sup> )	87.7	107.3
Skelettmuskelindex (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	28.3	30.4
Skelettmuskeldichte (HU)	23.3	32.5

Abb. 4: Exemplarische Gegenüberstellung eines sarkopenen und nicht-sarkopenen männlichen Patienten

### 3.5 Statistische Auswertung

Für die statistischen Analysen wurden R Version 4.2.0 und das Paket ggplot2 zur Visualisierung der Daten benutzt (63, 64). Ein P-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Auf Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests untersucht. Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ausgegeben, nicht normalverteilte Variablen als Median mit zugehörigem Interquartilbereich (Q1–Q3) und kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeit. Für die Gruppenvergleiche wurden der zweiseitige Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen, der t-Test für normalverteilte kontinuierliche Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen durchgeführt. Bei einer erwarteten Häufigkeit  $<5$ , wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet. Die Verfügbarkeit und Aktualität des konventionellen CT Thorax und Abdomen sowie PET/CT wurden mit dem McNemar-Test und dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Mithilfe der Pearson-Korrelation wurde der Zusammenhang von Skelettmuskelfläche, -index und -dichte auf Höhe von BWK 5, 8, 10 und LWK 3 geprüft sowie die Korrelation des Skelettmuskelindex mit den Lungenfunktionsparametern. Risikofaktoren für die Prävalenz der Sarkopenie wurden mittels univariabler logistischer Regression identifiziert und – bei Vorliegen eines P-Wertes  $<0,05$  – im multivariablen Modell untersucht sowie die Odds Ratio (OR) berechnet. Ebenso wurde für das Auftreten postoperativer Komplikationen die OR berechnet. Die Überlebenszeit wurde ab dem Tag der Operation bis zum Tod oder Tag der letzten Vorstellung des Patienten berechnet. Für die Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Bei Vergleich von zwei Gruppen wurde das 95%-Konfidenzintervall (KI) visualisiert, bei Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde zur Übersichtlichkeit darauf verzichtet. Zur Beurteilung der Unterschiede in den Überlebenskurven, wurde der Log-Rank-Test benutzt. Die univariable Cox-Regression diente der Identifizierung signifikanter Einflussfaktoren auf das Gesamt- und karzinom-spezifische Überleben. Mittels einer multivariablen Cox-Regression wurde untersucht, ob die Sarkopenie unabhängig mit dem Gesamt- und krebsspezifischen Überleben assoziiert ist. Dafür wurden die folgenden Kovariablen anhand der Literatur (65, 66), der Ergebnisse der univariablen Cox-Regression, der Empfehlungen zur Vermeidung von Overfitting (67) und klinischer Erfahrung selektioniert: Geschlecht, BMI, aCCI, FEV1 % Soll, Raucherstatus, Anzahl resezierter Segmente und pathologisches Tumorstadium. Für die geschätzten Hazard Ratios (HR) wurden die 95%-KI berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenzahl und Beobachtungszeitraum

Insgesamt erfüllten 359 Patienten (UKR: n=187, Krankenhaus Barmherzige Brüder: n=172) die Einschlusskriterien. In den Jahren 2017 und 2018 wurden deutlich mehr Patienten eingeschlossen als in den beiden vorhergehenden Jahren (Abb. 5). Das lag daran, dass aktuellere externe CT-Bilder der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch zugänglich waren, während Fremdbefunde aus den früheren Jahren teilweise bereits aus dem Archiv gelöscht worden waren. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 58,3 Monate (48,2–69,8). 127 Patienten (35,4%) verstarben in dieser Zeit. Dabei wurde bei 85 Patienten ein karzinomspezifisches Versterben dokumentiert.

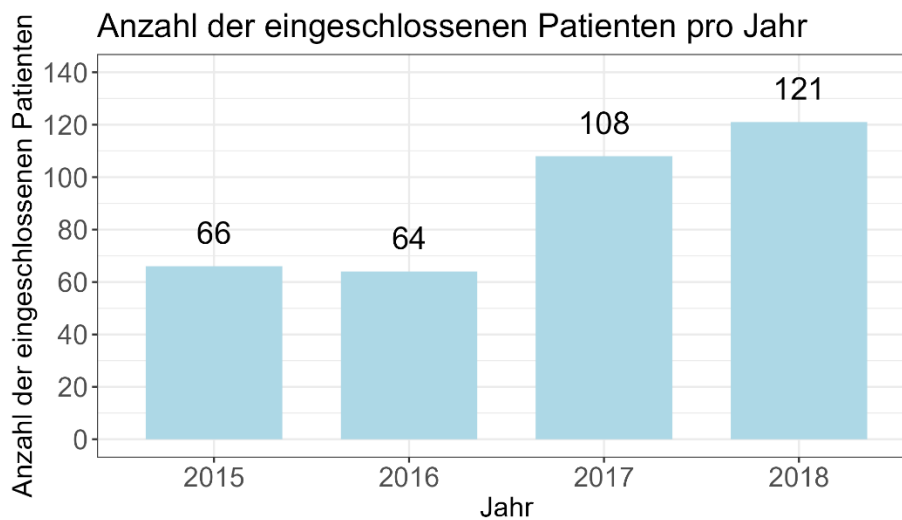


Abb. 5: Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Jahr

## 4.2 Charakterisierung der Studienpopulation

### 4.2.1 Allgemeine Charakterisierung

In der endgültigen Studienpopulation befanden sich 228 Männer (63,5%). Zwischen den beiden Geschlechtern gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Diagnosealters, jedoch waren die Männer größer und schwerer als die Frauen und hatten einen signifikant höheren BMI und BWK-10-SMI (Tab. 2). Des Weiteren waren männliche Patienten öfter aktive oder ehemalige Raucher und zeigten mehr Komorbiditäten im Sinne des oCCI. Die Prävalenz der Sarkopenie betrug insgesamt 33,1% (Männer: 39,9%; Frauen: 21,4%). Von den älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) waren insgesamt 41,1% sarkopen (Männer: 47,0%; Frauen: 29,4%). Es befanden sich signifikant mehr Männer in der sarkopenen Gruppe (Tab. 3). Aus diesem Grund kann die höhere Raucherquote und Anzahl an Komorbiditäten der sarkopenen Patienten im Vergleich zu den nicht-sarkopenen Patienten durch die Überrepräsentation von Männern in der sarkopenen Gruppe zustande gekommen sein. Allerdings gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in Bezug auf den ECOG. Im Vergleich zu den nicht-sarkopenen Patienten, hatten sarkopene Patienten einen schlechteren ECOG ( $P=0,002$ ). Es gab keinen Unterschied in der Häufigkeit pathologischer Tumorstadien, histologischer Subtypen sowie der Durchführung einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe. Rund die Hälfte der sarkopenen Patienten befand sich im pathologischen Tumorstadium I. Tabelle 4 zeigt eine Auflistung der histologischen Subtypen, die unter sonstige NSCLC zusammengefasst wurden. Der BMI der sarkopenen Patienten war geringer als der der nicht-sarkopenen Patienten ( $P=0,003$ ). Dennoch waren von den sarkopenen Patienten 46,2% normalgewichtig und 49,6% übergewichtig mit einem BMI von  $\geq 25$ . Am gesamten Kollektiv betrug der Anteil an Übergewichtigen 58,2%.

Abschließend betrachtet waren sarkopene Patienten überwiegend männlich und älter als nicht-sarkopene Patienten. Sie zeigten einen schlechteren Performance Status und einen geringeren BMI. Es ist ein Bias hinsichtlich dem signifikant häufigeren positiven Raucherstatus und höheren oCCI der sarkopenen Patienten durch den überproportionalen Männeranteil in der sarkopenen Gruppe möglich.

Tab. 2: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Männern und Frauen

Variable	Männer (n=228)	Frauen (n=131)	P-Wert
Diagnosealter (Jahre)	66,5 (59,8–73,2)	65,4 (56,8–72,5)	0,193 <sup>b</sup>
Größe (m)	1,75 (±0,07)	1,62 (±0,06)	<0,001 <sup>c</sup>
Gewicht (kg)	81 (72–93)	65 (56–76)	<0,001 <sup>b</sup>
BMI	26,6 (23,8–29,7)	24,7 (21,7–28,7)	0,001 <sup>b</sup>
BWK-10-SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	29,3 (25,0–33,3)	22,8 (20,4–25,8)	<0,001 <sup>b</sup>
oCCI	1 (1–3)	1 (0–2)	0,025 <sup>b</sup>
Raucherstatus			
Nie geraucht	15 (6,8%)	35 (27,6%)	<0,001 <sup>a</sup>
Jemals geraucht	204 (93,2%)	92 (72,4%)	
ECOG			
0	151 (70,9%)	85 (74,6%)	0,565 <sup>a</sup>
≥1	62 (29,1%)	29 (25,4%)	

a Chi-Quadrat-Test    b Mann-Whitney-U-Test    c t-Test    d Fisher-Exakt-Test

Tab. 3: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe

Variable	Alle Patienten	Nicht-sarkopene Gruppe (n=240)	Sarkopene Gruppe (n=119)	P-Wert
Geschlecht				
Mann	228 (63,5%)	137 (57,1%)	91 (76,5%)	<0,001 <sup>a</sup>
Frau	131 (36,5%)	103 (42,9%)	28 (23,5%)	
Diagnosealter (Jahre)	66,2 (58,6–73,1)	64,9 (56,9–71,9)	69,4 (63,7–74,3)	<0,001 <sup>b</sup>
BWK-10-SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )				
Mann	29,3 (25,0–33,3)	32,4 (29,9–35,4)	24,6 (22,5–26,7)	<0,001 <sup>b</sup>
Frau	22,8 (20,4–25,8)	23,9 (22,2–26,9)	18,7 (16,9–19,7)	<0,001 <sup>b</sup>
BMI	26,0 (23,1–29,4)	26,6 (23,4–30,1)	25,0 (22,4–27,8)	0,003 <sup>b</sup>
Gewicht nach WHO				
Normalgewicht	137 (38,2%)	82 (34,2%)	55 (46,2%)	0,032 <sup>a</sup>
Präadipositas	131 (36,5%)	88 (36,7%)	43 (36,1%)	
Adipositas	78 (21,7%)	62 (25,8%)	16 (13,4%)	
Untergewicht	13 (3,6%)	8 (3,3%)	5 (4,2%)	
Raucherstatus				
Nie geraucht	50 (14,5%)	43 (18,5%)	7 (6,2%)	0,002 <sup>a</sup>
Jemals geraucht	296 (85,5%)	190 (81,5%)	106 (93,8%)	
oCCI	1 (0–3)	1 (0–2)	2 (1–3)	0,001 <sup>b</sup>
aCCI	3 (2–5)	3 (2–4)	4 (3–6)	<0,001 <sup>b</sup>
ECOG				
0	236 (72,2%)	170 (77,6%)	66 (61,1%)	0,002 <sup>a</sup>
≥1	91 (27,8%)	49 (22,4%)	42 (38,9%)	
Größter Durchmesser (cm)	2,7 (1,7–4,5)	2,7 (1,6–4,3)	2,7 (1,8–4,5)	0,474 <sup>b</sup>
Histologie				
Adenokarzinom	180 (50,1%)	125 (52,1%)	55 (46,2%)	0,393 <sup>a</sup>
Plattenepithelkarzinom	117 (32,6%)	74 (30,8%)	43 (36,1%)	
SCLC	12 (3,3%)	6 (2,5%)	6 (5,0%)	
Sonstige NSCLC	50 (13,9%)	35 (14,6%)	15 (12,6%)	
Pathologisches Tumorstadium				
I	173 (48,6%)	118 (49,8%)	55 (46,2%)	0,816 <sup>a</sup>
II	66 (18,5%)	40 (16,9%)	26 (21,8%)	
III	82 (23,0%)	55 (23,2%)	27 (22,7%)	

IV	17 (4,8%)	11 (4,6%)	6 (5,0%)	
0	18 (5,1%)	13 (5,5%)	5 (4,2%)	
<b>Neoadjuvante Therapie</b>				
Nein	304 (84,7%)	207 (86,3%)	97 (81,5%)	0,241 <sup>a</sup>
Ja	55 (15,3%)	33 (13,8%)	22 (18,5%)	
<b>Adjuvante Therapie</b>				
Nicht empfohlen	184 (51,3%)	126 (52,5%)	58 (48,7%)	0,727 <sup>a</sup>
Empfohlen	175 (48,7%)	114 (47,5%)	61 (51,3%)	
<b>Zugang</b>				
Minimal-invasiv	140 (39,0%)	99 (41,3%)	41 (34,5%)	0,214 <sup>a</sup>
Thorakotomie	219 (61,0%)	141 (58,8%)	78 (65,5%)	
Anzahl resezierter Segmente	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	0,371 <sup>b</sup>
<b>Lymphadenektomie</b>				
Nein	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,052 <sup>d</sup>
Partiell	8 (2,2%)	3 (1,3%)	5 (4,2%)	
Ja	350 (97,5%)	237 (98,8%)	113 (95,0%)	
<b>Manschettenresektion</b>				
Nein	324 (90,3%)	208 (86,7%)	116 (97,5%)	0,001 <sup>d</sup>
Ja	35 (9,7%)	32 (13,3%)	3 (2,5%)	
VC % Soll	89,6 (±17,4)	91,5 (±17,3)	85,6 (±16,9)	0,003 <sup>c</sup>
FEV1 % Soll	83,1 (±19,9)	84,7 (±20,0)	79,8 (±19,4)	0,026 <sup>c</sup>
TLCO % Soll	61,0 (±19,6)	64,7 (±19,9)	53,5 (±16,6)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Ergospirometrie</b>				
Nein	195 (54,3%)	143 (59,6%)	52 (43,7%)	0,004 <sup>a</sup>
Ja	164 (45,7%)	97 (40,4%)	67 (56,3%)	
VO2max % Soll	69 (57–81)	74 (63–85)	62 (54–73)	0,001 <sup>b</sup>
Maximale Leistung % Soll	73 (61–91)	82 (64–101)	68 (57–81)	0,004 <sup>b</sup>
<b>Echokardiografie</b>				
Nein	187 (52,1%)	129 (53,8%)	58 (48,7%)	0,371 <sup>a</sup>
Ja	172 (47,9%)	111 (46,3%)	61 (51,3%)	
<b>Ejektionsfraktion</b>				
Normal	159 (92,4%)	102 (91,9%)	57 (93,4%)	1,000 <sup>d</sup>
Reduziert	13 (3,6%)	9 (8,1%)	4 (6,6%)	
<b>Anzahl der Klappenvitien</b>				
0	57 (33,3%)	39 (35,5%)	18 (29,5%)	0,729 <sup>a</sup>
1	27 (15,8%)	17 (15,5%)	10 (16,4%)	
>1	87 (50,9%)	54 (49,1%)	33 (54,1%)	
<b>Schwere der Klappenvitien</b>				
Minimal	8 (7,1%)	4 (5,7%)	4 (9,3%)	0,843 <sup>d</sup>
Gering	80 (70,8%)	49 (70,0%)	31 (72,1%)	
Mittel	19 (16,8%)	13 (18,6%)	6 (14,0%)	
Schwer	6 (5,3%)	4 (5,7%)	2 (4,7%)	

Tab. 4: Häufigkeit der histologischen Subtypen unter sonstige NSCLC

Sonstige NSCLC (n=50)	N (%)
Neuroendokriner Tumor (exkl. SCLC)	37 (74,0%)
Adenosquamöses Karzinom	5 (10,0%)
Sarkomatoides Karzinom	3 (6,0%)
Nicht näher spezifizierbares NSCLC	2 (4,0%)
Mukoepidermoides Karzinom	1 (2,0%)
Großzelliges Karzinom	2 (4,0%)

#### 4.2.2 Details zur Operation

Es wurden 267 Lobektomien (74,4%), 59 Segmentektomien (16,4%), 17 Bilobektomien (4,7%) und 16 Pneumonektomien (4,5%) durchgeführt. Die Resektionen wurden zum Teil als angio- und/oder bronchoplastische Manschettenresektionen (9,7%) durchgeführt. Abgesehen davon, dass sarkopene Patienten seltener eine angio- und/oder bronchoplastische Erweiterung erhielten ( $P=0,001$ ), unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Operationsdetails nicht signifikant (Tab. 3). Als Zugang wurde generell etwas häufiger eine Thorakotomie gewählt im Vergleich zu einem minimal-invasiven Verfahren (61,0% vs. 39,0%). Im Durchschnitt betrug das Resektionsausmaß 4 (3–5) Segmente und in nahezu allen Fällen erfolgte eine Lymphadenektomie.

#### 4.2.3 Auswertung der kardiopulmonalen Parameter

Die Lungenfunktionsparameter sind ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung der funktionellen Operabilität eines Lungenkarzinoms. Als Beispiel für die kardiale Funktion wurde die Herzechokardiografie evaluiert. Bei fünf Patienten war keine Spirometrie in der elektronischen Patientenakte archiviert. Eine weitere Patientin erhielt die Lungenfunktionstestung bei Tracheostoma. Die VC % Soll ( $P=0,003$ ), der TLCO % Soll ( $P<0,001$ ) und das FEV1 % Soll ( $P=0,026$ ) waren signifikant geringer bei den sarkopenen Patienten im Vergleich zu den nicht-sarkopenen Patienten (Tab. 3; Abb. 6). Sarkopene Patienten erhielten signifikant häufiger als Zusatzdiagnostik eine Ergospirometrie (56,3% vs. 40,4%;  $P=0,004$ ). Sie erzielten in dieser Untersuchung eine geringere VO<sub>2</sub>max % Soll ( $P=0,001$ ) sowie eine geringere maximale Leistung % Soll ( $P=0,004$ ). Nach geschlechtsspezifischer Trennung schnitten sarkopene Männer und Frauen in allen Lungenfunktionsparametern jeweils schlechter ab als nicht-sarkopene Männer und Frauen. Signifikant waren die Unterschiede allerdings nur für den TLCO % Soll und die VO<sub>2</sub>max % Soll unter den Männern und den TLCO % Soll unter den Frauen.

Eine präoperative Echokardiografie war bei 172 Patienten (47,9%) vorhanden. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit dieser Untersuchung, weder zwischen den Geschlechtern ( $P=0,206$ ) noch zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe ( $P=0,371$ ). Darüber hinaus gab es hinsichtlich der Ejektionsfraktion und der Anzahl und Schwere der Klappenvitien keine signifikanten Unterschiede zwischen den sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten ( $P>0,729$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sarkopene Patienten in der präoperativen Lungenfunktion schlechtere Werte erzielten. Bezüglich der erfassten kardialen Parameter unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

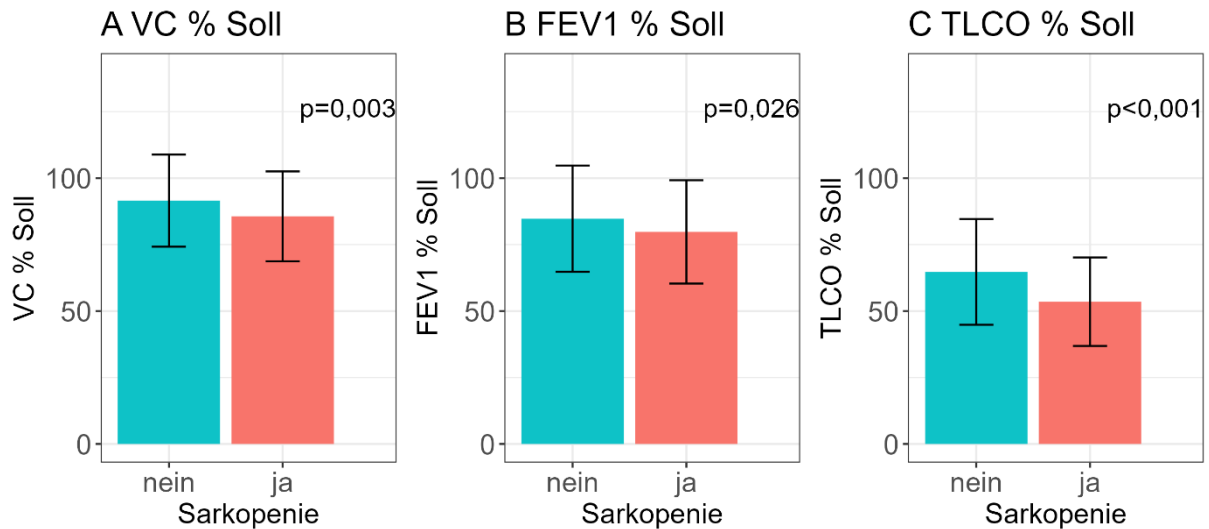


Abb. 6: Vergleich der Lungenfunktionsparameter (A) VC % Soll, (B) FEV1 % Soll und (C) TLCO % Soll zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe

#### 4.2.4 Korrelation des Skelettmuskelindex mit den Parametern der Lungenfunktion

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die SMIs der oberen, mittleren und unteren Brustwirbelsäule mit den Lungenfunktionsparametern korrelieren. Die Pearson-Korrelationskoeffizienten mit der VC % Soll, dem FEV1 % Soll und dem TLCO % Soll waren sowohl für den BWK-5-SMI, den BWK-8-SMI als auch den BWK-10-SMI generell schwach ausgeprägt und zumeist nicht signifikant. Die stärkste Korrelation für beide Geschlechter bestand zwischen dem BWK-10-SMI und dem TLCO % Soll, dennoch war sie mit einem Pearson's r von 0,309 eher gering (Abb. 7).

Zusammenfassend waren jegliche Korrelation des SMI auf Höhe von BWK 5, 8 und 10 mit den Lungenfunktionsparametern mäßig bis schwach ausgeprägt.

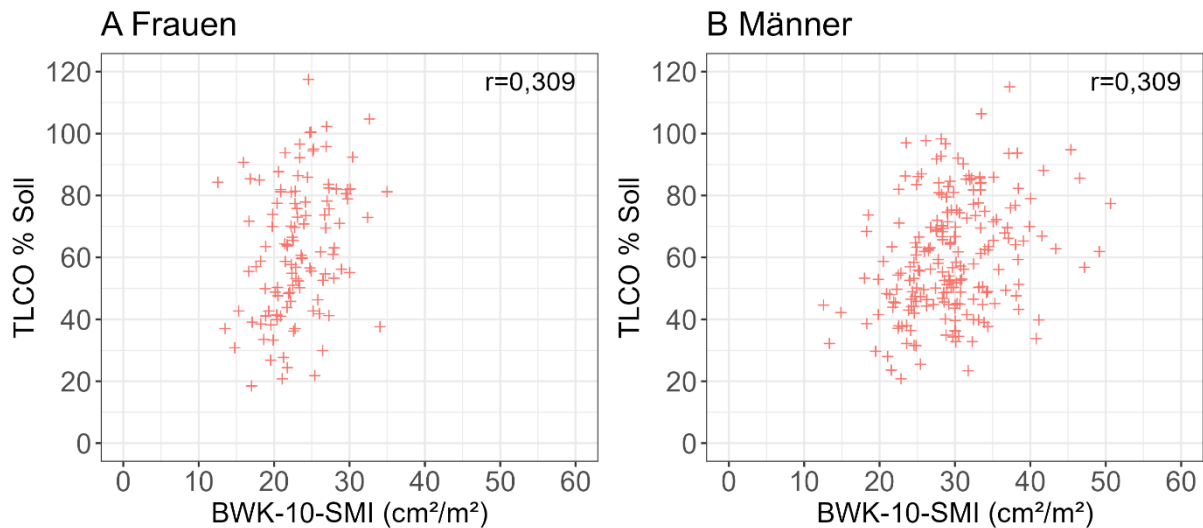


Abb. 7: Korrelation des BWK-10-SMI mit dem TLCO % Soll für (A) Frauen und (B) Männer, P jeweils <0,001

#### 4.2.5 Auswertung von Zweitkarzinomen und Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Resektion

Bei 66 aller Patienten (18,4%) war ein metachrones Zweitkarzinom innerhalb der letzten zehn Jahre vor der Diagnose des Lungenkarzinoms bekannt. Davon befanden sich acht Karzinome in der Lunge. 28 Patienten (7,8%) wiesen ein synchrones Zweitkarzinom auf, wovon neun auf die Lunge entfielen.

Bei 20 Patienten (5,6%) bestanden zum Zeitpunkt der Resektion Fernmetastasen (Abb. 8).

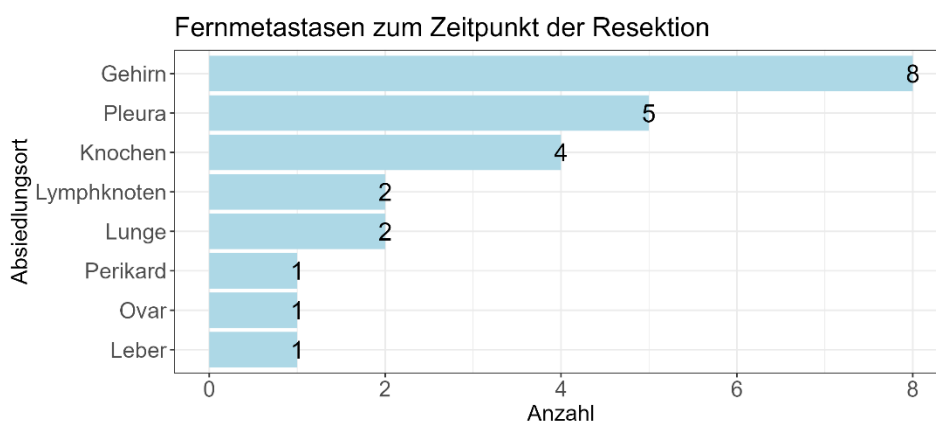


Abb. 8: Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Resektion

#### 4.2.6 Auswertung von Zweitkarzinomen, Rezidiven und Fernmetastasen im Nachbeobachtungszeitraum

Bei 18 Patienten (5,0%) wurde ein Zweitkarzinom im Nachbeobachtungszeitraum festgestellt. Davon wurden sechs Karzinome in der Lunge registriert.

51 Patienten (14,2%) entwickelten im Verlauf eine Fernmetastasierung. Die häufigsten Absiedlungsorte der metachronen Fernmetastasierung sind in Abb. 9 aufgeführt.

Außerdem wurden bei 64 Patienten (17,8%) Rezidive festgestellt.

Bezüglich des metachronen und synchronen Auftretens von Zweitkarzinomen und Fernmetastasen sowie des Vorliegens von Rezidiven unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant ( $P > 0,076$ ).

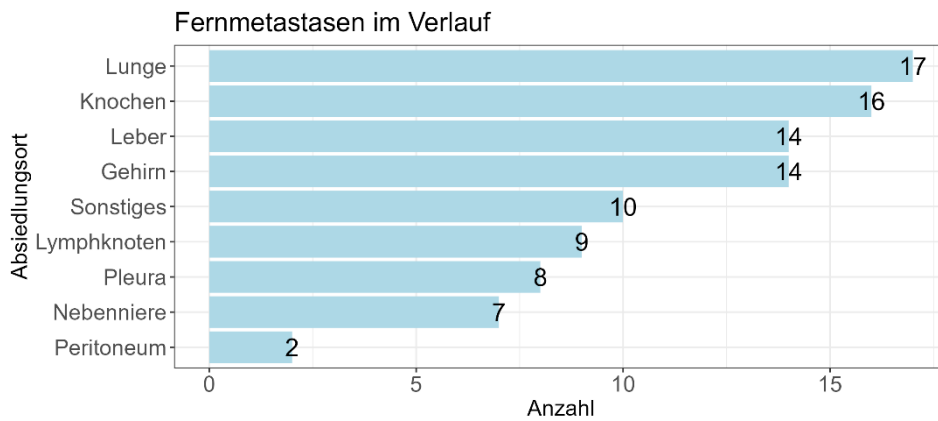


Abb. 9: Fernmetastasen im Verlauf

### 4.3 Auswertung der CT-Aufnahmen

#### 4.3.1 Verfügbarkeit und Aktualität

Ein CT Thorax mit Oberbaucheinschluss wird von der S3-Leitlinie als Routinediagnostik bei Lungenkarzinom-Patienten empfohlen (7) und war dementsprechend signifikant häufiger verfügbar und aktueller als das CT Abdomen und PET/CT ( $P < 0,010$ ; Abb. 10). CT-Aufnahmen des Abdomens waren lediglich bei 28,7% der Patienten verfügbar. Ferner wurde das CT Thorax überwiegend mit Kontrastmittel angefertigt (81,3%). Die Skelettmuskeldichte war im Mittel etwas höher in der kontrastmittelverstärkten als in der nativen CT-Aufnahme (25,5 vs. 23,3 HU;  $P < 0,001$ ). Der Einsatz von Kontrastmittel war jedoch nicht mit der Häufigkeit einer Sarkopenie-Diagnose assoziiert ( $P > 0,623$ ). Die Auswertung der Skelettmuskulatur auf Höhe von BWK 10 im konventionellen CT war bei den meisten Patienten möglich, außer bei drei Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei weiteren sechs Patienten (1,7%) war kein CT Thorax verfügbar, jedoch konnte die Skelettmuskulatur auf Höhe von BWK 10 im CT Abdomen evaluiert werden. Im Vergleich zu BWK 10 konnte lediglich bei 289 Patienten (80,5%) BWK 5 ausgewertet werden, bei 336 Patienten (93,6%) BWK 8 und bei 123 Patienten (34,3%) LWK 3. Die Gründe hierfür waren die Positionierung des Patienten, ein limitierter Bildausschnitt und sonstige Artefakte.

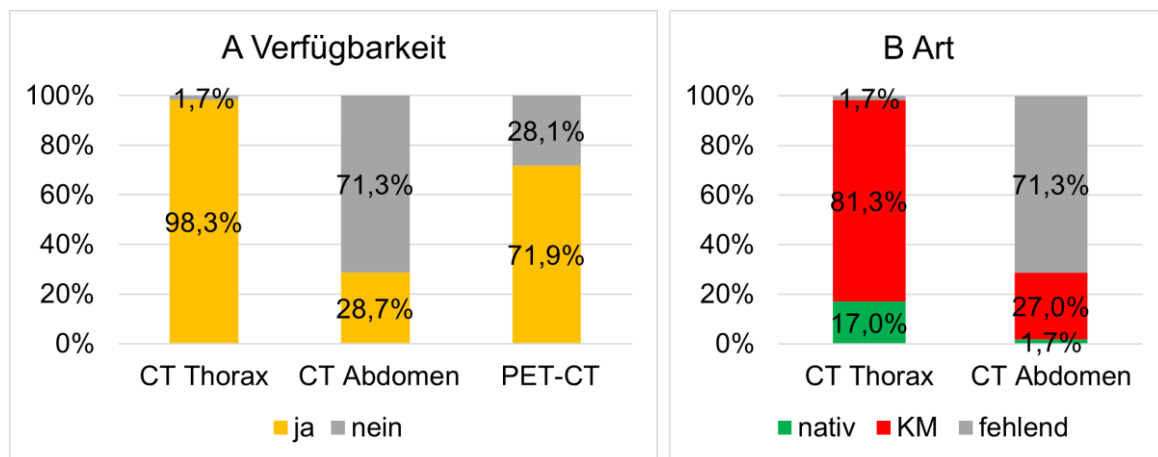


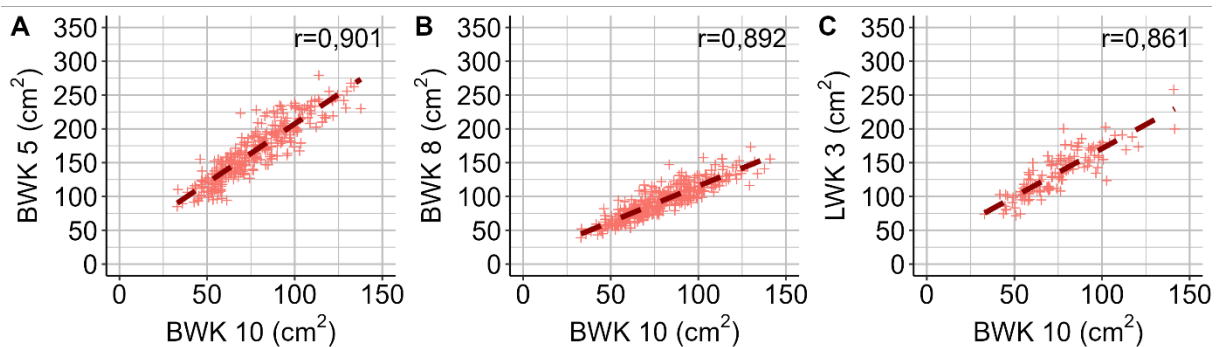
Abb. 10: Vergleich der (A) Verfügbarkeit von CT Thorax, CT Abdomen und PET/CT sowie (B) Art des CT Thorax und CT Abdomen

#### 4.3.2 Korrelation der Skelettmuskel-Parameter auf den verschiedenen Messhöhen im konventionellen CT und PET/CT

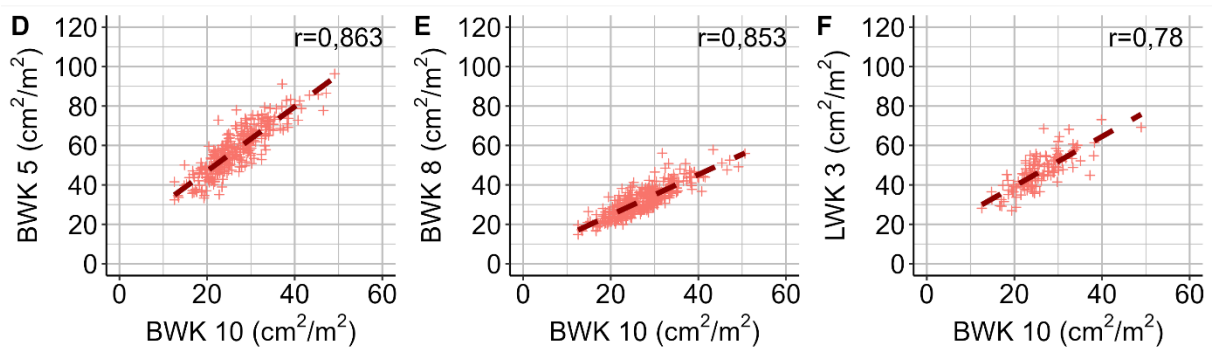
Die absolute Skelettmuskelfläche, der Skelettmuskelindex sowie die Skelettmuskeldichte auf Höhe von BWK 10 korrelierten jeweils stark mit den Messwerten auf Niveau

der oberen und mittleren Brustwirbelsäule, sowie der Lendenwirbelsäule ( $r > 0,698$ ;  $P < 0,001$ ; Abb. 11). Der BWK-10-SMI, der unter anderem zur Einteilung der Patienten in eine sarkopene und nicht-sarkopene Gruppe verwendet wurde, wurde im konventionellen CT erhoben. Trotz unterschiedlicher CT-Technik korrelierte er stark mit den SMIs auf Höhe von BWK 5, 8, 10 und LWK 3 im PET/CT ( $r > 0,783$ ;  $P < 0,001$ ). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das CT Thorax häufiger verfügbar und aktueller als das CT Abdomen und das PET/CT war. Dabei war die Messung auf Höhe von BWK 10 am häufigsten möglich. Der BWK-10-SMI korrelierte sowohl im konventionellen CT als auch im PET/CT stark mit den SMIs der übrigen Messlevel.

### Skelettmuskelfläche



### Skelettmuskelindex



### Skelettmuskeldichte

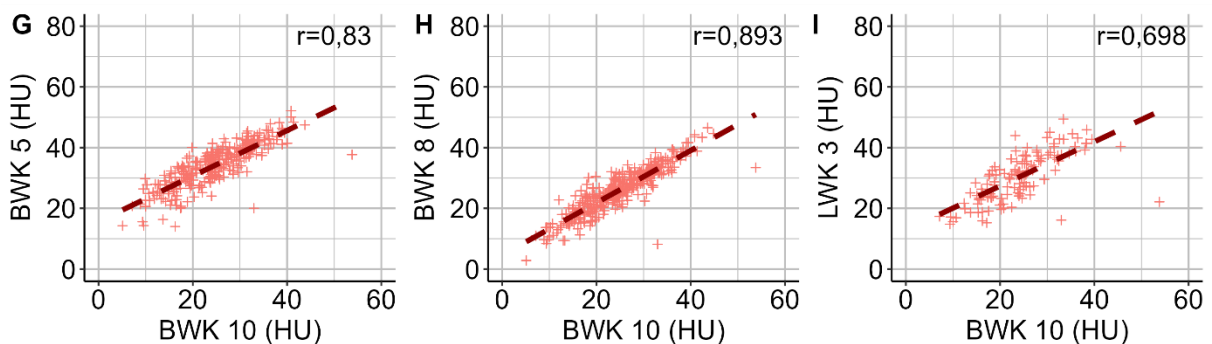


Abb. 11: Korrelation der (A–C) Skelettmuskelfläche, des (D–F) Skelettmuskelindex und der (G–I) Skelettmuskeldichte auf Höhe von BWK 10, BWK 5, BWK 8 und LWK 3, P jeweils  $< 0,001$

#### 4.4 Auswertung der Risikofaktoren für die Prävalenz der Sarkopenie

Eine univariable logistische Regression diente der Identifizierung von Risikofaktoren für die Prävalenz der Sarkopenie. Alle Variablen mit  $P < 0,05$  in der univariablen Analyse wurden in ein multivariablen Modell aufgenommen. Es zeigte sich eine Signifikanz für eine höhere OR für Sarkopenie mit einem höherem oCCI in der univariablen logistischen Regression ( $P = 0,034$ ; Tab. 5), die jedoch nicht mehr im multivariablen Modell bestand. Das Diagnosealter war ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten der Sarkopenie. Wurden oCCI und Diagnosealter im multivariablen Modell in Form des aCCI zu einer Variablen kombiniert, so war der aCCI wiederum signifikant (OR 1,19; KI 1,03–1,36;  $P = 0,019$ ). Die Signifikanz des aCCI mochte vorwiegend aufgrund des Alters bestehen, während die Vorerkrankungen alleine, basierend auf dem oCCI, keinen unabhängigen Faktor für die Prävalenz der Sarkopenie darstellten. Tumorstadium und Histologie waren ebenfalls nicht signifikant mit dem Auftreten von Sarkopenie assoziiert ( $P > 0,171$ ). Mit zunehmendem BMI und TLCO % Soll nahm die OR für Sarkopenie ab, diese Assoziation blieb auch im multivariablen Modell signifikant bestehen ( $P < 0,029$ ).

Des Weiteren war die Korrelation der metrischen Variablen SMI und BMI mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,440 für Männer und 0,398 für Frauen signifikant (Abb. 12). Erwähnenswert dabei ist, dass Patienten mit einem identischen BMI große Unterschiede bezüglich des SMI aufweisen können. So bewegte sich der SMI für sechs männliche Studienteilnehmer mit dem gleichen BMI von 28,1 zwischen 22,6 und 39,1  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  (Tab. 6).

Die drei unabhängigen Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von Sarkopenie assoziiert waren, waren ein zunehmendes Diagnosealter, ein abnehmender BMI und ein abnehmender TLCO % Soll.

Tab. 5: Univariable und multivariable logistische Regressionen zur Untersuchung der Co-Faktoren, die mit der Prävalenz der Sarkopenie assoziiert sind

Variable	Univ. OR (KI)	P-Wert	Multiv. OR (KI)	P-Wert
Diagnosealter (pro 10 Jahre Zunahme)	1,79 (1,38–2,32)	<0,001	2,21 (1,53–3,30)	<0,001
Geschlecht				
Weiblich	Ref.			
Männlich	2,44 (1,49–4,01)	<0,001	1,37 (0,59–3,23)	0,463
Raucherstatus				
Nie geraucht	Ref.			
Jemals geraucht	3,43 (1,49–7,89)	0,004	2,04 (0,76–6,02)	0,173
BMI	0,93 (0,89–0,97)	0,002	0,90 (0,84–0,97)	0,004
ECOG				
0	Ref.			
≥1	2,21 (1,34–3,64)	0,002	1,41 (0,75–2,62)	0,284
oCCI	1,14 (1,01–1,29)	0,034	0,97 (0,81–1,15)	0,722
FEV1 % Soll (pro 10% Zunahme)	0,88 (0,79–0,99)	0,027	61,58 (0,07–5760)	0,233
TLCO % Soll (pro 10% Zunahme)	0,73 (0,63–0,83)	<0,001	0,80 (0,66–0,98)	0,029
VC % Soll (pro 10% Zunahme)	0,82 (0,71–0,93)	0,003	0,89 (0,70–1,11)	0,309
Pathologisches Stadium				
I	Ref.			
II	1,40 (0,77–2,51)	0,268		
III	1,05 (0,60–1,85)	0,856		
IV	1,17 (0,41–3,33)	0,768		
0	0,825 (0,28–2,43)	0,727		
Neoadjuvante Therapie				
Nein	Ref.			
Ja	1,42 (0,79–2,57)	0,242		
Histologie				
Adenokarzinom	Ref.			
Plattenepithelkarzinom	1,32 (0,81–2,169)	0,268		
SCLC	2,27 (0,70–7,36)	0,171		
Sonstige NSCLC	0,97 (0,49–1,93)	0,940		
Größter Durchmesser	1,01 (0,93–1,10)	0,857		
Synchrones Zweitkarzinom				
Nein	Ref.			
Ja	1,84 (0,85–4,00)	0,125		
Vorbestehendes metachrones Zweitkarzinom				
Nein	Ref.			
Ja	1,64 (0,95–2,83)	0,078		

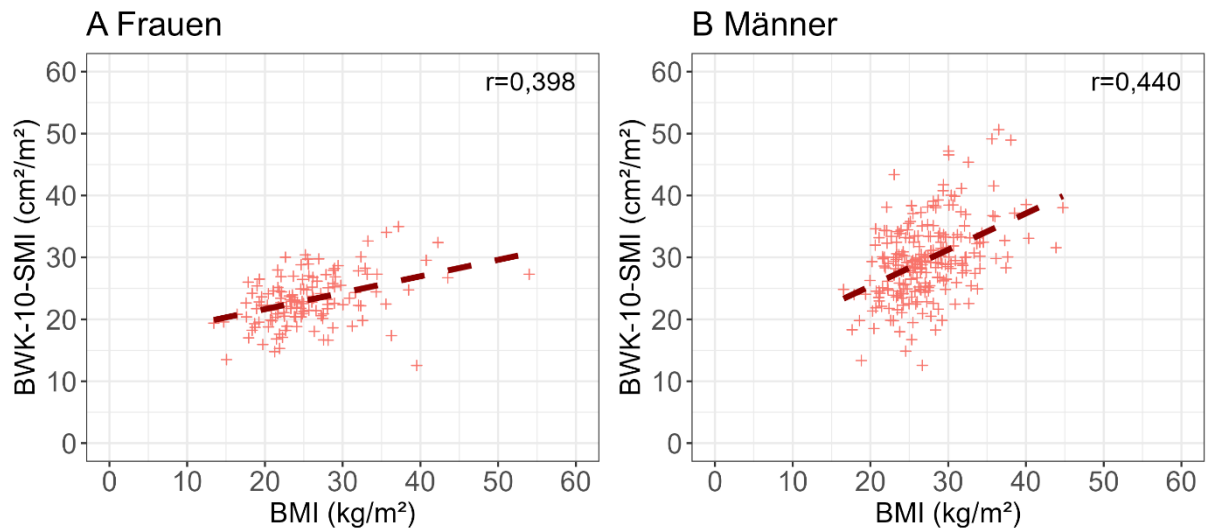


Abb. 12: Korrelation des BWK-10-SMI mit dem BMI für (A) Frauen und (B) Männer, P jeweils <0,001

Tab. 6: Variabilität des SMI bei Patienten mit dem gleichen BMI

Patient	Geschlecht	Sarkopenie	BMI	SMI (cm <sup>2</sup> )	Mittlere Dichte (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )
1	weiblich	ja	28,1	16,64	9,58
2	weiblich	nein	28,1	22,41	19,73
3	weiblich	nein	28,1	25,10	14,79
4	männlich	ja	28,1	22,59	15,55
5	männlich	nein	28,1	30,65	24,85
6	männlich	nein	28,1	31,17	34,68
7	männlich	nein	28,1	35,13	28,83
8	männlich	nein	28,1	38,40	32,51
9	männlich	nein	28,1	39,08	37,82

#### 4.5 Auswertung postoperativer Komplikationen

Zur Darstellung der kurzfristigen Auswirkungen der Sarkopenie wurden die Unterschiede zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe hinsichtlich des Auftretens ausgewählter postoperativer Komplikationen untersucht. Bezüglich der erfassten postoperativen Komplikationen gab es mehrere signifikante Unterschiede zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe (Tab. 7). Insgesamt betrug die OR für alle genannten postoperativen Komplikationen 2,04 (KI 0,99–4,19; P=0,050) für sarkopene Patienten im Vergleich zu nicht-sarkopenen Patienten. Drei Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Sie gehörten allesamt zur sarkopenen Gruppe und wurden in die Überlebensanalysen miteingeschlossen.

Tab. 7: Vergleich der Häufigkeit postoperativer Komplikationen zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe

Variable	Alle Patienten	Nicht-sarkopene Gruppe (n=240)	Sarkopene Gruppe (n=119)	P-Wert
<b>Postoperative Komplikationen</b>				
Nein	326 (90,8%)	223 (92,9%)	103 (86,6%)	0,050 <sup>a</sup>
Ja	33 (9,2%)	17 (7,1%)	16 (13,4%)	
<b>Bronchusstumpfsuffizienz</b>				
Nein	349 (97,2%)	238 (99,2%)	111 (93,3%)	0,003 <sup>d</sup>
Ja	10 (2,8%)	2 (0,8%)	8 (6,7%)	
<b>Pleuraempyem</b>				
Nein	347 (96,7%)	235 (97,9%)	112 (94,1%)	0,059 <sup>a</sup>
Ja	12 (3,3%)	5 (2,1%)	7 (5,9%)	
<b>Hämatothorax</b>				
Nein	353 (98,3%)	238 (99,2%)	116 (96,6%)	0,096 <sup>d</sup>
Ja	6 (1,7%)	2 (0,8%)	4 (3,4%)	
<b>Chylothorax</b>				
Nein	357 (99,4%)	239 (99,6%)	118 (99,2%)	0,554 <sup>d</sup>
Ja	2 (0,6%)	1 (0,4%)	1 (0,8%)	
<b>Wundheilungsstörung mit Notwendigkeit einer Re-OP</b>				
Nein	354 (98,6%)	237 (98,8%)	117 (98,3%)	0,668 <sup>d</sup>
Ja	5 (1,4%)	3 (1,3%)	2 (1,7%)	
<b>Parenchymfistel mit Notwendigkeit einer Re-OP</b>				
Nein	355 (98,9%)	236 (98,3%)	119 (100,0%)	0,306 <sup>d</sup>
Ja	4 (1,1%)	4 (1,7%)	0 (0,0%)	
<b>Operationsletalität</b>				
Kein Ereignis	356 (99,2%)	240 (100,0%)	116 (97,5%)	0,036 <sup>d</sup>
Ereignis	3 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (0,8%)	

a Chi-Quadrat-Test    b Mann-Whitney-U-Test    c t-Test    d Fisher-Exakt-Test

#### 4.6 Einfluss der Sarkopenie auf das postoperative Überleben

Die Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamt- und karzinomspezifischen Überleben zeigten, dass die nicht-sarkopene Gruppe signifikant länger als die sarkopene Gruppe überlebte (Log-Rank  $P < 0,001$ ; Abb. 13 und 14). Nach zusätzlicher Trennung nach Geschlecht bildete sich weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil der nicht-sarkopenen Männer und Frauen gegenüber den jeweils sarkopenen Männern und Frauen bezüglich des Gesamt- sowie karzinomspezifischen Überlebens ab (Log-Rank  $P < 0,035$ ; Abb. 15 und 16).

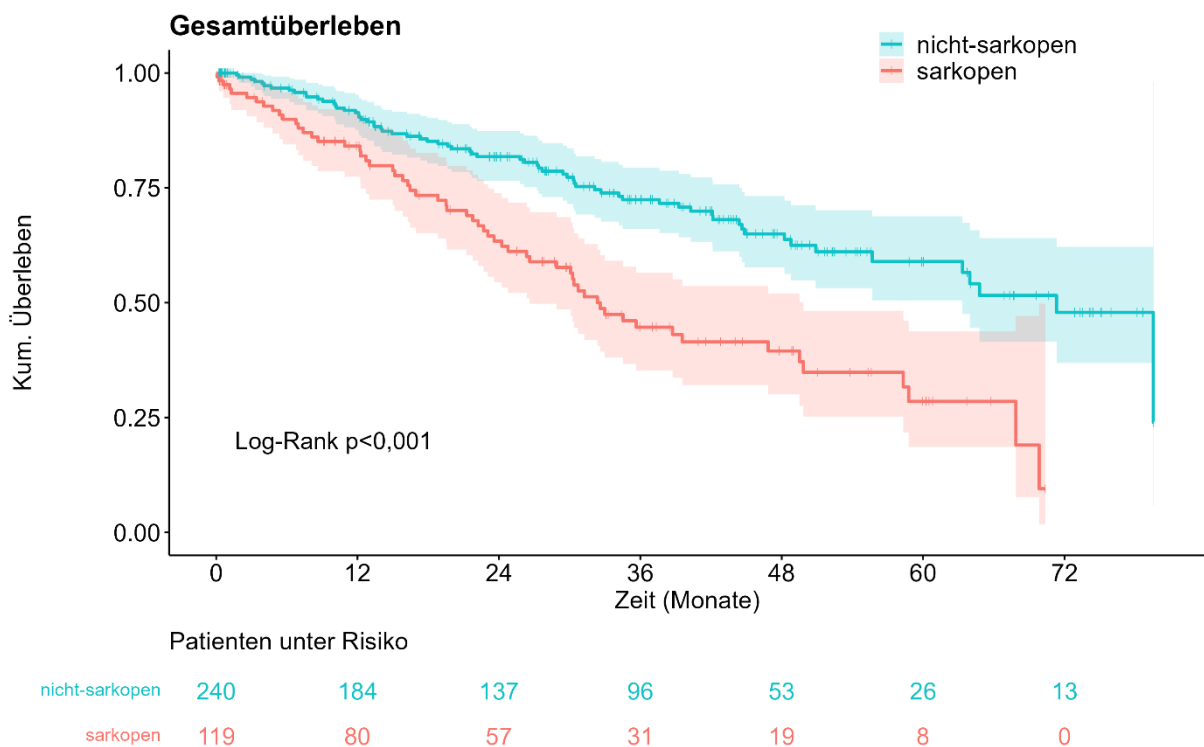


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation

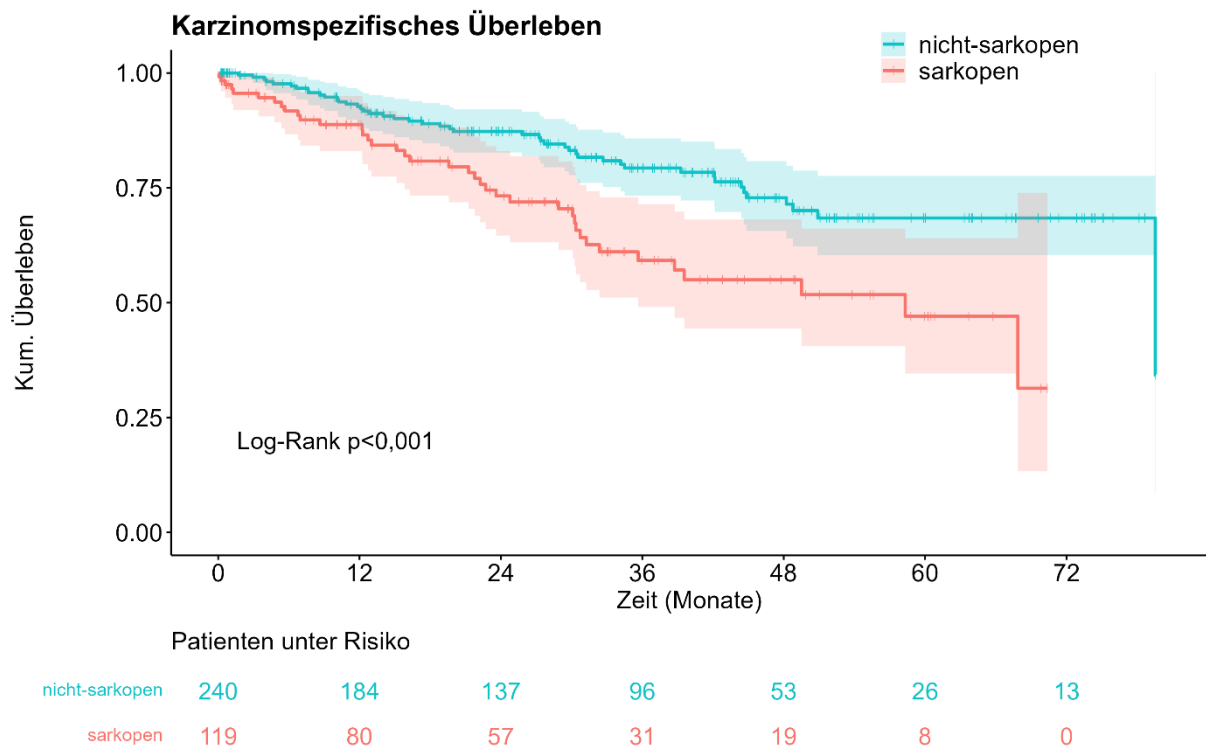


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven zum karzinomspezifischen Überleben der gesamten Studienpopulation

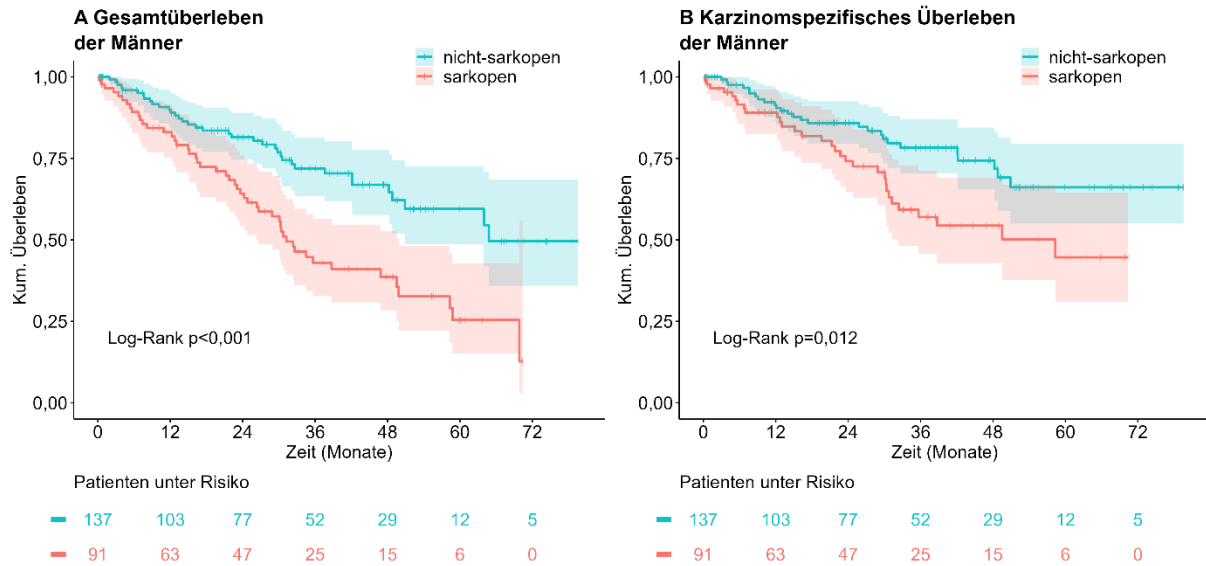


Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der männlichen Patienten

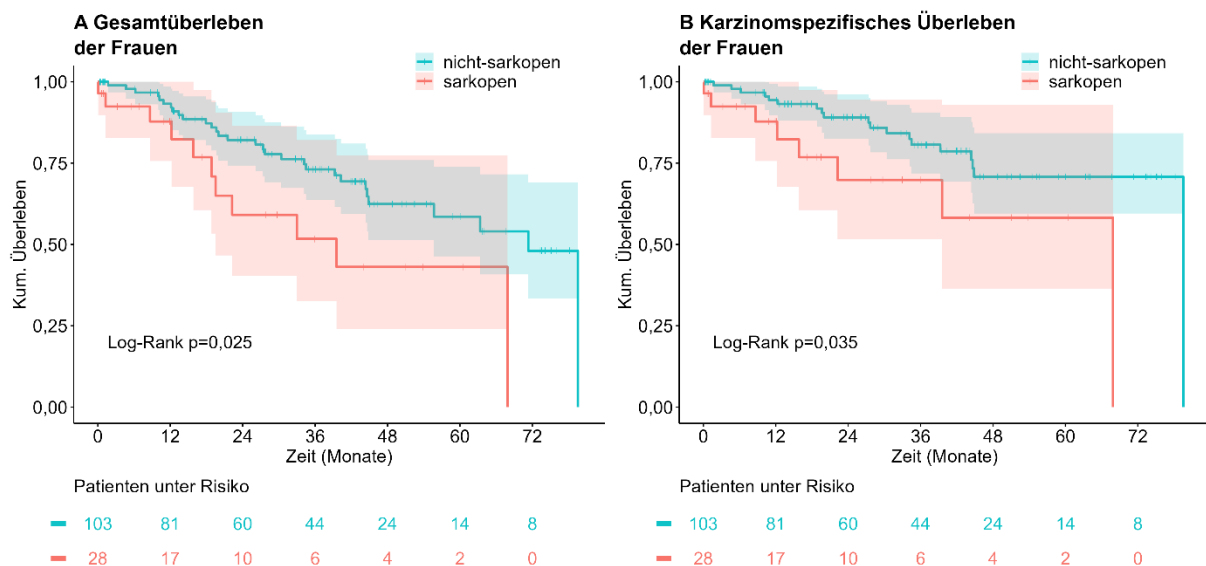


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der weiblichen Patienten

Im Anschluss erfolgte eine Auswertung mittels Cox Proportional Hazards-Regressions-Modell. Basierend auf Modellen der STS wurden Variablen zur Untersuchung des Überlebens vorselektioniert (65, 66). Diese wurden zunächst im univariablen Cox-Regressions-Modell zum Gesamtüberleben untersucht. Entsprechend den Ergebnissen der univariablen Cox-Regression, den Empfehlungen zur Vermeidung von Overfitting (67) und der klinischen Erfahrung wurden die Kovariablen für das multivariable Modell wie folgt reduziert: Geschlecht, BMI, aCCI, FEV1 % Soll, Anzahl resezierter Segmente, Raucherstatus und pathologisches Tumorstadium. Die Modifikationen, die von der Literatur abweichen werden im Folgenden erläutert. Der BMI wurde als metrische Variable in die multivariablen Cox-Regressions-Modelle für das Langzeit-Überleben übernommen. Die Komorbiditätslast und das Diagnosealter wurden in Form des aCCI in der multivariablen Analyse berücksichtigt. Der aCCI diene als kumulative Bewertung der allgemeinen gesundheitlichen Verfassung der Patienten. Im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG von 0, waren Patienten mit einem ECOG  $\geq 1$  signifikant älter (medianes Diagnosealter 70 vs. 65 Jahre;  $P < 0,001$ ) und zeigten eine signifikant höhere Komorbiditätsrate (medianer CCI 2 (1–3) vs. 1 (0–2);  $P < 0,001$ ). Um zu berücksichtigen, dass eine Mehr-Segmentresektion das gleiche Ausmaß wie eine Lobektomie haben kann (z. B. rechter OL und Segment 1–3 links), wurde die Anzahl der resezierten Segmente einbezogen. In den Modellen der STS werden Keilresektionen, Segmentektomien, Lobektomien, Bilobektomien und Pneumonektomien differenziert (65, 66). Zur Berücksichtigung der neoadjuvanten Vorbehandlung und Tumorregression wurde

zusätzlich das Tumorstadium 0 einbezogen. Es kennzeichnet Patienten mit vollständiger Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie. In der univariablen Analyse zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom. Aus diesem Grund wurde die Histologie nicht als Variable in das multivariable Modell aufgenommen.

Im multivariablen Cox-Regressions-Modell war die Prävalenz der Sarkopenie ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Gesamt- (HR 2,10; KI 1,42–3,11; P<0,001; Tab. 8) und karzinomspezifisches Überleben (HR 2,07; KI 1,29–3,33; P=0,003; Tab. 9). Daneben waren der aCCI, das FEV1 % Soll und das pathologische Tumorstadium unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Für das karzinomspezifische Überleben war ebenfalls die Zuordnung zum Tumorstadium relevant. Die univariable Cox-Regressions-Analyse zum Gesamtüberleben zeigte, dass ein höherer Skelettmuskelindex mit einer niedrigeren Sterberate (HR 0,67; KI 0,50–0,91; P=0,010) einhergeht.

Anschließend wurden multivariable Cox-Regressions-Modelle für beide Geschlechter getrennt erstellt. Unter den Männern waren die Sarkopenie und das Tumorstadium unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Hingegen war für die Frauen lediglich die Sarkopenie ein signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sarkopenie neben dem aCCI, dem FEV1 und dem pathologischen Tumorstadium ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Lungenkarzinom-Patienten ist.

Tab. 8: Univariable und multivariable Cox-Regressionsen zum Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation

Variable	Univar. HR (KI)	P-Wert	Multivar. HR (KI)	P-Wert
BWK-10-SMI (pro 10 Einheiten Zunahme)	0,67 (0,50–0,91)	0,010		
Sarkopenie				
Nein	Ref.			
Ja	2,30 (1,62–3,28)	<0,001	2,10 (1,42–3,11)	<0,001
Geschlecht				
Weiblich	Ref.			
Männlich	1,30 (0,89–1,88)	0,171	1,09 (0,67–1,78)	0,717
BMI	0,97 (0,94–1,01)	0,096	1,00 (0,96–1,04)	0,816
Diagnosealter (pro 10 Jahre Zunahme)	1,46 (1,20–1,78)	<0,001		
oCCI	1,08 (0,99–1,88)	0,082		
aCCI	1,11 (1,03–1,18)	0,005	1,12 (1,03–1,22)	0,011

FEV1 % Soll (pro 10% Zunahme)	0,04 (0,00–0,57)	0,017	0,04 (0,00–0,84)	0,039
Anzahl resezierter Segmente	1,06 (0,97–1,16)	0,187	1,06 (0,96–1,16)	0,272
Pathologisches Stadium				
I	Ref.			
II	1,78 (1,09–2,91)	0,021	1,76 (1,06–2,92)	0,029
III	1,74 (1,12–2,71)	0,013	1,76 (1,08–2,87)	0,023
IV	4,55 (2,43–8,54)	<0,001	6,10 (3,05–12,22)	<0,001
0	1,50 (0,67–3,34)	0,327	1,87 (0,80–4,37)	0,145
ECOG				
0	Ref.			
≥1	2,10 (1,43–3,08)	<0,001		
Histologie				
Adenokarzinom	Ref.			
Plattenepithelkarzinom	1,36 (0,86–2,15)	0,186		
SCLC	2,82 (1,19–6,70)	0,019		
Sonstige NSCLC	0,17 (0,04–0,69)	0,013		
Raucher				
Nie geraucht	Ref.			
Jemals geraucht	1,93 (1,04–3,60)	0,038	1,57 (0,80–3,06)	0,189

Tab. 9: Univariable und multivariable Cox-Regressionen zum karzinomspezifischen Überleben der gesamten Studienpopulation

Variable	Univar. HR (KI)	P-Wert	Multivar. HR (KI)	P-Wert
Sarkopenie				
Nein	Ref.			
Ja	2,11 (1,37–3,24)	<0,001	2,07 (1,29–3,33)	0,003
Geschlecht				
Weiblich	Ref.			
Männlich	1,30 (0,82–2,06)	0,259	1,02 (0,56–1,85)	0,956
BMI	0,98 (0,94–1,02)	0,332	1,01 (0,96–1,06)	0,770
aCCI	1,08 (0,99–1,17)	0,097	1,11 (1,00–1,24)	0,054
FEV1 % Soll (pro 10% Zunahme)	0,04 (0,00–1,14)	0,060	0,08 (0,00–3,85)	0,199
Anzahl resezierter Segmente	1,08 (0,97–1,20)	0,173	1,07 (0,95–1,21)	0,268
Pathologisches Stadium				
I	Ref.			
II	2,26 (1,26–4,04)	0,006	2,00 (1,10–3,62)	0,023
III	1,81 (1,03–3,15)	0,037	1,50 (0,81–2,80)	0,198
IV	5,88 (2,88–11,97)	<0,001	6,84 (3,10–15,09)	<0,001
0	1,01 (0,30–3,34)	0,992	1,07 (0,31–3,67)	0,916
Raucher				
Nie geraucht	Ref.		Ref.	
Jemals geraucht	2,47 (1,07–5,69)	0,034	2,03 (0,84–4,91)	0,118

4.7 Einfluss des pathologischen Tumorstadiums auf das postoperative Überleben  
 Bezüglich des pathologischen Tumorstadiums unterschieden sich die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamt- und karzinomspezifische Überleben signifikant (Log-Rank  $P < 0,001$ ; Abb. 17). Die multivariablen Cox-Regressions-Analysen hinsichtlich des Gesamt- und karzinomspezifischen Überlebens lieferten Hazard Ratios von  $\geq 1,50$  für die Tumorstadien II, III und IV im Vergleich zu Tumorstadium I (Tab. 8 und 9).

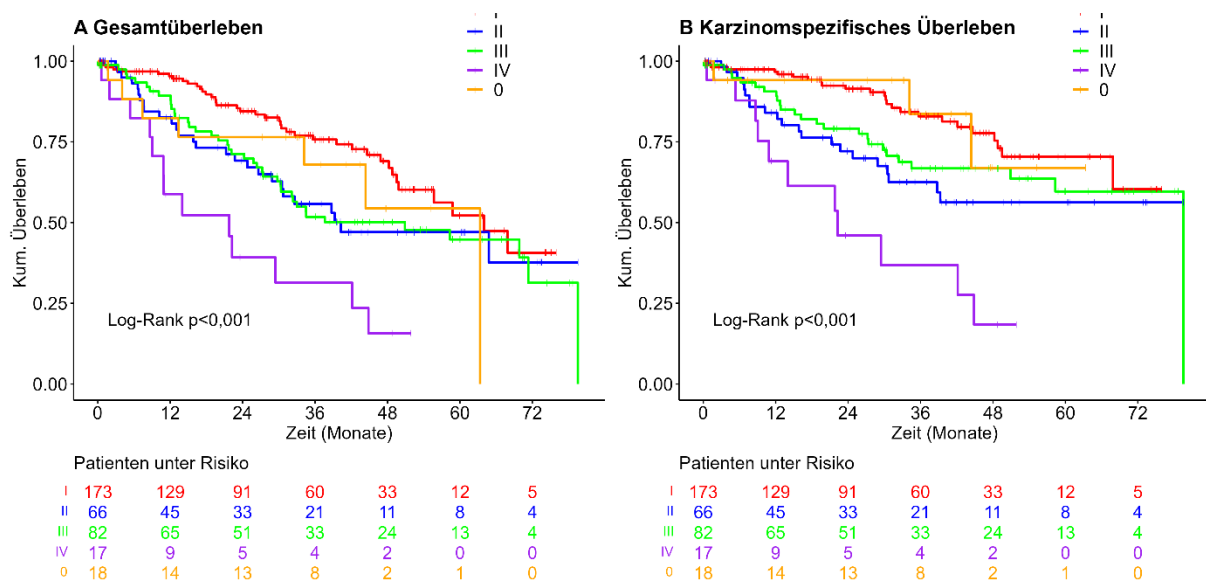


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der Patienten mit unterschiedlichen pathologischen Tumorstadien

#### 4.8 Assoziation der histologischen Subtypen mit der Sarkopenie und dem postoperativen Überleben

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Adeno- und Plattenepithelkarzinom, weder im Gesamt- noch im karzinomspezifischen Überleben ( $P > 0,127$ ; Tab. 8). Das Vorliegen eines SCLC stellte jedoch einen signifikanten Überlebensnachteil dar ( $P < 0,019$ ), wobei nur zwölf Patienten an einem SCLC litten. Dabei war das Vorliegen unterschiedlicher histologischer Subtypen nicht mit der Prävalenz von Sarkopenie assoziiert ( $P > 0,171$ ; Tab. 5).

Zur weiteren Prüfung der Relevanz der Sarkopenie für das Überleben der Patienten mit unterschiedlichen histologischen Subtypen wurden zwei separate Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben für das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Es verstarben 34,4% der Adenokarzinom-Patienten, während 40,2% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom starben. Dabei spielte die Sarkopenie sowohl für das Adenokarzinom als auch das Plattenepithelkarzinom eine signifikante Rolle für das Gesamtüberleben (Log-Rank  $P < 0,005$ ; Abb. 18).

Abschließend betrachtet stellte das Vorliegen eines SCLC einen Überlebensnachteil dar. Die Histologie übte keinen Einfluss auf die Prävalenz der Sarkopenie aus. Darüber hinaus war die Sarkopenie bei Patienten mit Adenokarzinom sowie Plattenepithelkarzinom mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

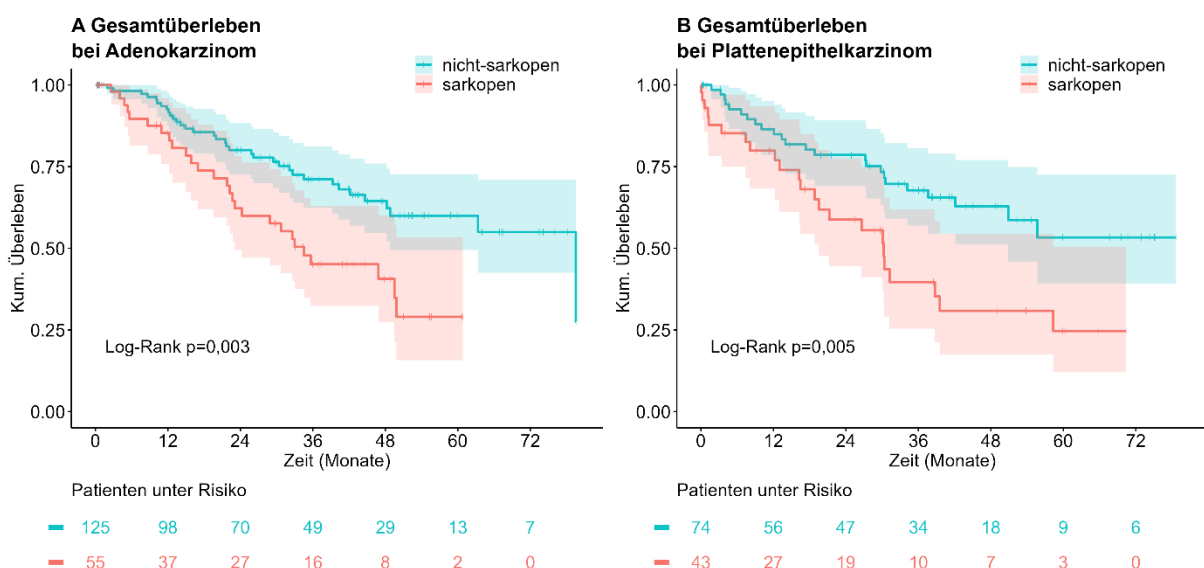


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der (A) Adeno- und (B) Plattenepithelkarzinom-Patienten

#### 4.9 Gleichzeitiges Auftreten von Sarkopenie und Übergewicht

Das gleichzeitige Auftreten von Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) und Sarkopenie in der gesamten Studienpopulation war selten (4,5%; Tab. 10). Weitere 43 Patienten waren zugleich sarkopen und präadipös (BMI 25–29,9), sodass sich in der Gesamtkohorte eine Subgruppe von 59 Patienten (16,4%), die gleichzeitig sarkopen und übergewichtig (inkl. adipös) waren, abbildete.

Tab. 10: Prävalenz von Adipositas bzw. Übergewicht und Sarkopenie in der Gesamtpopulation

Charakteristik	Jeweiliger absoluter und relativer Anteil an der Gesamtpopulation (n=359)
<b>Übergewicht (inkl. Adipositas, BMI <math>\geq 25</math>)</b>	<b>209 (58,2%)</b>
Übergewichtig und nicht-sarkopen	150 (41,8%)
Übergewichtig und sarkopen	59 (16,4%)
<b>Adipositas (BMI <math>\geq 30</math>)</b>	<b>78 (21,7%)</b>
Adipös und nicht-sarkopen	62 (17,3%)
Adipös und sarkopen	16 (4,5%)

Aufgrund der geringen Prävalenz (n=13; 3,6%) wurde das Untergewicht nicht in die weiteren Analysen einbezogen. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich zwar eine leichte Tendenz für einen Überlebensvorteil der Patienten mit einem BMI  $\geq 25$  im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten, der jedoch nicht signifikant war (Log-Rank  $P > 0,140$ ; Abb. 19).

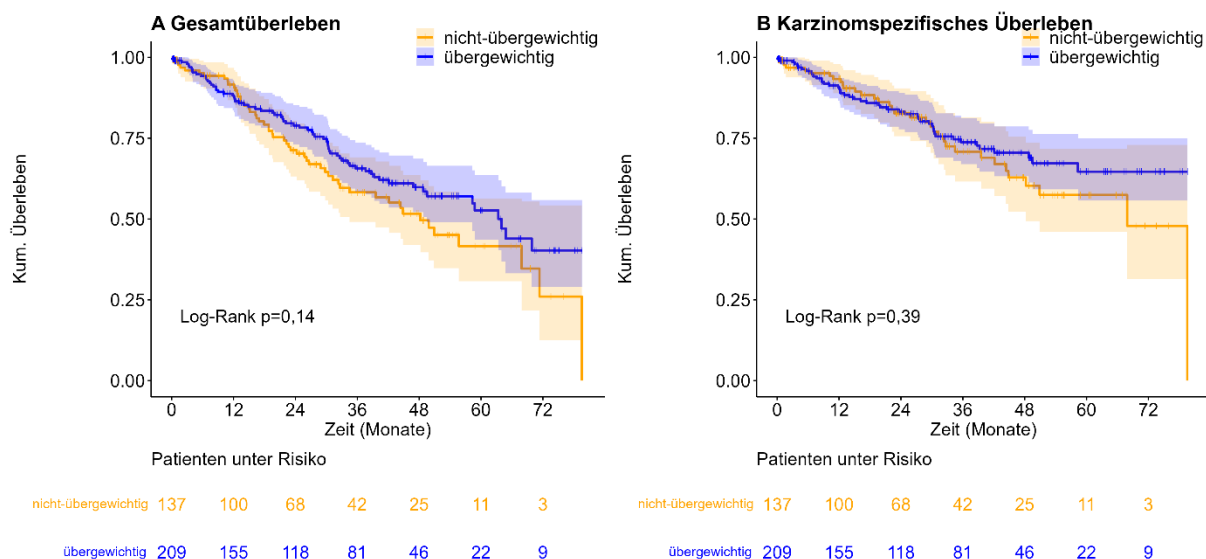
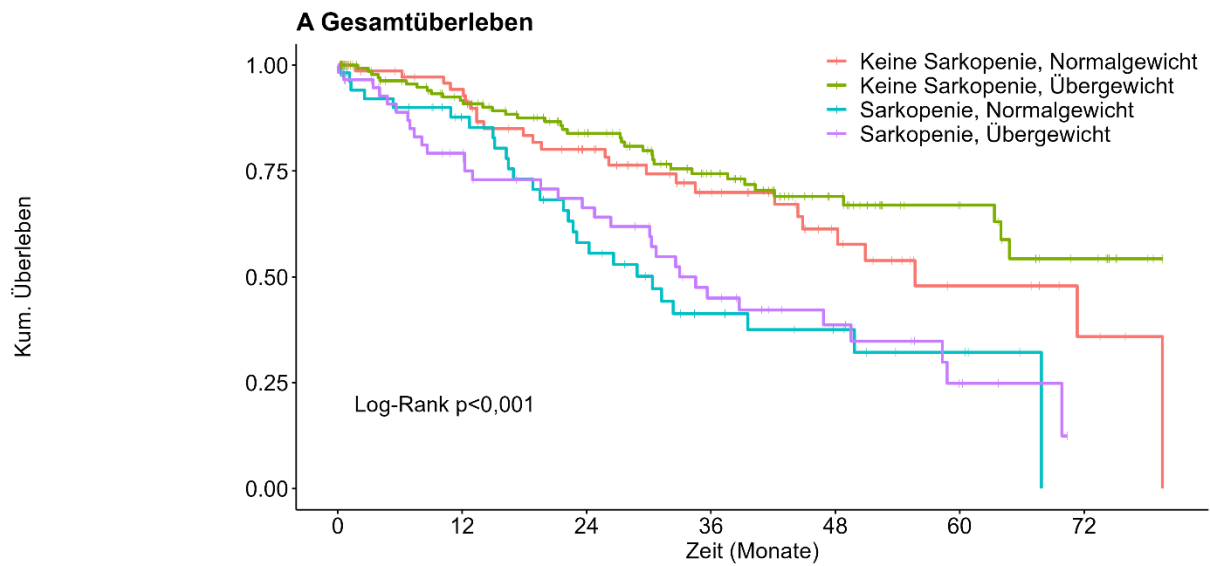


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten

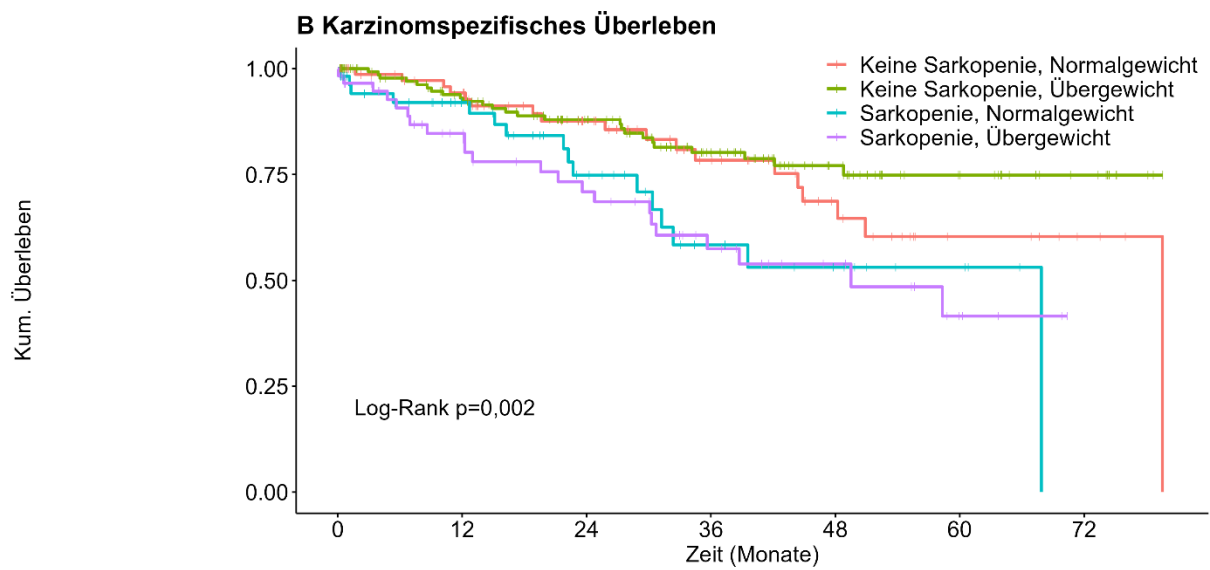
Die weiteren Untersuchungen fokussierten sich auf das Vorliegen eines hohen BMI in Kombination mit Sarkopenie. Dazu wurden die Patienten je nach Vorliegen von Übergewicht ( $\text{BMI} \geq 25$ ) und Sarkopenie in vier Gruppen stratifiziert. In der Kaplan-Meier-Analyse wies die Gruppe mit sarkopenischem Übergewicht ein schlechteres Gesamt- und karzinomspezifisches Überleben auf im Vergleich zu den übergewichtigen Patienten ohne Sarkopenie (Log-Rank  $P < 0,002$ ; Abb. 20). Mithilfe des univariablen Cox-Regressions-Modells wurden die Sterberaten der verschiedenen Risikokonstellationen verglichen. Dabei zeigte sich bei Vorliegen von Übergewicht ohne Sarkopenie eine geringere Sterberate ( $\text{HR} = 0,73$  und  $0,72$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe mit Normalgewicht ohne Sarkopenie, jedoch war diese weder im Modell zum Gesamtüberleben noch im Modell zum karzinomspezifischen Überleben signifikant (Tab. 11 und 12). Verglichen mit der Gruppe mit Normalgewicht und ohne Sarkopenie war die Sterberate der Patienten mit Übergewicht und Sarkopenie signifikant um mehr als 95% erhöht in Bezug auf das Gesamt- und karzinomspezifische Überleben ( $P < 0,040$ ). Das Vorliegen von Normalgewicht und Sarkopenie war ebenfalls mit einem höheren Hazard Ratio assoziiert, jedoch nur im Modell zum Gesamtüberleben signifikant.

Zusammenfassend galt für die normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten, dass die Sarkopenie mit einem schlechteren Gesamt- und karzinomspezifischen Überleben assoziiert war. Ein signifikanter protektiver Effekt des Übergewichts im Vergleich zu Normalgewicht hinsichtlich des Langzeitüberlebens im Sinne des Adipositas-Paradoxons konnte nicht gezeigt werden.



Patienten unter Risiko

Keine Sarkopenie, Normalgewicht	82	64	45	30	17	7	3
Keine Sarkopenie, Übergewicht	150	116	88	63	35	18	9
Sarkopenie, Normalgewicht	55	36	23	12	8	4	0
Sarkopenie, Übergewicht	59	39	30	18	11	4	0



Patienten unter Risiko

Keine Sarkopenie, Normalgewicht	82	64	45	30	17	7	3
Keine Sarkopenie, Übergewicht	150	116	88	63	35	18	9
Sarkopenie, Normalgewicht	55	36	23	12	8	4	0
Sarkopenie, Übergewicht	59	39	30	18	11	4	0

Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie

Tab. 11: Unvariables Cox-Regressions-Modell zum Gesamtüberleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie

Variable	N	Hazard ratio	p
<b>Charakteristik</b> Keine Sarkopenie, Normalgewicht	82	Reference	
Keine Sarkopenie, Übergewicht	150	0.73 (0.44, 1.20)	0.216
Sarkopenie, Normalgewicht	55	2.06 (1.20, 3.55)	0.009
Sarkopenie, Übergewicht	59	2.00 (1.19, 3.37)	0.009

Tab. 12: Unvariables Cox-Regressions-Modell zum karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie

Variable	N	Hazard ratio	p
<b>Charakteristik</b> Keine Sarkopenie, Normalgewicht	82	Reference	
Keine Sarkopenie, Übergewicht	150	0.72 (0.39, 1.33)	0.30
Sarkopenie, Normalgewicht	55	1.72 (0.87, 3.38)	0.12
Sarkopenie, Übergewicht	59	1.95 (1.04, 3.65)	0.04

## 5 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte, inwiefern die Sarkopenie mit dem postoperativen Verlauf nach anatomischer Resektion eines Lungenkarzinoms in kurativer Intention assoziiert ist und sich zur präoperativen Risikostratifizierung eignet.

In einer Studie mit 1359 Lungenkarzinom-Patienten nach operativ-kurativer Therapie betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 42% für Pneumonektomien, 72% für Lobektomien, und 81% für Segmentektomien (68). Lungenkarzinom-Patienten besitzen aufgrund ihres Alters und Tumorleidens ein erhöhtes Risiko für Sarkopenie (20, 24). Leitliniengemäß erhalten sie im Rahmen der Diagnosestellung ein CT Thorax (7), mit dem sich Sarkopenie feststellen lässt, insofern Vergleichswerte gesunder Probanden vorhanden sind (17). Zur lumbalen Quantifizierung der Sarkopenie wurden zahlreiche Referenzwerte publiziert (25, 26, 53, 54), denn LWK 3 ist ein Korrelat für die Gesamtkörper-Muskulatur (17, 55). Für das CT Thorax anwendbare Cut-off-Werte, die entsprechend der europäischen Konsensusdefinition zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer jungen, gesunden Referenzpopulation liegen sollen, wurden erstmals von Derstine et al. präsentiert (17, 51). Bei der Referenzpopulation handelte es sich um 18- bis 40-jährige, potentielle Nierenspende (51). Diese Cut-off-Werte wurden in der vorliegenden Studie erstmals gegen das klinische Outcome nach Resektion eines Lungenkarzinoms getestet. Zur Diagnose der Sarkopenie im präoperativen CT wurden die geschlechtsspezifischen Referenzwerte von Derstine et al. für den SMI und die Muskeldichte auf Höhe von BWK 10 angewandt (51). Sie unterteilten die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten in eine sarkopene (33,1%) und nicht-sarkopene (66,9%) Gruppe.

Dabei fiel auf, dass die sarkopene Gruppe zu drei Vierteln aus Männern bestand. Der höhere Tabakkonsum und Charlson-Komorbiditätsindex der sarkopenen Gruppe mag durch die Überrepräsentation von Männern in der sarkopenen Gruppe bedingt sein, die im Vergleich zu Frauen häufiger ehemals oder aktiv rauchten und an mehr Vorerkrankungen litten. Für diesen Bias spricht außerdem, dass die signifikante Assoziation des aCCI mit der Prävalenz der Sarkopenie vorwiegend durch das Alter bestand und die Vorerkrankungen gemäß dem oCCI nicht unabhängig mit der Sarkopenie assoziiert waren. Beispielsweise erhielten die sarkopene und nicht-sarkopene Gruppe in gleicher Häufigkeit eine Herzechokardiografie und unterschieden sich ebenso wenig in den diesbezüglichen Untersuchungsparametern. Eine Studie zu nicht-metastasierten kolorektalen Karzinomen und eine weitere Studie zu NSCLCs im Stadium IIIB und IV

zeigten, dass Komorbiditäten entsprechend dem CCI und einer weiteren Komorbiditäts-Skala nicht mit dem SMI assoziiert sind. Allerdings war die Skelettmuskeldichte als Ausdruck der Muskelqualität in beiden Studien mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen assoziiert (69, 70).

Die sarkopenen Patienten dieser Studie waren älter, zeigten einen schlechteren Performance Status und einen geringeren BMI gegenüber den nicht-sarkopenen Patienten. Außerdem erreichten sie niedrigere Werte in der präoperativen Lungenfunktion. Diese Befunde entsprechen der Pathogenese der Sarkopenie. Mit einem medianen Alter von 69,4 Jahren (63,7–74,3) zum Zeitpunkt der Resektion befanden sich die sarkopenen Patienten in einem Lebensabschnitt mit physiologischer, fortwährender Abnahme der Skelettmuskelmasse und einem Maximum an Körperfett (34–36). Der westliche Lebensstil, insbesondere eine zu hohe Energieaufnahme, sitzendes Verhalten und körperliche Inaktivität, tragen nicht nur zur Gewichtszunahme, sondern auch zur Fetteinlagerung in den Muskel und Muskelschwund bei (38, 40). Chronische Erkrankungen wie z. B. COPD und Diabetes mellitus Typ II und inflammatorische Prozesse begünstigen die Reduktion der Muskelmasse. Ein Tumorleiden, das wiederum zu Krebskachexie inkl. Muskelschwund und körperlicher Beeinträchtigung führen kann, erhält einen Circulus vitiosus aufrecht (20, 24).

Die drei unabhängigen Risikofaktoren, die mit dem Vorliegen von Sarkopenie assoziiert waren, sind neben einem zunehmenden Diagnosealter, eine abnehmende Diffusionskapazität und ein abnehmender BMI. Das bedeutet, dass mit zunehmendem BMI die OR für die Prävalenz der Sarkopenie abnahm. Nichtsdestotrotz waren knapp 30% der übergewichtigen Patienten sarkopen. Generell sind Krebspatienten oft normal- oder übergewichtig (25, 26), wodurch die Feststellung der Sarkopenie ohne Einsatz bildgebender Verfahren im klinischen Alltag erschwert wird (43). Der BMI ist nicht adäquat zur Erfassung der Körperzusammensetzung geeignet. Stattdessen rückt die Sarkopenie als anthropometrische Variable in den Vordergrund (25, 43). Ferner treten Sarkopenie und Kachexie über alle BMI-Kategorien hinweg auf (25, 26). Gemäß einem internationalen Konsensus kennzeichnet der anhaltende Verlust an Skelettmuskelmasse (mit oder ohne Verlust an Fettmasse) Krebskachexie. Dabei ist die Sarkopenie in Kombination mit einem Gewichtsverlust von >2% ein Schlüsselkriterium zur Diagnose der Krebskachexie (23). Das bedeutet, dass nur der BMI als statische Momentaufnahme nicht zur Diagnose der Kachexie ausreicht. Vielmehr liegt das Augenmerk auf der Veränderung des Gewichts über einen bestimmten Zeitraum, die in allen BMI-

Kategorien auftreten kann. Martin et al. beschrieben, dass die beiden metrischen Variablen SMI und BMI bei beiden Geschlechtern signifikant miteinander korrelierten ( $r=0,6$ ) (25). Ihre Korrelation war noch etwas stärker als die in unserer Studie gefundene Korrelation (Frauen 0,398; Männer 0,440). Analog zu Martin et al. wurde in dieser Studie zudem gezeigt, dass Patienten mit demselben BMI teilweise sehr unterschiedliche Skelettmuskelindizes besaßen (25).

In Übereinstimmung mit der Literatur trat die Sarkopenie in der vorliegenden Studie unabhängig von der Histologie auf (71). Knapp 50% aller Studienteilnehmer befanden sich im pathologischen Tumorstadium I, was darauf zurückgeführt werden kann, dass nur Studienteilnehmer mit einer kurativ-operativen Therapie eingeschlossen wurden. Wider klinischer Erwartung war in dieser Studie ein höheres Tumorstadium nicht mit einer erhöhten Prävalenz der Sarkopenie assoziiert. Dass ein erheblicher Anteil der Lungenkarzinom-Patienten in frühen Stadien bereits an Sarkopenie leidet, wurde durch mehrere Studien gezeigt. In einer Studie zum NSCLC im Stadium I waren 38 von 90 Patienten (42,2%) sarkopen, basierend auf dem LWK-3-SMI (72). Von 314 NSCLC-Patienten im Stadium I und II, die sich einer kurativen Resektion unterzogen, wurden 78 (24,8%) mit einem geringen LWK-1-SMI klassifiziert. Dabei stellte das pathologische Tumorstadium (I oder II) keinen signifikanten Risikofaktor für einen geringen SMI dar, sondern ausschließlich der BMI (73). Eine weitere Studie zum NSCLC, die die Prävalenz der Sarkopenie als abhängige Variable im multivariablen Modell untersuchte, identifizierte als unabhängige Risikofaktoren ein Alter  $\geq 65$  und einen BMI  $< 23$  (71). In der vorliegenden Studie wurde neben einem höheren Alter und abnehmenden BMI eine geringere Diffusionskapazität unabhängig von den Kovariablen mit dem Vorliegen von Sarkopenie assoziiert. Darüber hinaus wurden von Kim et al. als weitere unabhängige Einflussfaktoren das männliche Geschlecht, ein TNM-Stadium IV und ein CCI  $\geq 3$  gefunden (71). In Zusammenschau mit der Literatur kann nicht eindeutig geklärt werden, ob und inwiefern ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit dem Auftreten von Sarkopenie in Zusammenhang steht. Gleichwohl scheinen die histologischen Subtypen nicht mit dem Vorliegen von Sarkopenie assoziiert zu sein (71). Dabei muss bedacht werden, dass den jeweiligen Studien verschiedene Definitionen und Referenzwerte für die Sarkopenie sowie für die unterschiedlichen Kovariablen zugrunde lagen.

Die von der EWGSOP2 befürwortete Definition der Sarkopenie wurde erstmals 1998 durch Baumgartner et al. präsentiert (28). Daneben gibt es weitere Möglichkeiten Cut-

off-Werte für Sarkopenie zu bestimmen. Vorhergehende Studien zur Muskelquantifizierung im CT Thorax haben den geschlechtsspezifischen Median zur Unterteilung in eine Gruppe mit viel und wenig Muskel herangezogen (22, 62). Prado et al. untersuchten adipöse Patienten mit soliden Tumoren der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes. Mittels optimaler Schichtung basierend auf dem signifikantesten P-Wert generierten sie Referenzwerte für die Sarkopenie, die mit der Mortalität der Studienpopulation assoziiert waren (26). Diese Cut-off-Werte wurden anschließend von einem internationalen Konsensus empfohlen (23). Das Prinzip der optimalen Schichtung wurde ebenfalls von anderen Studien herangezogen (25, 54). Eine weitere Studie zu Patienten mit Transkatheter-Aortenklappenersatz berechnete Cut-off-Werte für BWK 7 und BWK 12 basierend auf der Einteilung der Studienpopulation nach den Referenzwerten von Prado et al. für LWK 3 (26, 74). Kim et al. verglichen die Cut-off-Werte von Prado et al. mit ethnien-spezifischen Cut-off-Werten, die auf ein koreanisches Studienkollektiv zugeschnitten waren. Die Prävalenz der Sarkopenie unterschied sich deutlich, je nachdem welche Referenzwerte angewandt wurden (79,2% vs. 53,0%) (26, 75). Damit stellt sich die Frage, wie selektiv Cut-off-Werte sein müssen, um sarkopene von nicht-sarkopenen Patienten adäquat differenzieren zu können. Neben Geschlechtsspezifität sind weitere Spezifikationen nach BMI, Ethnie oder gar Erkrankung denkbar (25, 75). Diese Anpassungen tragen zur Optimierung der Referenzwerte für Subgruppen bei. Gleichzeitig mindert eine hohe Selektivität die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien. Hier ergibt sich ein klarer Vorteil der Definition der EWGSOP2. Ihr Bezug auf eine Referenzpopulation aus jungen, gesunden Erwachsenen führt dazu, dass sie universell für viele Erkrankungen einsetzbar ist (17).

In dieser Arbeit wurde initial die Querschnittsfläche aller Skelettmuskeln in einem axialen CT-Schnittbild in  $\text{cm}^2$  gemessen. Für das weitere Vorgehen hat es sich etabliert, diesen Absolutwert durch die quadrierte Körpergröße ( $\text{m}^2$ ) zu dividieren, um den sogenannten Skelettmuskelindex zu erhalten (52). Einige Studien beschränkten sich auf bestimmte Muskeln, z. B. den M. psoas (76) oder den M. pectoralis (77). Gemäß den Empfehlungen der EWGSOP2 wurden für den auf Höhe von LWK 3 gemessenen Psoas-Muskel-Index bereits Cut-off-Werte zur Diagnose der Sarkopenie definiert, basierend auf einer jungen, gesunden Referenzpopulation aus asiatischen Leberlebendspendern (17, 78). Zur Gewährleistung der Anwendbarkeit der Referenzwerte von Derstine et al., wurde in dieser Studie die gesamte Querschnittsfläche der Skelettmuskulatur gemessen anstelle einzelner Muskeln. Derstine et al. publizierten Cut-off-Werte

für BWK 10 bis LWK 5 (51). Diese Arbeit erhob die Skelettmuskelfläche auf mehreren Levels (BWK 5, 8, 10 und LWK 3). Es zeigte sich, dass die Visualisierung der Muskulatur häufiger vollständig war, je weiter kaudal die Messung vorgenommen wurde. Die Gründe für den Ausschluss von Messergebnissen waren die Positionierung des Patienten, ein zu kleiner Bildausschnitt und sonstige Artefakte. Lediglich bei drei Patienten konnte die Skelettmuskulatur auf Höhe von BWK 10 nicht adäquat quantifiziert werden. Eine weitere Studie machte die gleiche Beobachtung, dass die Skelettmuskulatur auf Höhe von BWK 8 häufiger vollständig abgebildet war als auf Höhe von BWK 5 (62). Der Zustand eines Patienten lässt es manchmal nicht zu, während der CT-Aufnahme die Arme adäquat über dem Kopf zu lagern. Dadurch können die Muskeln im Bereich der oberen Brustwirbelsäule, wie beispielsweise die Rotatorenmanschette, großflächiger angeschnitten sein, wodurch einheitliche und vergleichbare Messergebnisse behindert werden. Welche Höhe genau im CT Thorax am besten geeignet ist, um Sarkopenie zu quantifizieren, muss in weiteren Studien geprüft werden. Die vorliegende Arbeit betont, dass BWK 10 aufgrund der hohen Verfügbarkeit eine gute Option ist.

Der primär aus dem konventionellen CT Thorax und ggf. CT Abdomen abgeleitete BWK-10-SMI wurde neben der Skelettmuskeldichte zur Unterteilung der Studienpopulation in eine sarkopene und nicht-sarkopene Gruppe eingesetzt. Er korrelierte stark mit den SMIs der übrigen Messlevel, auch denen im PET/CT ( $r > 0,780$ ). Das CT Thorax war jedoch signifikant häufiger verfügbar und aktueller als das PET/CT entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Einsatz des CT Thorax als Routinediagnostik bei Lungenkarzinom-Patienten (7).

Eine Studie untersuchte den Einfluss von i. v.-Kontrastierung, Schichtdicke und Röhrenstrom auf die Messung der Skelettmuskelquerschnittsfläche und -dichte. Insbesondere die mittlere Dichte veränderte sich bei Applikation von Kontrastmittel (vs. kein Kontrastmittel; +5,99%), einer Schichtdicke von 5 mm (vs. 2 mm; -11,64%) und Low-dose-Technik (vs. diagnostisches CT; +46,46%) (79). Die Referenzwerte von Derstine et al. basierten auf nativen CT-Bildern mit einer Schichtdicke von 5 mm (51). Die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie zum Einsatz eines kontrastmittelgestützten CT begründet, wieso die hier ausgewerteten Aufnahmen mit einer Schichtdicke zwischen 3 und 5 mm hauptsächlich mit Kontrastmittelverstärkung vorlagen (7). Für die Quantifizierung der Sarkopenie bei Lungenkarzinom-Patienten kommt dem (kontrastmittelverstärkten) CT Thorax deshalb ein besonderer Stellenwert zu. Zwar wurden unterschiedliche Akquisitionsparameter im Vergleich zu Derstine et al. benutzt (51), jedoch war

beispielsweise der Einsatz von Kontrastmittel (vs. kein Kontrastmittel) nicht mit der Häufigkeit einer Sarkopenie-Diagnose assoziiert.

Neben den Empfehlungen zum allgemeinen Setzen der Referenzwerte veröffentlichte die EWGSOP2 operationelle Kriterien zur Definition der Sarkopenie. Zur Diagnosestellung werden eine geringe Muskelkraft als Maß der Muskelfunktion in Verbindung mit einer geringen Muskelquantität oder -qualität als Kriterien herangezogen. Ist zudem die körperliche Leistungsfähigkeit gering, handelt es sich um eine schwere Form der Sarkopenie (17). Vordefinierte HU-Intervalle im CT können verschiedene Gewebearten definieren und ermöglichen die Abgrenzung von Muskel- und Fettgewebe. Die in dieser Studie verwendete und allgemein weit verbreitete HU-Maske von -29–150 HU diente dazu, ausschließlich die Skelettmuskelpixel zu selektieren (45). Die Fettablagerung in den Muskel geschieht außerdem in Form von Lipidtröpfchen innerhalb des Zytoplasmas der Myozyten (45). Diese äußert sich in einer abgeschwächten Muskeldichte, das heißt einem geringeren mittleren HU-Wert der Gesamtheit der Muskulatur, die mit der HU-Maske erfasst wurde. Die mittlere Muskeldichte ist ein Ausdruck der Muskelqualität (17) und ist mit einer geringeren Muskelfunktion bzw. -kraft und einer schlechteren körperlichen Leistungsfähigkeit assoziiert (45, 46, 49, 50). Analog zum SMI haben Derstine et al. auch für die Muskeldichte geschlechtsspezifische Referenzwerte aus einer jungen, gesunden Population erstellt (51). Ein Patient, dessen Skelettmuskelfläche in Bezug auf die Körpergröße zugleich reduziert und im Mittel von geringer Dichte war, wurde in dieser Studie als Sarkopenie eingestuft. Die Erläuterungen zeigen, dass dieses Vorgehen nicht nur der allgemeinen Empfehlung zum Setzen der Cut-offs für Sarkopenie entspricht, sondern auch die operationellen Kriterien der EWGSOP2 berücksichtigt (17). Als separater Test zur Untersuchung der Muskelkraft empfiehlt die EWGSOP2 die Messung der Griffstärke oder den Stuhl-Aufsteh-Test, der die Zeit misst, die ein Patient benötigt, um fünfmal aus einer sitzenden in eine stehende Position zu gelangen ohne Zuhilfenahme der Hände. Die direkte Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit kann mittels Gehgeschwindigkeit erfolgen. Zur Überprüfung dieser sollen die Patienten beispielsweise eine 4 m-Strecke in ihrer üblichen Schrittgeschwindigkeit zurücklegen (17). Das Verfahren, das in dieser Studie zur Quantifizierung der Sarkopenie eingesetzt wurde, leitete alle operationellen Kriterien aus zwei Messparametern im CT ab. Die Empfehlungen der EWGSOP2 wurden somit in stark vereinfachter Form berücksichtigt (17). Dies führt zu wesentlichen Vorteilen für die Anwendbarkeit im klinischen Alltag. Die Sarkopenie kann ohne zusätzliche Tests

mittels halbautomatisierter Muskelquantifizierung im CT diagnostiziert werden. Alle operationellen Kriterien für die Diagnose der Sarkopenie (Muskelkraft, -quantität sowie -qualität und körperliche Leistungsfähigkeit) besitzen direkte oder indirekte Korrelate im CT (17). Zudem stehen kostenlose Programme für die Messung zur Verfügung (<https://horosproject.org/>). Insbesondere bei Lungenkarzinom-Patienten besteht eine hohe Verfügbarkeit von aktuellen CT-Aufnahmen im Rahmen der Routinediagnostik (7).

In der vorliegenden Studie wurde die Sarkopenie als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamt- und karzinomspezifische Langzeit-Überleben für alle Patienten identifiziert. Auch nach Stratifikation nach Geschlecht blieb die Signifikanz sowohl für das Gesamt- als auch das karzinomspezifische Überleben bestehen. Dabei war das Vorliegen von Sarkopenie bei Patienten mit Adeno- sowie Plattenepithelkarzinom relevant. Zahlreiche weitere Studien unterstreichen, dass die Sarkopenie ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben nach Resektion eines Lungenkarzinoms ist (32, 62, 73, 80). Des Weiteren waren in dieser Studie der aCCI, das FEV1 % Soll und das pathologische Tumorstadium unabhängig mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Zudem spielte die Sarkopenie bereits für den kurzfristigen postoperativen Verlauf eine Rolle, wobei sarkopene Patienten häufiger postoperative Komplikationen erlitten. Ebenso zeigten Fintelmann et al., dass höhere Raten an jeglichen postoperativen Komplikationen inkl. respiratorischen Komplikationen bei Patienten mit geringer BWK-5-Muskelmasse nach einer Lobektomie bei Lungenkarzinom auftreten (22). Für sarkopene Patienten wurde außerdem eine höhere Chemotherapie-Toxizität beschrieben. In der Folge kann es zur Reduktion der Dosis und somit der Effektivität der onkologischen Behandlung kommen (81).

Mehrere Studien zeigten, dass sich ein hoher BMI per se protektiv auf das Gesamtüberleben von Lungenkarzinom-Patienten auswirkt (25, 31, 32). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch lediglich eine leichte Tendenz zu einem Überlebensvorteil bei erhöhtem BMI gezeigt werden, der in den verschiedenen Analysen nicht statistisch signifikant war. Im gesamten Studienkollektiv korrelierte der BMI schwach positiv mit der Muskelmasse in Form des BWK-10-SMI (0,398 bis 0,440). In der Literatur ließen sich ähnliche Korrelationskoeffizienten zwischen dem Skelettmuskelindex und dem BMI finden ( $r=0,3-0,6$ ) (25, 32, 82). Es ist also möglich, dass sich die höhere Muskelmasse hinter dem protektiven Effekt des Übergewichts verbirgt. Wie auch in dieser Studie herausgestellt wurde, besitzt die Sarkopenie eine eindeutige prognostische

Wertigkeit als Körperbau-Variable unabhängig von dem Gewicht (25, 30, 33, 82). Martin et al. fanden heraus, dass das Gesamtüberleben unabhängig des BMI schlecht war, wenn die drei Körperbau-Variablen geringer SMI, Gewichtsverlust von >8% und geringe Muskeldichte zusammen auftraten (8,3 bis 9,7 Monate). Übergewichtige und adipöse Patienten ohne diese drei Risikofaktoren überlebten in dieser Studie am längsten (27,0 und 35,6 Monate). Patienten mit einem BMI <20 überlebten nur kurz, wobei es unbedeutend war, wie viele Risikofaktoren prävalent waren (8,3 bis 13,3 Monate) (25). Es besteht also ein erheblicher prognostischer Unterschied zwischen übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie, wodurch die Relevanz des Erkennens von Sarkopenie, insbesondere bei Übergewichtigen, unterstrichen wird.

Jegliche Korrelationen des SMI auf Höhe von BWK 5, 8 und 10 mit den Lungenfunktionsparametern waren mäßig ausgeprägt. Eine ähnlich schwache Korrelation zwischen dem FEV 1 % Soll und der absoluten Skelettmuskelfläche auf Höhe von BWK 5 wurde von Fintelmann et al. gefunden (22). Das deutet darauf hin, dass die Muskelmasse und die Lungenfunktion unterschiedliche Qualitäten abbilden. Die Skelettmuskel-Quantifizierung könnte bestehende Modelle der präoperativen Risikostratifizierung ergänzen und verbessern. Sie ist ein objektives, diagnostisches Instrument, das – im Gegensatz zur Lungenfunktion – unabhängig von der Compliance des Patienten ist. Darüber hinaus besteht Evidenz durch randomisiert-kontrollierte Studien, dass Sarkopenie durch verschiedene Interventionen behandelt werden kann. Entsprechende Empfehlungen sind auch Bestandteil der ERAS-Konzepte (Enhanced Recovery After Surgery), die erstmals 2019 von der European Society of Thoracic Surgeons und ERAS Society für die Thoraxchirurgie ausgesprochen wurden (83). Dazu gehören das präoperative Assessment des Ernährungszustandes und eines möglichen Gewichtsverlusts, die Verabreichung oraler Nahrungsergänzungsmittel bei Unterernährung, die Rehabilitation vor der Operation (Prähabilitation) bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion oder körperlicher Leistungsfähigkeit und die postoperative Rehabilitation (83).

Die postoperative Rehabilitation ist mit Verbesserungen der physischen und funktionellen Ergebnisse verbunden. Eine Studie untersuchte die Auswirkungen von drei Stunden High Intensity-Training pro Woche für insgesamt 20 Wochen bei Patienten nach Resektion eines NSCLC. Dabei wurde postinterventionell eine stärkere Zunahme der Gesamtmuskelmasse festgestellt sowie eine höhere Muskelkraft im Vergleich zur Kontrollgruppe (84). Als Prähabilitation versteht man die präoperative körperliche

Konditionierung zur Verbesserung der physiologischen und funktionellen Kapazität, um ein Belastungsereignis zu überstehen und die Genesung zu fördern (83). In systematischen Reviews werden als Prähabilitationsmaßnahmen Ausdauer- und/oder Krafttraining empfohlen, die die Lungenfunktion und körperliche Leistungsfähigkeit verbessern können, jedoch ist die optimale Art, Intensität und Dauer des Trainings aufgrund der heterogenen Studienlage nicht abschließend geklärt (83, 85). Ein weiteres systematisches Review zu  $\geq 60$ -Jährigen fand heraus, dass verschiedene Übungen meistens eine Steigerung der Muskelkraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit bewirkten, jedoch in weniger als der Hälfte der untersuchten Studien eine Zunahme an Muskelmasse festgestellt wurde (86).

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt zur Verbesserung der Sarkopenie ist die Ernährung. Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien zeigten, dass die fettfreie Körpermasse signifikant zunahm bei mehrmals wöchentlicher bis täglicher Zufuhr von Whey Protein in Kombination mit regelmäßigen Kraftübungen im Vergleich zu Sport alleine. Die Steigerung der Muskelmasse und -kraft in den Supplementationsgruppen führte dazu, dass ein signifikanter Anteil der initial sarkopenen Studienteilnehmer als nicht-sarkopen klassifiziert wurde (87–89). Eine Querschnittsstudie zeigte, dass Frauen im obersten Quartil eines Mediterranen Diät-Scores, das heißt mit einem ausgeprägten Verzehr mediterraner Kost, eine signifikant höhere fettfreie Masse und körperliche Fitness im Vergleich zu jenen im untersten Drittel aufwiesen (90). Des Weiteren war eine höhere Adhärenz zu mediterraner Kost invers mit Gebrechlichkeit und funktioneller Beeinträchtigung bei  $\geq 60$ -Jährigen assoziiert (91). Eine Analyse mehrerer Meta-Analysen sprach sich für die Einhaltung einer mediterranen Diät aufgrund zahlreicher Vorteile aus, wie ein reduziertes Risiko hinsichtlich der Gesamtmortalität und Krebserkrankungen insgesamt (92).

Ernährung, Ausdauer- und Kraftsport sind auch Ansatzpunkte für die Therapie der sarkopenischen Adipositas. Daneben werden unter anderem eine Kalorienrestriktion und Supplementierung von Calcium, Vitamin D und Testosteron vorgeschlagen (37). Insgesamt wurde aufgezeigt, dass bereits erfolgreiche Interventionsmöglichkeiten mit unterschiedlichen Angriffspunkten für die Behandlung der Sarkopenie sowie des sarkopenischen Übergewichts existieren.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Sarkopenie anhand der präoperativen thorakalen CT-Standardbildgebung sowie ihre prognostische Relevanz für das klinische Outcome nach anatomischer Resektion eines Lungenkarzinoms bestimmt. Der CT-basierte, auf die Körpergröße normierte Skelettmuskelindex in Verbindung mit der Muskeldichte ermöglicht ein Assessment von Sarkopenie, basierend auf einer einzigen Modalität. Dabei wird den Empfehlungen zu den Diagnosekriterien und Referenzwerten des weithin akzeptierten europäischen Konsensus entsprochen. Der bisherige Goldstandard, die Quantifizierung der Skelettmuskulatur auf Höhe von LWK 3, ist für bestimmte Patienten nur eingeschränkt geeignet. So erhalten Lungenkarzinom-Patienten leitliniengemäß ein CT Thorax mit Oberbaucheinschluss im Rahmen der Diagnosesicherung, das LWK 3 nicht inkludiert. Als Alternative dazu wurde in dieser Studie die Sarkopenie bei Lungenkrebs-Patienten, die in kurativer Absicht behandelt wurden, auf Höhe von BWK 10 bewertet. Die EWGSOP2-konformen, thorakalen Cut-off-Werte für die Sarkopenie (51) wurden erstmals gegen das Outcome nach Resektion eines Lungenkarzinoms getestet. Für die Fragestellung dieser Studie stellten die Lungenkarzinom-Patienten eine geeignete Studienpopulation dar, indem sie mehrere Risikofaktoren für Sarkopenie vereinten. Dementsprechend wurde bei knapp einem Drittel der Kohorte Sarkopenie diagnostiziert. Skelettmuskelfläche, -index und -dichte auf Höhe von BWK 10 korrelierten sehr gut mit den jeweiligen Parametern auf Höhe von LWK 3. Die Sarkopenie war ein unabhängiger prognostischer Faktor für das kurz- und langfristige Outcome (postoperative Komplikationen, Gesamt- und karzinomspezifisches Überleben). Die Ergebnisse indizieren weiterhin, dass sarkopenisches Übergewicht ungünstiger ist als das Vorliegen der einzelnen Risikofaktoren Sarkopenie und Übergewicht, wobei die Interaktion von Sarkopenie und Übergewicht bzw. Adipositas in zukünftigen Studien genauer analysiert werden muss. Diese Arbeit unterstreicht, dass die Sarkopenie allein mittels Computertomographie in Übereinstimmung mit den europäischen Konsensempfehlungen diagnostiziert werden kann. Dadurch lässt sich die Methodik leicht in die klinische Routineversorgung übertragen und hat das Potenzial, die präoperative Risikostratifizierung von Lungenkrebs-Patienten zu verbessern. Darüber hinaus existieren bereits vielversprechende Interventionen (Ausdauer- und Kraftsport, Proteinsupplementierung, mediterrane Diät, etc.), die die Sarkopenie verbessern und dadurch das klinische Outcome beeinflussen können.

## 7 Limitationen

In der vorliegenden Studie sind mehrere Limitationen zu berücksichtigen.

Das retrospektive Design führte zu einer Ausschlussrate von ca. 30% aufgrund nicht verfügbarer bildgebender oder klinischer Datenelemente. CT-Fremdbefunde aus den Jahren 2015 bis 2017 waren zum Zeitpunkt der initialen Datenerhebung 2020 teilweise bereits aus dem Archiv des Krankenhauses Barmherzige Brüder entfernt worden.

Es wurde keine Mindestdauer für den Nachbeobachtungszeitraum festgesetzt. Im Median betrug die Nachbeobachtungszeit jedoch 58,3 Monate.

Die Skelettmuskelfläche und -dichte wurden punktuell in einem CT-Befund, der bis zu vier Monate vor der anatomischen Resektion angefertigt wurde, bestimmt. Die Erfassung der prä- und postoperativen Dynamik der Körperbau-Variablen stellt einen möglichen Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten dar.

Die CT-Akquisitionsparameter unterschieden sich teilweise, da sie von zwei verschiedenen Krankenhäusern und von extern eingespielt wurden. Aufgrund der Empfehlung der S3-Leitlinie (7) wurden zumeist ein Kontrastmittel-Enhancement (81,3%) und 3–5 mm dicke multiplanare Rekonstruktionen in der axialen Ebene verwendet (7). Somit ergaben sich zwangsläufig Abweichungen zu den referenzierten, von Derstine et al. verwendeten nativen CT-Aufnahmen (17, 51). Sowohl die Fläche als auch die Dichte der Skelettmuskulatur können durch die Scanparameter beeinflusst werden. Während eine Kontrastmittelinjektion die Skelettmuskeldichte um bis zu 5,99% erhöhen kann, kann umgekehrt eine Erhöhung der Schichtdicke die Dichte verringern (79). Nichtsdestotrotz wurde die Sarkopenie durch zugleich eine niedrige Skelettmuskeldichte und -fläche – letztere normalisiert auf die Körpergröße der Patienten – definiert. Dabei erwies sich der Einfluss des Kontrastmittels auf die Skelettmuskelfläche als minimal (bis zu 1,88%) (79). Darüber hinaus war der Einsatz von Kontrastmittel in dieser Studie nicht mit der Häufigkeit einer Sarkopenie-Diagnose assoziiert.

Nur Patienten, die als fit genug für eine anatomische Resektion erachtet wurden, wurden in die Analysen einbezogen. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlich, dass die Prädiktionen zur Sarkopenie in dieser Gruppe nicht repräsentativ für Patienten sind, die anderen Behandlungsmodalitäten zugewiesen wurden.

Ein zu vertiefender zukünftiger Forschungsansatz ist die Analyse der Skelettmuskulatur in Kombination mit weiteren Körperbau-Variablen wie Fettgewebe und Knochen. Eine prospektive Datenerhebung ließe die zusätzliche Erfassung von wichtigen Faktoren wie Ernährungs- und Sportverhalten der Patienten zu.

## 8 Literatur

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 14. Ausgabe. Berlin; 2023.
3. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2022; 17(3):362–87. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2020; 41(1):1–24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
5. Groot P de, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 2012; 50(5):863–76. doi: 10.1016/j.rcl.2012.06.006.
6. Becher H, Belau M, Winkler V, Aigner A. Estimating lung cancer mortality attributable to second hand smoke exposure in Germany. *International journal of public health* 2018; 63(3):367–75. doi: 10.1007/s00038-017-1022-1.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [Langversion 2.1, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>.
8. Li Y, Jin G, Su D. Comparison of Gadolinium-enhanced MRI and 18FDG PET/PET-CT for the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients: A meta-analysis of 5 prospective studies. *Oncotarget* 2017; 8(22):35743–9. doi: 10.18632/oncotarget.16182.
9. Junker K. Therapy-induced tumor regression and regression grading in lung cancer. *Der Pathologe* 2014; 35(6). doi: 10.1007/s00292-014-1919-x.

10. McKenna RJ. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1994; 107(3):879-81; discussion 881-2.
11. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1976; 71(2):279–85.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 1987; 40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47(11). doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
14. Yang C-C, Fong Y, Lin L-C, Que J, Ting W-C, Chang C-L et al. The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53(1):235–40. doi: 10.1093/ejcts/ezx215.
15. Pluchart H, Bailly S, Chanoine S, Moro-Sibilot D, Bedouch P, Toffart A-C. Comparison of seven comorbidity scores on four-month survival of lung cancer patients. *BMC Med Res Methodol* 2023; 23(1):256. doi: 10.1186/s12874-023-01994-6.
16. British Thoracic Society, & Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56(2). doi: 10.1136/thorax.56.2.89.
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing* 2019; 48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
18. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 29. September 2023; 2024. Verfügbar unter: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Kodiersysteme – Services - Downloads – ICD-10-GM – Version 2024.

19. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association* 2020; 21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
20. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet* 2019; 393(10191):2636–46. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
21. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 57:58–67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030.
22. Fintelmann FJ, Troschel FM, Mario J, Chretien YR, Knoll SJ, Muniappan A et al. Thoracic Skeletal Muscle Is Associated With Adverse Outcomes After Lobectomy for Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(5):1507–15. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.013.
23. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology* 2011; 12(5):489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
24. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2010; 29(2):154–9. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004.
25. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(12). doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
26. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet Oncology* 2008; 9(7):629–35. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

27. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904:437–48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x.
28. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147(8). doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
29. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(9):56. doi: 10.1007/s11912-016-0539-4.
30. Zhang X, Liu Y, Shao H, Zheng X. Obesity Paradox in Lung Cancer Prognosis: Evolving Biological Insights and Clinical Implications. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2017; 12(10):1478–88. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.022.
31. Li S, Wang Z, Huang J, Fan J, Du H, Liu L et al. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the 'obesity paradox' really exist? *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(5). doi: 10.1093/ejcts/ezw386.
32. Icard P, Schussler O, Loi M, Bobbio A, Lupo AM, Wislez M et al. Pre-Disease and Pre-Surgery BMI, Weight Loss and Sarcopenia Impact Survival of Resected Lung Cancer Independently of Tumor Stage. *Cancers (Basel)* 2020; 12(2). doi: 10.3390/cancers12020266.
33. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5):999–1005. doi: 10.3945/ajcn.113.071399.
34. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol* 2012; 3:260. doi: 10.3389/fphys.2012.00260.
35. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(10):1059–64. doi: 10.1093/gerona/61.10.1059.

36. Batsis JA, Buscemi S. Sarcopenia, Sarcopenic Obesity and Insulin Resistance. In: Medical Complications of Type 2 Diabetes.
37. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(9):513–37. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9.
38. Pacicco T, Ratner S, Xi Y, Yokoo T, Fetzer D, Oz OK et al. Pelvic muscle size and myosteotosis: Relationship with age, gender, and obesity. *Indian J Radiol Imaging* 2019; 29(2):155–62. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_414\_18.
39. Arthur ST, van Doren BA, Roy D, Noone JM, Zacherle E, Blanchette CM. Cachexia among US cancer patients. *J Med Econ* 2016; 19(9):874–80. doi: 10.1080/13696998.2016.1181640.
40. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(5):288–98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
41. Anja Schienkiewitz, Ronny Kuhnert, Miriam Blume, Gert B. M. Mensink. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. In: RKI - Journal of Health Monitoring.
42. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22(7 Suppl):s176-85.
43. Martin L, Gioulbasanis I, Senesse P, Baracos VE. Cancer-Associated Malnutrition and CT-Defined Sarcopenia and Myosteotosis Are Endemic in Overweight and Obese Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(2):227–38. doi: 10.1002/jpen.1597.
44. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* 2000; 89(1):104–10. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.104.
45. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2014; 210(3). doi: 10.1111/apha.12224.
46. Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermstad MJ et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer

- patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8(5):759–67. doi: 10.1002/jcsm.12206.
47. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
48. Jegou D, Dubois C, Schillemans V, Stordeur S, Gendt C de, Camberlin C et al. Use of health insurance data to identify and quantify the prevalence of main comorbidities in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2018; 125:238–44. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.002.
49. Williams GR, Deal AM, Muss HB, Weinberg MS, Sanoff HK, Nyrop KA et al. Skeletal muscle measures and physical function in older adults with cancer: sarcopenia or myopenia? *Oncotarget* 2017; 8(20):33658–65. doi: 10.18632/oncotarget.16866.
50. West MA, van Dijk DPJ, Gleadowe F, Reeves T, Primrose JN, Abu Hilal M et al. Myosteatosis is associated with poor physical fitness in patients undergoing hepatopancreatobiliary surgery. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(4):860–71. doi: 10.1002/jcsm.12433.
51. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep* 2018; 8(1):11369. doi: 10.1038/s41598-018-29825-5.
52. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2016; 31(4). doi: 10.3904/kjim.2016.015.
53. van der Werf A, Langius JAE, van der Schueren MAE de, Nurmohamed SA, van der Pant KAMI, Blauwhoff-Buskermolen S et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr* 2017; 72(2):288–96. doi: 10.1038/s41430-017-0034-5.
54. Dello SAWG, Lodewick TM, van Dam RM, Reisinger KW, van den Broek MAJ, Meyenfeldt MF von et al. Sarcopenia negatively affects preoperative total

- functional liver volume in patients undergoing liver resection. *HPB (Oxford)* 2013; 15(3):165–9. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00517.x.
55. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33(5):997–1006. doi: 10.1139/H08-075.
56. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii, 1-253.
57. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren: Mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019. 8. Auflage, korrigierter Nachdruck; 2020.
58. Robold T, Neumeier J, Ried M, Neu R, Sziklavari Z, Grosser C et al. Ergeben sich durch die Einführung der 8. Auflage der TNM-Klassifikation Änderungen für eine leitliniengerechte, chirurgische Therapiestrategie des Lungenkarzinoms? *Zentralbl Chir* 2020; 145(6):589–96. doi: 10.1055/a-1164-7058.
59. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2020; 14(5):396–431. doi: 10.1007/s12181-020-00402-3.
60. Diaz AA, Zhou L, Young TP, McDonald M-L, Harmouche R, Ross JC et al. Chest CT measures of muscle and adipose tissue in COPD: gender-based differences in content and in relationships with blood biomarkers. *Acad Radiol* 2014; 21(10):1255–61. doi: 10.1016/j.acra.2014.05.013.
61. McDonald M-LN, Diaz AA, Ross JC, San Jose Estepar R, Zhou L, Regan EA et al. Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3):326–34. doi: 10.1513/AnnalsATS.201307-229OC.
62. Troschel FM, Kuklinski MW, Knoll SJ, Best TD, Muniappan A, Gaisert HA et al. Preoperative thoracic muscle area on computed tomography predicts long-term survival following pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(4):542–9. doi: 10.1093/icvts/ivy280.

63. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. Verfügbar unter: <https://www.R-project.org/>.
64. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis: Springer-Verlag New York; 2016. Verfügbar unter: <https://ggplot2.tidyverse.org>.
65. Fernandez FG, Kosinski AS, Burfeind W, Park B, DeCamp MM, Seder C et al. The Society of Thoracic Surgeons Lung Cancer Resection Risk Model: Higher Quality Data and Superior Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(2):370–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.098.
66. Onaitis MW, Furnary AP, Kosinski AS, Kim S, Boffa D, Tong BC et al. Prediction of Long-Term Survival After Lung Cancer Surgery for Elderly Patients in The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(1):309–16. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.071.
67. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49(12):1373–9. doi: 10.1016/S0895-4356(96)00236-3.
68. Brunelli A, Chaudhuri N, Kefaloyannis M, Milton R, Pompili C, Tcherveniakov P et al. Eurolung risk score is associated with long-term survival after curative resection for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2021; 161(3):776–86. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.151.
69. Grønberg BH, Valan CD, Halvorsen T, Sjøblom B, Jordhøy MS. Associations between severe co-morbidity and muscle measures in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10(6):1347–55. doi: 10.1002/jcsm.12469.
70. Xiao J, Caan BJ, Weltzien E, Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA et al. Associations of pre-existing co-morbidities with skeletal muscle mass and radiodensity in patients with non-metastatic colorectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9(4):654–63. doi: 10.1002/jcsm.12301.
71. Kim CR, Kim EY, Kim YS, Ahn HK, Kim KW, Jeong YM et al. Histologic subtypes are not associated with the presence of sarcopenia in lung cancer. *PLoS ONE* 2018; 13(3):e0194626. doi: 10.1371/journal.pone.0194626.

72. Suzuki Y, Okamoto T, Fujishita T, Katsura M, Akamine T, Takamori S et al. Clinical implications of sarcopenia in patients undergoing complete resection for early non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 101:92–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.08.007.
73. Sun C, Anraku M, Karasaki T, Kuwano H, Nagayama K, Nitadori J-I et al. Low truncal muscle area on chest computed tomography: a poor prognostic factor for the cure of early-stage non-small-cell lung cancer†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55(3):414–20. doi: 10.1093/ejcts/ezy324.
74. Nemeč U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL. Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography: Quantitative Assessment of Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Acad Radiol* 2017; 24(9):1154–61. doi: 10.1016/j.acra.2017.02.008.
75. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015; 10(12). doi: 10.1097/JTO.0000000000000690.
76. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep* 2019; 9(1):2447. doi: 10.1038/s41598-019-39120-6.
77. Sun C, Anraku M, Kawahara T, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K et al. Prognostic significance of low pectoralis muscle mass on preoperative chest computed tomography in localized non-small cell lung cancer after curative-intent surgery. *Lung Cancer* 2020; 147:71–6. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.07.008.
78. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y et al. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2016; 32(11-12). doi: 10.1016/j.nut.2016.04.003.
79. Fuchs G, Chretien YR, Mario J, Do S, Eikermann M, Liu B et al. Quantifying the effect of slice thickness, intravenous contrast and tube current on muscle segmentation: Implications for body composition analysis. *Eur Radiol* 2018; 28(6):2455–63. doi: 10.1007/s00330-017-5191-3.

80. Deng H-Y, Hou L, Zha P, Huang K-L, Peng L. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(5):728–35. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.026.
81. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(9). doi: 10.1093/annonc/mdx271.
82. Recio-Boiles A, Galeas JN, Goldwasser B, Sanchez K, Man LMW, Gentzler RD et al. Enhancing evaluation of sarcopenia in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by assessing skeletal muscle index (SMI) at the first lumbar (L1) level on routine chest computed tomography (CT). *Support Care Cancer* 2018; 26(7):2353–9. doi: 10.1007/s00520-018-4051-2.
83. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019; 55(1):91–115. doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
84. Edvardsen E, Skjønsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(3):244–50. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205944.
85. Sebio Garcia R, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, Granger CL, Denehy L. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23(3):486–97. doi: 10.1093/icvts/ivw152.
86. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing* 2014; 43(6):748–59. doi: 10.1093/ageing/afu115.
87. Nabuco HCG, Tomeleri CM, Fernandes RR, Sugihara Junior P, Cavalcante EF, Cunha PM et al. Effect of whey protein supplementation combined with

resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN* 2019; 32:88–95. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.04.007.

88. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr* 2016; 103(3):830–40. doi: 10.3945/ajcn.115.113357.
89. Miller PE, Alexander DD, Perez V. Effects of whey protein and resistance exercise on body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2014; 33(2):163–75. doi: 10.1080/07315724.2013.875365.
90. Kelaiditi E, Jennings A, Steves CJ, Skinner J, Cassidy A, MacGregor AJ et al. Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women. *Osteoporos Int* 2016; 27(11):3251–60. doi: 10.1007/s00198-016-3665-9.
91. Silva R, Pizato N, Da Mata F, Figueiredo A, Ito M, Pereira MG. Mediterranean Diet and Musculoskeletal-Functional Outcomes in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of nutrition, health & aging* 2018; 22(6):655–63. doi: 10.1007/s12603-017-0993-1.
92. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(1):30–43. doi: 10.1038/ejcn.2017.58.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Algorithmus zur Beurteilung der funktionellen Operabilität für eine Lungenresektion.....	10
Abb. 2: Schematische Darstellung der operationellen Kriterien zur Definition der Sarkopenie bei Lungenkarzinom-Patienten.....	14
Abb. 3: Flussdiagramm zur Patientenselektion.....	17
Abb. 4: Exemplarische Gegenüberstellung eines sarkopenen und nicht-sarkopenen männlichen Patienten .....	21
Abb. 5: Anzahl der eingeschlossenen Patienten pro Jahr .....	23
Abb. 6: Vergleich der Lungenfunktionsparameter (A) VC % Soll, (B) FEV1 % Soll und (C) TLCO % Soll zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe .....	28
Abb. 7: Korrelation des BWK-10-SMI mit dem TLCO % Soll für (A) Frauen und (B) Männer .....	29
Abb. 8: Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Resektion .....	29
Abb. 9: Fernmetastasen im Verlauf .....	30
Abb. 10: Vergleich der (A) Verfügbarkeit von CT Thorax, CT Abdomen und PET/CT sowie (B) Art des CT Thorax und CT Abdomen .....	31
Abb. 11: Korrelation der (A–C) Skelettmuskelfläche, des (D–F) Skelettmuskelindex und der (G–I) Skelettmuskeldichte auf Höhe von BWK 10, BWK 5, BWK 8 und LWK 3 .....	32
Abb. 12: Korrelation des BWK-10-SMI mit dem BMI für (A) Frauen und (B) Männer	35
Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation.....	37
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven zum karzinomspezifischen Überleben der gesamten Studienpopulation.....	38
Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der männlichen Patienten .....	38
Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der weiblichen Patienten.....	39
Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der Patienten mit unterschiedlichen pathologischen Tumorstadien .....	42
Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben der (A) Adeno- und (B) Plattenepithelkarzinom-Patienten .....	43

Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten .....	44
Abb. 20: Kaplan-Meier-Kurven zum (A) Gesamt- und (B) karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie .....	46

## 10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Liste der erhobenen Variablen .....	19
Tab. 2: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Männern und Frauen .....	25
Tab. 3: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe .....	25
Tab. 4: Häufigkeit der histologischen Subtypen unter sonstige NSCLC .....	26
Tab. 5: Univariable und multivariable logistische Regressionen zur Untersuchung der Co-Faktoren, die mit der Prävalenz der Sarkopenie assoziiert sind .....	34
Tab. 6: Variabilität des SMI bei Patienten mit dem gleichen BMI .....	35
Tab. 7: Vergleich der Häufigkeit postoperativer Komplikationen zwischen der sarkopenen und nicht-sarkopenen Gruppe.....	36
Tab. 8: Univariable und multivariable Cox-Regressionen zum Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation .....	40
Tab. 9: Univariable und multivariable Cox-Regressionen zum karzinomspezifischen Überleben der gesamten Studienpopulation.....	41
Tab. 10: Prävalenz von Adipositas bzw. Übergewicht und Sarkopenie in der Gesamtpopulation .....	44
Tab. 11: Univariables Cox-Regressions-Modell zum Gesamtüberleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie .....	47
Tab. 12: Univariables Cox-Regressions-Modell zum karzinomspezifischen Überleben der normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten mit und ohne Sarkopenie...	47

## 11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann, für die hervorragende Betreuung und Ermöglichung der Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen in den letzten Jahren bedanken. Dieses Projekt stellte meinen ersten richtigen Kontakt mit dem wissenschaftlichen Arbeiten dar und hat nachhaltig zu meinem Enthusiasmus für die Forschung beigetragen.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Tobias Robold und PD Dr. Christoph Nießen für die Überlassung des Themas und ihre kontinuierliche tatkräftige Unterstützung während der letzten Jahre.

Ebenso möchte ich Christian Großer, Dr. Elena Loch und dem gesamten thoraxchirurgischen Team für Ihre Hilfe bei der Datenerhebung sowie die temporäre Beherbergung im Krankenhaus Barmherzige Brüder in Regensburg danken.

Ein großes Dankeschön möchte ich allen meinen Koautoren für ihren wertvollen Beitrag zu unserem Paper „Diagnosis of sarcopenia on thoracic computed tomography and its association with postoperative survival after anatomic lung cancer resection“ aussprechen, das auf der vorliegenden Arbeit beruht: PD Dr. Christoph Nießen, Florian Zeman, Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Prof. Dr. Niels Zorger, PD Dr. Jirka Grosse, Christian Großer, Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann und Dr. Tobias Robold.

Zu guter Letzt gilt meine Wertschätzung meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums. Sie haben all dies erst möglich gemacht.