

Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Klinik für Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klin. Immunologie und
Rheumatologie; Homburg, Saar

**„Evaluation von Sarkopenie bei großzelligem B-Zell-
Lymphom mit Hilfe von künstlicher Intelligenz und der
prognostische Einfluss auf das Überleben
– eine Pilotstudie“**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

Vorgestellt der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2025

vorgelegt von

Sophie Faller

Geboren am 12.11.1997 in Idar-Oberstein

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2	ZUSAMMENFASSUNG	2
3	SUMMARY	3
4	GENDER-HINWEIS	4
5	EINLEITUNG	5
5.1	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	5
5.1.1	Symptome	5
5.1.2	Diagnostik und Prognose	5
5.1.2.1	Staging nach Ann-Arbor	5
5.1.2.2	Internationaler Prognose Index	6
5.1.2.3	Bulk	7
5.1.2.4	Ursprungszelle / Cell of origin	8
5.1.2.5	Chromosomenanalyse	8
5.1.3	Therapie	9
5.1.3.1	Erstlinientherapie junger Patienten (< 60 Jahre)	10
5.1.3.2	Fitte ältere Patienten (61-80 Jahre)	10
5.1.3.3	Gebrechliche bzw. sehr alte Patienten (>81 Jahre)	11
5.2	Sarkopenie	11
5.2.1	Messmethoden der Sarkopenie	12
5.2.1.1	Muskelmasse	13
5.2.1.2	Muskelkraft	17
5.2.1.3	Körperliche Leistungsfähigkeit	17
5.3	Artifizielle Intelligenz in der Medizin	19
5.4	Ziele dieser Arbeit	20
6	MATERIAL UND METHODIK	21
6.1	Ein- und Ausschlusskriterien:	21
6.2	Junge Patientenkohorte	21
6.3	Älteres Patientenkollektiv	22
6.4	Computertomographie	22
6.5	Artifizielle Intelligenz: bodyComp	22
6.5.1	Vorgehen mittels bodyComp	23
6.6	Manuelle Erhebung des Muskelstatus	24

6.7	Statistische Analysen	26
7	ERGEBNISSE	28
7.1	Ergebnisse der AI: bodyComp	28
7.1.1	Bestimmung der Muskelmasse mittels AI	28
7.1.2	Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse des Gesamtkollektivs	30
7.1.2.1	Änderung der Muskelmasse der Gesamtkohorte	30
7.1.2.2	Prävalenz von Sarkopenie	31
7.1.2.3	Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen	32
7.1.2.4	Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen	33
7.1.2.5	Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen	35
7.1.3	Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse junger Patienten mit DLBCL	37
7.1.3.1	Änderung der Muskelmasse bei jungen Patienten	37
7.1.3.2	Prävalenz von Sarkopenie	37
7.1.3.3	Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen	38
7.1.3.4	Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen	39
7.1.3.5	Prognosefaktoren, die das Progression-free Survival beeinflussen	40
7.1.4	Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse älterer Patienten mit DLBCL	42
7.1.4.1	Änderung der Muskelmasse bei älteren Patienten	42
7.1.4.2	Prävalenz von Sarkopenie	42
7.1.4.3	Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen	43
7.1.4.4	Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen	44
7.1.4.5	Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen	45
7.1.5	Muskelmasse: Unterschied zwischen jung und alt	46
7.2	Ergebnisse der manuellen Evaluation	46
7.2.1	Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse des Gesamtkollektivs	46
7.2.1.1	Änderung der Muskelmasse der Gesamtkohorte	46
7.2.1.2	Prävalenz von Sarkopenie prä- und posttherapeutisch	47
7.2.1.3	Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen	47
7.2.1.4	Prognosefaktoren, die das Eventfreie Überleben beeinflussen	49
7.2.1.5	Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen	51
7.2.2	Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse junger Patienten mit DLBCL	52
7.2.2.1	Änderung der Muskelmasse bei jungen Patienten	52
7.2.2.2	Prävalenz von Sarkopenie	53
7.2.2.3	Prognosefaktoren, auf das Gesamtüberleben	53
7.2.2.4	Prognosefaktoren auf das eventfreie Überleben	54
7.2.2.5	Prognosefaktoren, die das progressionsfreie Überleben beeinflussen	55
7.2.3	Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse älterer Patienten mit DLBCL	56
7.2.3.1	Änderung der Muskelmasse bei älteren Patienten mit DLBCL	56
7.2.3.2	Prävalenz von Sarkopenie	57
7.2.3.3	Prognosefaktoren, die das Überleben beeinflussen	57
7.2.3.4	Prognosefaktoren, die das Eventfreie Überleben beeinflussen	58
7.2.3.5	Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen	59
7.2.4	Muskelmasse: Unterschied zwischen Jung und Alt	60
8	DISKUSSION	61
8.1	Verlust von Muskelmasse	61
8.2	Sarkopenie: einheitliche Messung und Cut-Offs	61

8.3	Sarkopenie: Prävalenz während Chemotherapie	62
8.4	Sarkopenie als Prognosefaktor	64
8.5	Alter als Prognosefaktor	66
8.6	Artifizielle Intelligenz	66
8.7	Limitationen	68
9	LITERATURVERZEICHNIS	70
10	TABELLENVERZEICHNIS	76
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
12	PUBLIKATIONEN	78
13	DANKSAGUNG	78
14	LEBENSLAUF	79

1 Abkürzungsverzeichnis

aaIPI.....	<i>altersadjustierter Internationaler Prognose Index</i>
ABC.....	<i>Activated B cell</i>
AI.....	<i>Artifizielle Intelligenz</i>
ASMM.....	<i>Appendicular Skeletal Muscle Mass</i>
BIA.....	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>
COO.....	<i>Cell of origin</i>
CT.....	<i>Computertomografie</i>
DLBCL.....	<i>Diffus großzelliges B-Zelllymphom</i>
DSHNHL.....	<i>Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin</i>
DXA.....	<i>Dual-Röntgen-Absorptiometrie</i>
ECOG.....	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS.....	<i>Event-free survival</i>
GCB.....	<i>Germinal center B cells</i>
HU.....	<i>Hounsfield Unit</i>
IPI.....	<i>Internationaler Prognose Index</i>
KI.....	<i>Künstliche Intelligenz</i>
LWK3.....	<i>Dritter Lendenwirbel</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NHL.....	<i>Non-Hodgkin Lymphom</i>
OG.....	<i>Obergrenze</i>
OS.....	<i>Overall Survival</i>
PFS.....	<i>Progression-free Survival</i>
Post.	<i>posttherapeutisch</i>
Prä.	<i>prätherapeutisch</i>
SMA.....	<i>Skeletal muscle area</i>
SMI.....	<i>Skeletal muscle index</i>
SMM.....	<i>total body Skeletal Muscle Mass</i>
SPPB.....	<i>Short Physically Performance Battery</i>
TUP.....	<i>Timed-Get-Up-and-Go-Test</i>
UG.....	<i>Untergrenze</i>
95%-KI.....	<i>95%-Konfidenzintervall</i>

2 Zusammenfassung

Hintergrund: Eine niedrige Skelettmuskelmasse und das Vorhandensein von Sarkopenie sind ungünstige Prognosefaktoren bei Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), welche eine Immunchemotherapie erhalten. Auf künstlicher Intelligenz-basierte Deep-Learning-Modelle wie neuronale Netze bieten leistungsstarke Möglichkeiten zur Bildverarbeitung und können zur Evaluation von Sarkopenie genutzt werden. Ziel dieser Studie war es, die Nutzung einer KI-basierten Evaluation der Muskelmasse zu bewerten und die prognostische Bedeutung der Muskelmasse bei Patienten mit DLBCL zu untersuchen.

Methods: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Eingeschlossen wurden Patienten mit verfügbaren Computertomographie-(CT)-Bildern des Abdomens vor Behandlungsbeginn sowie nach Abschluss der Immuntherapie. Es wurden zwei Kohorten definiert: eine Patientenkohorte im Alter von <60 Jahren (n=27) stammend aus der prospektiven FLYER-Studie und eine Kohorte von Patienten im Alter von >80 Jahren (n=42). Die Messungen wurden sowohl mit einem Deep-Learning-Netzwerk als auch manuell durchgeführt. Das verwendete neuronale Netzwerk wurde zuvor validiert (McSweeney et al. 2022). Die Skelettmuskelfläche (SMA) wurde auf Höhe des dritten Lendenwirbels gemessen und der Skelettmuskelindex (SMI) wurde mittels Body-Mass-Index berechnet. Die erhobenen SMA- und SMI-Werte wurden genutzt, um anhand der Cut-off-Werten gemäß Van Werf et al. 2018 Sarkopenie zu definieren.

Ergebnisse: Bei allen Patienten wurde nach der Behandlung mit R-CHOP ein signifikanter Verlust der SMA (durchschnittlich 6,29 cm²) und SMI (durchschnittlich 2,31 cm²/m²) beobachtet (p < 0,001). Bei jungen Patienten war dieser Unterschied geringer und nicht statistisch signifikant. Der Verlust der Skelettmuskulatur und das Vorhandensein von Sarkopenie waren bei älteren Patienten ausgeprägter. Die Diagnose einer Sarkopenie sowohl vor (HR 2,87, 95 % KI 1,17–7,0, p = 0,021) als auch nach der Therapie (HR 3,17, 95 % KI 1,08–9,33, p = 0,037) war mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Bei Patienten im Alter von < 60 Jahren wurden die posttherapeutische SMA und SMI nicht durch die Anzahl der Zyklen beeinflusst. Die KI-basierten Auswertungen wurden durch die manuellen Auswertungen weitestgehend bestätigt.

Zusammenfassung: Der Skelettmuskelstatuts und das Vorhandensein von Sarkopenie bei Patienten mit DLBCL können mittels AI evaluiert und als negative Prognosefaktoren für deren Überleben verwendet werden.

3 Summary

Background: Low baseline skeletal muscle mass and sarcopenia are unfavourable prognostic factors in patients with large B cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy. Artificial intelligence deep learning models, such as neural networks provide powerful image processing opportunities and can be exploited for efficient evaluation of sarcopenia. This study aimed to evaluate the feasibility of evaluating muscle mass with a neural network and to examine the prognostic significance of muscle mass as per AI-evaluation in patients with DLBCL.

Methods: This is a retrospective cohort study. Only patients with available computer tomography (CT) images of the abdomen of diagnostic quality prior to treatment start and well as at end of treatment with R-CHOP were included. Two cohorts were selected: a patient cohort aged <60 years (n=27) from the prospective FLYER trial and a cohort of patients >80 years old (n=42). Measurements were performed both using a deep learning convolutional neural network and manually. The neural network used has been previously validated (McSweeney et al 2022). The skeletal muscle area (SMA) was measured at the level of the third lumbar vertebra and the skeletal muscle index (SMI) was calculated based on the body mass index. The measured SMA and SMI values were used to diagnose sarcopenia based on the cut-off values according to Van Werf et al 2018.

Results: Across all patients, a significant loss of SMA (in average 6.29 cm²) and SMI (in average 2.31 cm²/m²) was observed after treatment with R-CHOP (p < 0.001). In young patients this difference was smaller and was not statistically significant. Skeletal muscle loss and presence of sarcopenia was more prominent in elderly patients. The diagnosis of sarcopenia both before (HR 2.87, 95% CI 1.17-7.0, p=0.021) and after therapy (HR 3.17, 95% CI 1.08-9.33, p=0.037) was also associated univariately with worse overall survival. In patients aged <60 years, SMA and SMI post treatment was not affected by number of cycles. The AI-based evaluations was largely confirmed in the manual evaluation with only minor discrepancies.

Conclusion: Skeletal muscle status and sarcopenia can be accurately evaluated with AI in patients with DLBCL and is a negative prognostic factor for survival.

4 Gender-Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

5 Einleitung

5.1 Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und ist eine Neoplasie reifer B-Zellen. Es stellt die häufigste adulte lymphatische Neoplasie mit 25-35% dar. Das DLBCL hat einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr, kann seltener aber auch bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten.

In manchen Fällen kann sich das DLBCL auf der Basis einer vorhergegangenen Erkrankung mit einem indolenten Lymphom entwickeln, meistens entsteht es jedoch de novo [76].

Die Gruppe der DLBCLs gestaltet sich als sehr heterogen. Die Unterscheidung innerhalb dieser Gruppe kann mit Hilfe von verschiedenen genetischen, immunhistochemischen und morphologischen Kriterien oder anhand von unterschiedlichen Lokalisationen oder klinischen Erscheinungsbildern erfolgen. [76]

5.1.1 Symptome

Typischerweise zeigt das DLBCL wie andere Non-Hodgkin-Lymphome häufig durch eine rasche Ansammlung der malignen Zellen im lymphatischen Gewebe, meistens schmerzfreie und persistierende Lymphadenopathien. Außerdem kann sich aufgrund dessen eine Splenomegalie, seltener auch eine Hepatomegalie, ausbilden. Kommt es zu einem Befall des Knochenmarks, entwickelt sich eine Beeinträchtigung der Hämatopoese. Diese äußert sich in Form von anämischen Symptomen wie Müdigkeit, Blässe oder Konzentrationsschwäche. Thrombozytopenien mit Blutungsneigung oder Granulozytopenien mit vermehrter Infektanfälligkeit können Ausdruck der Knochenmarksbeteiligung sein.

Zudem können typische B-Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und starker Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichtes in den vergangenen 6 Monaten) bestehen [26].

5.1.2 Diagnostik und Prognose

5.1.2.1 *Staging nach Ann-Arbor*

Die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor wird weltweit seit 1971 als Klassifikationssystem für Hodgkin und die meisten Non-Hodgkin-Lymphome herangezogen (Tabelle 1) [26,39].

Neben dem initialen Staging vor Therapiebeginn sollte während und insbesondere nach der Therapie ein Re-Staging erfolgen.

Das Staging nach Ann-Arbor erfordert eine ausführliche Anamnese zur Erhebung der B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Gewichtsverlust $>10\%$ des Körpergewichtes in den letzten 6 Monaten), sowie eine körperliche Untersuchung mit Palpation der Lymphknotenstationen des Körpers, sowie Leber, Milz und Hoden. Zur Detektion von Lymphknotenmanifestationen in Hals, Thorax und Abdomen werden PET-CT- und CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt. Das Ausbreitungsstadium des Lymphoms wird in vier Hauptstadien unterschieden (Kennzeichnung durch die römischen Zahlen I bis IV) und ist von großer prognostischer Bedeutung.

Tabelle 1

Ann-Arbor Klassifikation [26,39]

Stadium	Definition
I	Befall einer Lymphknotenregion oder
I _E	Vorliegen eines einzelnen extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder
II _E	Lokalisierter Befall von extranodalen Herden auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder
III _E	Befall von extranodalen Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz:	
A	Keine B-Symptome
B	Eines oder mehrere B-Symptome
S	Mit Milzbefall
X	Bulky Disease (Tumor $> 10\text{ cm}$ oder Mediastinum $> 1/3$ des Thoraxdurchmessers)

5.1.2.2 Internationaler Prognose Index

Die für die Prognose höchste klinische Relevanz bietet der Internationale Prognose Index (IPI) [74]. Dieser ist unabhängig von genetischen Subtypisierungen oder Mutationen im Lymphknotenbiopsat zu erheben. Der IPI beinhaltet folgende fünf prognostische Faktoren, für deren Vorhandensein jeweils ein Punkt vergeben wird: Patientenalter über 60 Jahre, Ann-Arbor

Stadium III oder IV, mehr als ein extranodaler Befall, Serum-Laktat-Dehydrogenase Erhöhung und der individuelle Performance Status des Patienten. Der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) impliziert eine Leistungsskala von 0-4. Leistungsstatus 0 (Patient aktiv und ohne Leistungseinschränkung) und 1 (Patient bei anstrengender körperlicher Aktivität eingeschränkt, jedoch voll gehfähig und in der Lage leichte Arbeiten zu verrichten) erzielen 0 Punkte im IPI. Leistungsstatus 2 (> 50% Wachzeit auf Beinen, Selbstversorgung möglich, Arbeitsaktivität unmöglich), 3 (>50% Wachzeit in Bett oder Stuhl, begrenzte Selbstversorgung möglich) und Status 4 (keine Selbstversorgung möglich) bringen 1 Punkt in den IPI ein [74,75].

Basierend auf der retrospektiven Analyse von 2031 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten ergeben sich 4 Risikogruppen anhand des IPI. Bei einer Summe von 0-1 Punkten nach IPI liegt ein niedriges Risiko mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 73% vor. 2 Punkte nach IPI bedeuten ein niedrig-intermediäres Risiko mit 51% 5-Jahresüberlebensrate, 3 Punkte ein hoch-intermediäres Risiko mit 43% und bei 4-5 Punkten 26% 5-Jahresüberlebensrate (hohes Risiko) [75].

Außerdem zeigt diese Analyse, dass die zwei Altersgruppen mit Patienten über oder unter 60 Jahren signifikante Unterschiede im Outcome aufweisen. Patienten unter 60 Jahren weisen insgesamt eine bessere Prognose als Ältere auf. Deshalb wurde ein altersadjustierter Internationaler Prognosen Index (aalPI) für junge Patienten entwickelt, bei dem im Unterschied zum IPI eine Überlebensprognose anhand der Faktoren Ann-Arbor-Stadium, Performance Status und LDH-Wert erhoben wird. Dadurch kann eine Punktzahl von 0-3 erzielt werden. Die Punktzahl entspricht folgendem Risikoprofil: 0 Punkte im aalPI bedeuten ein niedriges Risiko mit 83% 5-Jahresüberlebensrate und 1 Punkt entspricht einem niedrig-intermediärem Risiko (69% 5-Jahreüberlebensrate). In der hoch-intermediären Risikogruppe mit 2 Punkten nach aalPI liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 46% und in der Hochrisikogruppe bei 32% [75].

5.1.2.3 Bulk

Ein weiterer Risikofaktor, der unabhängig vom Internationalen Prognose Index auftritt, ist die Größe der Tumormasse [55]. In Deutschland ist standartgemäß eine Tumorgöße über 7,5 cm (Bulk, bulky disease) als prognostisch ungünstiger als eine Größe unter 7,5 cm (ohne Bulk, no bulky disease) definiert [25].

5.1.2.4 Ursprungszelle / Cell of origin

Neben den grundsätzlichen Untersuchungen, die das Staging nach Ann-Arbor umfasst, ist zur diagnostischen Sicherung und näheren Klassifizierung der heterogenen Gruppe der DLBCLs eine histologische Lymphknotendiagnostik unverzichtbar.

Anhand von Analysen der Ursprungszelle (cell of origin, COO) unterscheidet man Subtypen, bei denen die neoplastischen Tumorzellen dem Keimzentrum entspringen (germinal center B cells; GCB) oder die Zellen das Keimzentrum bereits durchwandert haben (activated B cell; ABC) [3,9]. In 85-90 % aller Fälle kann der Befund diesen beiden Subtypen zugeordnet werden, die übrigen 10-15% bleiben unklassifiziert [1,72]. Die COO-Subtypisierung zeigt eine prognostische Relevanz, da Patienten mit GCB-Typ DLBCL eine günstigere Prognose als Patienten mit ABC aufweisen. Aus diesem Grund sollte diese Typisierung bereits bei Diagnosestellung erfolgen [36,71].

Eine zuverlässige Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Genexpressionsanalyse, die jedoch nicht flächendeckend angewendet wird, weshalb mittels immunhistochemischer Analysen die Subtypisierung in GCB oder ABC erfolgen soll. Eine in der Praxis gut etablierte Möglichkeit bietet hier der Hans Algorithmus, bei welchem die CD10-, BCL6- und IRF 4/MUM1-Marker verwendet werden [24]. Neue Studien zeigen jedoch, dass immunhistochemische Analysen nicht zu 100% mit der GCB und ABC Einteilung durch Genexpressionsanalysen korrelieren, weshalb die immunhistochemische Zuordnung nicht zwangsläufig die Prognose des Patienten beeinflusst [60].

5.1.2.5 Chromosomensanalyse

Innerhalb beider Unterarten des DLBCL (GCB und ABC) können Chromosomenanalysen (z.B. mittels Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH)) molekulargenetische Veränderungen feststellen. Insbesondere die Fehlregulation der Gene MYC, BCL2 und BCL6 tragen zur Pathogenese des diffus großzelligen B-Zell Lymphoms bei.

Bei Nachweis einer Translokation unter Beteiligung von zwei Genen (den sogenannten double hit Lymphomen) oder sogar drei Genen (triple hit Lymphome) liegt eine ungünstigere Prognose vor [31].

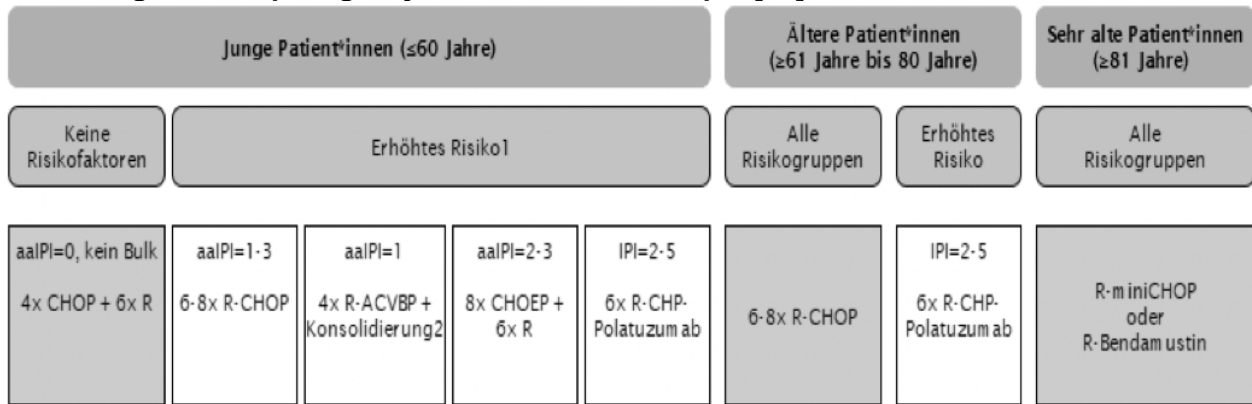
5.1.3 Therapie

Nach der diagnostischen Sicherung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms ist eine frühzeitige Therapie anzustreben. Unbehandelt führt das DLBCL rasch zum Tode. Demgegenüber folgt die Immun-Chemotherapie einer kurativen Intention.

Zunächst entsprach das CHOP-Therapieschema 25 Jahre lang dem Therapiestandard. CHOP beinhaltet pro Zyklus die intravenöse Gabe von 750 mg/m² Chyclophosphamid, 50 mg/m² Doxorubicin und 1,4 mg/m² bis maximal 2 mg/m² Vincristin am ersten Tag. Von Tag eins bis fünf werden zusätzlich oral 100 mg Prednisolon/Prednison appliziert.

Der seit vielen Jahren bereits etablierte Einsatz des monoklonalen CD-20 Antikörpers Rituximab hat die Therapie des DLBCL deutlich verbessert [68]. Das Erreichen einer kompletten Remission mit dem R-CHOP-Schema (mit 375 mg/m² Rituximab), sowie die Überlebensraten sind signifikant höher als die alleinige CHOP-Therapie, sodass die R-CHOP Therapie als weltweiter Grundsatz gilt [10]. In der RICOVER-Studie konnte 2008 bestätigt werden, dass von vier in dieser Studie analysierten Therapieschemata jenes mit sechs Zyklen R-CHOP alle 14 Tage die bevorzugte Behandlung für ältere Patienten ist. Darunter war das 3-Jahres Eventfreie Überleben 66,5% [55]. Die genaue Therapiestrategie bzw. Therapieanpassungen richten sich nach Alter und dem individuellen Risikoprofil des Patienten, das auf dem internationalen prognostischen Index bzw. aalPI beruht und basiert auf kurativer Intention [77]. Die Therapiestruktur ist in folgender Grafik in Abhängigkeit von Alter und IPI bzw. aalPI schematisch dargestellt:

Abbildung 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie [77]



¹ Die unterschiedlichen Regime für junge Patienten mit erhöhtem Risiko wurden bisher nicht untereinander verglichen.

² Die Konsolidierung in der LNH03-2B Studie bestand aus 2 Gaben Methotrexat, vier Zyklen Rituximab/ Ifosamid/ Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin [61]

Da chemotherapeutische Behandlungen Infertilität zur Folge haben können, sollten Patienten auf gonadotoxische Folgen sowie fertilitätserhaltende Maßnahmen und entsprechend Patientinnen auf ovariäre Folgeschäden sowie fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden. Des

weiteren ist bei Patienten im reproduktivem Alter auf eine sichere Verhütungsmethode während der Therapie zu achten [77].

5.1.3.1 Erstlinientherapie junger Patienten (< 60 Jahre)

Junge Patienten ohne Risikofaktoren (aalPI=0 und ohne Bulk) sollten 4x CHOP plus 6x Rituximab erhalten [77]. Es hat sich in der FLYER-Studie aus dem Jahr 2019 gezeigt, dass die Reduktion der Zyklenzahl von sechs auf vier Intervalle Immun-Chemotherapie bei jungen Patienten von 18-60 Jahren mit aggressiven Lymphomen ohne zusätzliche Risikofaktoren nach internationalem Prognose-Index und ohne Bulk nicht mit einem schlechteren Überleben einhergeht. Außerdem profitierten die Patienten mit der Reduktion der Intervalle durch ein vermindertes Auftreten von unerwünschten Begleitsymptomen. Deshalb gelten vier Zyklen R-CHOP plus zwei zusätzliche Applikationen von Rituximab als neuer internationaler Therapiestandard für junge Patienten mit guter Prognose [56].

Bei erhöhtem Risiko richtet sich die Therapie nach dem IPI. Bei einem aalPI von eins bis drei erhalten die Patienten sechs bis 8x R-CHOP oder bei einem aalPI von eins 4x R-ACVBP (= Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) mit Konsolidierung bestehend aus zwei Gaben Methotrexat sowie vier Zyklen mit Rituximab, Ifosfamid, Etoposid und abschließend zwei Zyklen Cytarabin. 8x R-CHOEP erfolgt bei einem aalPI von zwei bis drei Punkten. Bei Patienten mit einem IPI >1 kommt ebenso eine Therapie mit 6x R-CHP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) und Polatuzumab in Frage. Bei hoher Tumorlast sollte ggf. eine Vortherapie mit Prednisolon erfolgen.

Alle Patienten mit DLBCL sollte nach der Hälfte der erhaltenen Chemotherapie ein Interim-Staging mittels bildgebender Verfahren angeboten werden. Ein PET-CT sollte jedenfalls nach Therapieabschluss erfolgen. Falls sich hierbei ein PET-positiver Restbefall darstellt, kann eine konsolidierende Bestrahlung erfolgen [77].

5.1.3.2 Fitte ältere Patienten (61-80 Jahre)

Ältere Patienten (61-80 Jahre), die keine Behandlungseinschränkung aufweisen, sollte in allen Risikogruppen analog zu den jungen Patienten eine R-CHOP Therapie mit sechs bis acht Zyklen erfolgen.

Bei einem erhöhten Risikoprofil mit einem IPI von zwei bis fünf Punkten erfolgt eine Therapie mit sechs Zyklen R-CHP-Polatuzumab.

Bei erhöhter Tumorlast kann auch bei den älteren Patienten eine Vortherapie mit Prednison erfolgen [77].

5.1.3.3 Gebrechliche bzw. sehr alte Patienten (>81 Jahre)

Für Patienten älter als 80 Jahre oder mit Komorbiditäten erfolgt eine dosisreduzierte Therapie. Hier kann R-Bendamustin oder R-mini-CHOP gegeben werden. R-miniCHOP entspricht einer reduzierten CHOP-Dosis (400 mg/m² Cyclophosphamid, 25 mg/m² Doxorubicin, 1 mg Vincristin) sowie 375 mg/m² Rituximab jeweils am ersten Zyklustag und 40 mg/m² Prednisolon an den Tagen 1-5. Die Patienten erhalten sechs Zyklen R-miniCHOP in einem Intervallsabstand von 21 Tagen [54].

5.2 Sarkopenie

Als Folge einer Immunchemotherapie können bei Patienten zahlreiche Nebenwirkungen auftreten. Eine davon ist der Verlust von Körpermuskelmasse bis hin zur Entwicklung einer Sarkopenie. Von den griechischen Wörtern „sarx“ für Fleisch und „penia“ Verlust lässt sich der Begriff Sarkopenie ableiten.

Sarkopenie ist definiert als eine fortschreitende Erkrankung des Skelettmuskelsystems, was neben der Abnahme der vorhandenen Muskelmasse auch eine Einschränkung der Muskelkraft beziehungsweise Muskelfunktion sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit umfasst [13,37].

Der Rückgang der Muskelmasse beginnt physiologisch durchschnittlich ab dem 50. Lebensjahr und wird mit einem jährlichen Verlust von ca. 1% geschätzt [38]. Die Abnahme der Muskelmasse im Alter resultiert aus multifaktoriellen Aspekten, die auf den menschlichen Organismus einwirken. Darunter zählen mitochondriale Dysfunktionen, die sich im Alter physiologischerweise entwickeln, oxidativer Stress oder immunologische und inflammatorische Vorgängen. Auch typische hormonelle Veränderungen oder der Verlust neuromuskulärer Verknüpfungen beeinflussen die Entstehung einer Sarkopenie [37,69].

Die Entwicklung einer Sarkopenie geht bei Patienten häufig mit funktionellen Beschränkungen einher und ist stark mit einer erhöhten Gebrechlichkeit dieser Patienten assoziiert [73]. Damit sind Mobilitätseinschränkungen verbunden, die die Lebensqualität der Patienten vermindern können und außerdem zu einer erhöhten Sturzgefahr mit Hospitalisierung führen können [62].

In einer 2014 publizierten, systemischen Literaturrecherche, die sich mit dem Auftreten von Sarkopenie bei über 50-Jährigen befasst, zeigt sich mit altersbedingten und regionalen Schwankungen eine Prävalenz von 1-29% bei den in häuslicher Umgebung lebenden Erwachsenen. Bei Personen in Langzeitpflege liegt die Prävalenz bei 14-33% und bei Patienten im stationären Setting bei ca. 10% [12].

Neben dieser altersassoziierten Sarkopenie kann es insbesondere im Rahmen einer Therapie mit Glukokortikoiden zu einer gesteigerten und vorzeitigen Abnahme der Muskelmasse kommen [29]. Die Glukokortikoid-induzierte Sarkopenie ist eine mögliche Komplikation jeder Immun-Chemotherapie, welche hohe kumulative Dosen von Prednisolon/Prednison beinhaltet, wie es bei der R-CHOP- oder R-miniCHOP Therapie der Fall ist [42]. Aber auch die anderen Immunchemotherapeutika, die die R-CHOP Therapie beinhaltet, können den Untergang von Körpermuskelmasse bedingen [28].

In jedem Zyklus werden an fünf Tagen jeweils 100 mg Prednisolon/Prednison appliziert, was zu einer kumulativen Dosis von 3000 mg in sechs Zyklen bei jungen Patienten laut R-CHOP-Protokoll führt (und 2000 mg in vier Zyklen führt) [10,56].

Bei alten Patienten, welche nach R-miniCHOP therapiert wurden, berechnet sich die kumulative Prednisolondosis anhand der Körperoberfläche der Patienten. Die Berechnung erfolgt mittels Dubois-Formel [63]:

$$\text{Körperoberfläche m}^2 = 0,007184 \times \text{Körpergröße(cm)}^{0,725} \times \text{Körpergewicht(kg)}^{0,425}$$

Beispielsweise für eine 80kg schwere und 180cm großen Patienten ergibt sich eine Körperoberfläche von 2 m². Dies hat eine kummulative Prednisolondosis von 2400mg nach R-miniCHOP-Regime zur Folge (40 mg/m² x 2 m² = 80 mg; 80mg Prednisolon an Tag 1-5 in jeweils 6 Zyklen).

Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, dass die Entwicklung einer Sarkopenie bei Krebspatienten mit einer schlechteren Verträglichkeit der Chemotherapie selbst und häufigerem Auftreten von Nebenwirkungen vergesellschaftet ist [65]. Hinzu kommt, dass ihr Auftreten ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität ist, insbesondere für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom [66] und ältere Patienten [34].

5.2.1 Messmethoden der Sarkopenie

Als einfaches Screening-Instrument dient der Sarc-F-Fragebogen [41]. Dieser beinhaltet fünf Fragen (s. Tabelle 2), die auf ein erhöhtes Risiko für Sarkopenie hinweisen können. Erzielt der

Patient einen Punktescore von vier oder mehr Punkten (Maximalpunktzahl: 10), wird von einem gesteigerten Sarkopenie-Risiko ausgegangen und es sollte eine weiterführende, individuelle Diagnostik folgen.

Tabelle 2
Sarc-F-Fragebogen [41]

Frage	Punktebewertung	
Wie schwer fällt es Ihnen 5kg zu heben und zu tragen?	Nicht schwer:	0
	Etwas schwer:	1
	Sehr schwer/unmöglich:	2
Wie schwer fällt es Ihnen, auf Zimmerebene umherzugehen?	Nicht schwer:	0
	Etwas schwer:	1
	Sehr schwer/unmöglich:	2
Wie schwer fällt es Ihnen, eine Treppe mit 10 Stufen hinaufzusteigen?	Nicht schwer:	0
	Etwas schwer:	1
	Sehr schwer/unmöglich:	2
Wie oft sind sie im letzten Jahr gestürzt?	Kein Sturz:	0
	1 – 3 Stürze:	1
	4 oder mehr Stürze:	2
Wie schwer fällt es Ihnen vom Bett/Stuhl aufzustehen?	Nicht schwer:	0
	Etwas schwer:	1
	Sehr schwer/unmöglich:	2

Quelle: Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L and Morley JE: SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at Risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle 7: 28–36, 2016. Publiziert unter einer Creative Commons Licence (Attribution-Non Commercial 4.0 International, CC BY-NC 4.0).

5.2.1.1 Muskelmasse

Eine einzige, allgemeinakzeptierte, generalisierte Methode, um das Ausmaß der Sarkopenie oder des Muskelverlustes zu messen, existiert aktuell nicht. Zur Bestimmung der Muskelmasse des Körpers stehen vor allem verschiedenste radiologische wie CT- bzw. MRT-basierte Methoden, sowie die Bioimpedanzmessung und der DXA Scan zur Verfügung.

In klinischen Studien werden häufig Analysen mittels Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Diese kostspieligen und aufwändigen

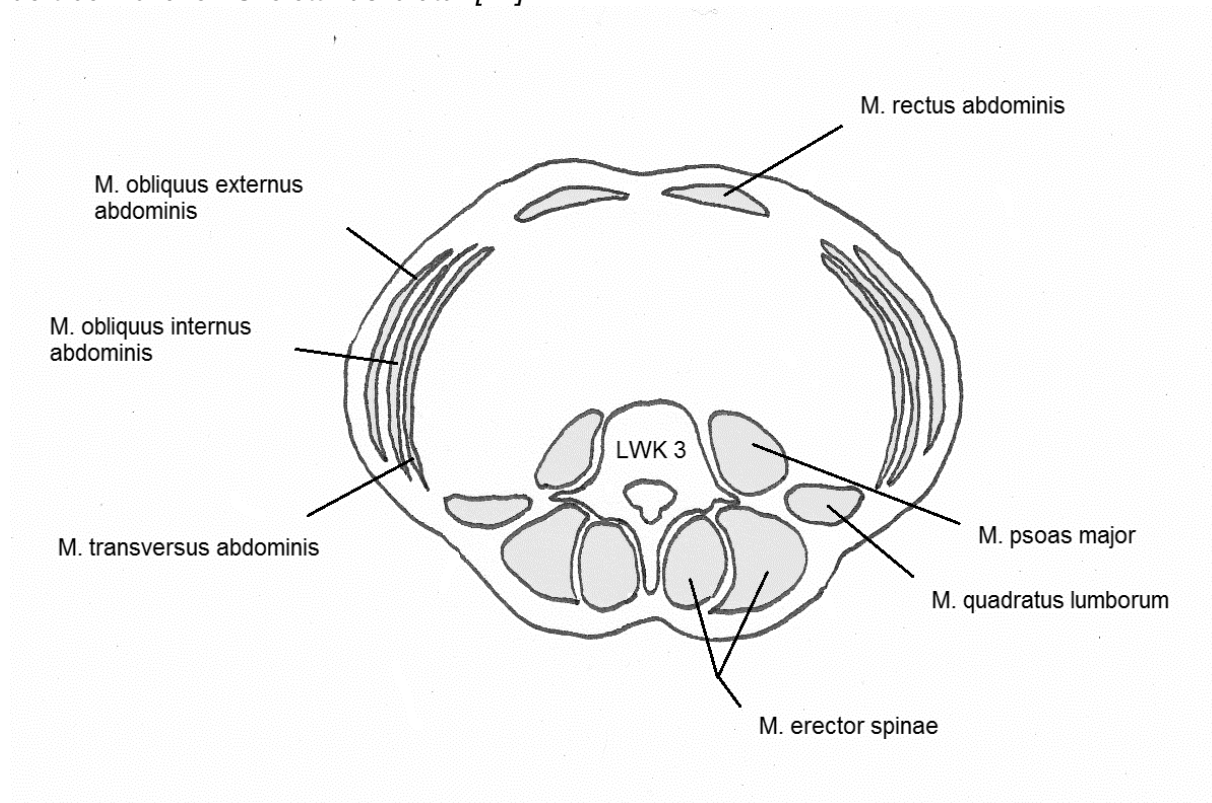
Messmethoden sind am exaktesten zur Ermittlung eines Verlustes der Muskelmasse. Die CT-basierte Messung bietet sich besonders gut an, da sie ohnehin häufig ein Teil der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei hämatoonkologischen Patienten darstellt. Somit können auch retrospektiv CT-Bilder von onkologischen Patienten, die ursprünglich mit einer anderen Fragestellung erstellt wurden, im Hinblick auf die Entwicklung der Muskelmasse betrachtet werden [17,50].

Häufig wird die Oberfläche der Muskulatur auf Höhe vom Lendenwirbelkörper 3 (LWK3) als Orientierungspunkt für Analysen verwendet [34], da die dort computertomografisch abgebildete Muskelmasse sehr gut mit der Gesamtkörper-Muskelmasse korreliert [18,48,57].

Auf Höhe des dritten Lendenwirbel befinden sich folgende Muskelgruppen: m. psoas major, paraspinale Muskulatur mit m. quadratus lumborum, m. erector spinae und die ventral-laterale Abdomenmuskulatur mit m. transversus abdominus, m obliquus externus und internus abdominis, m. rectus abdominis, welche in Abbildung 2 schematisch dargestellt sind [57].

Abbildung 2

Transversale Bildebene auf Höhe des dritten Lendenwirbels mit schematischer Darstellung der dort befindlichen Skelettmuskulatur [21]



So kann die Oberfläche der im CT dargestellten Muskulatur, die Skeletal Muscle Area (SMA) auf Ebene LWK3 ausgemessen werden und folgend in cm^2 angegeben werden. Es zeigten sich in einer Studie mit 420 Probanden von van der Werf et al SMA Cut-Offs für das Bestehen einer

Sarkopenie für Männer bei 134 cm² und bei Frauen für 89,2 cm². Diese Schwellenwerte für Sarkopenie wurden anhand der fünften Perzentile berechnet [70].

Ein auf die Größe des Probanden angepasster Parameter für Muskelmasse ist der Skelettmuskelindex (Skeletal Muscle Index (SMI)). Dieser berechnet sich aus $SMA\ (cm^2)/Körpergröße(m^2) = SMI\ cm^2/m^2$. Dies ist ein Maß für die relative Muskelmasse [70].

In einer Studie nach Mourtzakis et al zeigte sich ein SMI Cut-Off für das Vorliegen von Sarkopenie von 55,4 cm²/m² bei Männern und 38,9 cm²/m² bei Frauen in einer Population von 51 nicht-lateinamerikanischen weißen Studienteilnehmer im Alter von 18-40 Jahren. Diese Cut-Off Points gehen mit physischer Beeinträchtigung, Stürzen und Mortalität bei älteren Patienten einher. [48]. In der Studie von A van der Werf et al, die ähnlich aufgebaut war, allerdings mit größerer Probandenpopulation (n=420, Altersspanne 20-82 Jahre), zeigte sich ein SMI Cut-off für geringe Muskelmasse bei 41,6 cm²/m² bei Männern und 32,0 cm²/m² bei Frauen [70].

Aufgrund der größeren Probandenpopulation und breiteren Altersspanne wurden die Sarkopenie Cut-Off Werte nach Van Wert et al verwendet. Die Werte nach Mourtzakis wurden als Vergleichswerte zu denen nach Van Werf tabellarisch berichtet und entsprechend gekennzeichnet.

Eine weitere Option, um den Muskelstatus eines Patienten zu analysieren, besteht in der Betrachtung der Gesamtkörpermuskelmasse (= Total Body Skeletal Muscle Mass; SMM), der Muskelmasse der Extremitäten (= Appendicular Skeletal Muscle Mass; ASMM) oder spezifische Muskelgruppen bzw. Muskeln [14]. Eine Formel nach Newman et. al erlaubt die Errechnung eines numerischen Wertes der ASMM in kg, dabei wird die totale Fettmasse laut mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) bestimmt [51]:

Männer: $-22,48 + 24,14 \times \text{Körpergröße (m)} + 0,21 \times \text{totale Fettmasse (kg)} = \text{ASMM (kg)}$

Frauen: $-13,19 + 14,75 \times \text{Körpergröße (m)} + 0,23 \times \text{totale Fettmasse (kg)} = \text{ASMM (kg)}$

Die Muskelmasse korreliert dabei mit der Körpergröße eines Probanden, weshalb der Wert ASMM in kg durch die Körpergröße im Quadrat dividiert wird (= ASMM in kg/Größe in m²). Als Schwellenwert für eine Sarkopenie gilt hier die auf die Körpergröße angepasste ASMM (ASMM in kg/Größe in m²) < 7,0 kg/m² bei Männern und < 5,5 kg/m² bei Frauen [14,22].

Auch weitere Studien definieren ähnliche Werte als Cut-Off Points für Sarkopenie: < 7,23 kg/m² bei Männern und < 5,67 kg/m² bei Frauen; < 7,26 kg/m² bei Männern und < 5,45 kg/m² bei Frauen [4].

Des Weiteren kann der Anteil der Skelettmuskelmasse auf Level L3 anhand der Hounsfield Unit im Muskelgewebe (HU) bestimmt werden. HU ist ein Maß für die Beschaffenheit des Gewebes [70]. Mittels der HU wird in CT-Bildern die Abschwächung der Röntgenstrahlung in unterschiedlichen Geweben klassifiziert, sodass diese voneinander abgegrenzt werden können. Der Schwellenwert der Hounsfield-Einheiten für Skelettmuskelgewebe beträgt -29 bis 150, für intramuskuläres bzw. subkutanes Fettgewebe -190 bis 30 und für viszerale Fettgewebe -150 bis 50 [7,32,47].

Einige Autoren definieren das Vorhandensein einer Sarkopenie mit einem Verlust der Muskelmasse von mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes bei Patienten gleichen Geschlechts und Ethnie [49]. Diese Definition ist jedoch ohne exakt beschriebenen Cut-Off Points sehr unspezifisch und in der klinischen Handhabung weniger relevant.

Die Messung der Beschaffenheit von Muskeln mittels HU-Bestimmung ist relevant, um eine Myosteatose zu objektivieren. Myosteatose ist eine Fettinfiltration im Skelettmuskel, möglicherweise unabhängig der Gesamtkörperfettleibigkeit. Myosteatose ist, ebenso wie die Sarkopenie mit zunehmendem Alter assoziiert. Eine Studie, die den negativen Einfluss von Myosteatose auf Diabetes mellitus Erkrankungen analysierte, zeigte einen Zusammenhang mit Glukose- und Insulinanomalien [46]. Eine weitere Arbeit zeigte, dass Krebspatienten, die eine muskuläre Fettdegeneration aufwiesen, unabhängig ihres Gesamtkörpergewichtes eine schlechte Prognose hatten [43].

In der Literatur existieren zahlreiche weitere Diagnosekriterien, die ohne komplizierte Messverfahren versuchen den Muskelmasseverlust zu klassifizieren.

Eine nicht-invasive Methode stellt beispielsweise die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) dar. Hierbei wird über Elektroden der Widerstand (=Impedanz) des Körpers eines liegenden Patienten mittels Wechselstroms mit 0,8 mA bei einer Frequenz von 50 kHz gemessen. Durch die Ermittlung des Spannungsabfalls und der Phasenverschiebung der unterschiedlichen Eigenschaften der Körperkompartimente können Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung gezogen werden. Körperbestandteile sind im Genaueren die Fettmasse und die Magermasse, welche sich aus der extrazellulären Masse und der Körperzellmasse, also den Muskeln, Mineralien und dem Körperwasser, zusammensetzt. Die erhobenen Messwerte können anschließend, ähnlich wie beim Body Mass Index, mit den Normwerten der entsprechenden Altersgruppe verglichen werden [33].

In der Sarkopenie-Ermittlung gibt es eine weitere Methode, die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA; DEXA). Diese ist ursprünglich ein nicht-invasives und flächendeckend verfügbares Verfahren in der Diagnostik der Osteoporose. Anhand einer Ganzkörper- DXA kann die Körperzusammensetzung im Hinblick auf drei Kompartimente bestimmt werden: Knochen-, Fett- und sonstige Masse. Jedoch sind die Ergebnisse dieser Messungen nur reproduzierbar, wenn bei allen Messungen die gleichen Rahmenbedingungen eingehalten werden. Zum Beispiel ist die Messgenauigkeit abhängig vom Hydratisierungszustandes des Patienten [14].

Jedoch können sowohl die DXA- als auch BIA-Methoden keine räumliche Darstellung der Körperzusammensetzung liefern. Dies ist nur mittels CT oder MRT möglich, weshalb diesen beiden Methoden ein wesentlich höherer Stellenwert in der Berechnung der Muskelmasse zuteilwird.

5.2.1.2 Muskelkraft

Zur Erhebung der Muskelkraft existieren einige Tests, die in der klinischen Anwendung unkompliziert und schnell durchführbar sind.

Einer dieser Tests, ist die Handkraftmessung mittels kalibrierten Dynamometers. Der Normbereich der Griffkraft liegt bei Männern > 27 kg und bei Frauen > 16 kg, Werte unterhalb dieser Schwelle sind Zeichen für einen Verlust der Muskelkraft des Patienten [14,16].

Der Chair-Stand-Up Test ist eine weitere Methode, um die Muskelkraft zu objektivieren. Dabei soll der Patient mit vor der Brust verschränkten Armen fünfmal, so schnell wie es ihm/ihr möglich ist von einem Stuhl üblicher Höhe (ca. 45 cm) aufstehen und sich wieder hinsetzen. Benötigt der Patient mehr als 15 Sekunden für fünfmaliges Aufstehen gilt dies als Prädiktor verminderter Muskelkraft [8,14].

5.2.1.3 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit hängt nicht nur von der Muskelkraft und Muskelmasse eines Individuums ab, sondern wird multifaktoriell beeinflusst. Dazu zählt unter anderem die zentrale und periphere Nervenfunktion, sowie die Balancefähigkeit oder die alltägliche Bewegungspraxis eines Patienten.

Ein einfacher Test zur Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Patienten, bietet die Messung der Ganggeschwindigkeit über eine Strecke von 4 Metern. Ein Kriterium für Sarkopenie ist laut einigen Konsensdefinitionen eine verminderte Ganggeschwindigkeit unter 0,8 m/s in diesem 4-Meter-Gang-Test [11,49].

Der bekannteste Score zur Erhebung der Leistungsfähigkeit stellt die Short Physically Performance Battery (SPPB) dar [5]. Er umfasst den 4-Meter-Gang-Test, einen Balance Test und den Chair-Stand-Up Test. Beim Balance Test sollte der Patient folgende Positionen für zehn Sekunden einhalten können:

1. Beidfüßiger Stand mit paralleler Fußposition, Füße eng
2. Beidfüßiger Stand, bei dem die Zehen des einen Fußes seitlich die Ferse des anderen Fußes berühren
3. Beidfüßiger Stand, bei dem die Füße hintereinanderstehen

Für jeden Einzeltest der SPPB werden 0 bis 4 Punkte vergeben (Tabelle 3), sodass eine Maximalpunktzahl von 12 erreicht werden kann. Erzielt der Patient eine Punktzahl < 8, gilt dies als Diagnosekriterium für eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit.

Tabelle 3
SPPB Score[23]

Test	Definition	Punkte
Balance: 1. Position	10 s	1
	2. Position	10 s
	3. Position	3 – 9,9 s
	10 s	2
4-Meter-Gang	< 4,81 s	1
	4,82 – 6,2 s	2
	6,21 – 8,7 s	3
	> 8,7 s	4
Chair-Stand-Up	> 16,7 s	1
	13,7 – 16,69 s	2
	11,2 – 13,69 s	3
	< 11,19 s	4

Im Timed-Get-Up-And-Go-Test (TUP) wird die Zeit betrachtet, die der Patient benötigt um von einem Stuhl auf zu stehen, drei Meter zu laufen, sich um zu drehen, zurück zu laufen und sich wieder auf den Stuhl zu setzen. Hier beträgt der Schwellenwert > 20 Sekunden.

5.3 Künstliche Intelligenz in der Medizin

Künstliche oder auch künstliche Intelligenz (KI) ist eine zusammenfassende Methode, um Algorithmen, Methoden und Statistiken zu einem intelligenten Verhalten eines Computers zu koordinieren [2]. Diese intelligente Verhalten stützen sich auf maschinelles Lernen (ML). ML-basierende Verfahren, bilden ihre Algorithmen auf Grund von mathematischen Modellen, welche mittels Datenmerkmalen trainiert werden. Dafür ist eine große Datentrainingsbasis nötig. Je größer und qualitativer diese ist, desto exakter werden die Ergebnisse des ML ausfallen.

Hinzu kommt das Konzept des neuronalen Netzwerks. Es werden verschiedenen Ebenen mit Ausgangs-, Eingangs- und darin enthaltenen Merkmalen gebildet, die alle miteinander als „künstliche Neurone“ verknüpft sind. Somit können Daten, als Eingangsreiz in den Ausgangsneuronen ein bestimmtes Muster generieren, das eine Antwort kodiert. Auch diese Netze müssen mit großen Datenmengen trainiert werden, um die Präzision zu verbessern [2].

KI's werden insbesondere im medizinischen Sektor immer relevanter und es gibt zahlreiche Studien, die einen baldigen Einsatz im Bereich Screening, Diagnostik und Monitoring vorhersagen [30]. Im klinischen Alltag ist dies bisher jedoch noch begrenzt [27]. KI-basierte Methoden finden aktuell vor allem in Studien Anwendung.

Insbesondere in der radiologischen Tumordiagnostik werden künstliche Intelligenzen immer relevanter. Beispielsweise haben einige Studien gezeigt, dass KI's im Rahmen von Krebsvorsorgeuntersuchungen mit der Arbeit von Experten mithalten können. Bei Mammografien zur Brustkrebsvorsorge konnte die Nutzung von KI's als erfolgreich bewertet werden, sowohl in Bezug auf die Ergebnisse, die sie lieferten [44] als auch in der Akzeptanz durch die Patientinnen [35]. Jedoch reichen die Erfahrungen in der Praxis noch nicht aus, um KI-basierte Tools im Brustkrebscreening flächendeckend einzusetzen und die Expertise von Radiologen zu ersetzen [19].

Ein weiteres Einsatzgebiet von KI's in der Medizin sind beispielsweise intelligente Triage Systeme. Dabei werden Patienteninformationen, Symptome, Vorerkrankungen etc. bewertet, sodass Patienten eine Information und Orientierung erhalten, wann und an welche medizinische Versorgung sie sich wenden sollen [2]. Dadurch kann beispielsweise die Triage durch medizinisches Personal in Notaufnahmen oder in telefonischen Beratungsstellen ergänzt werden.

In der Sarkomen Diagnostik können KI's ebenfalls eingesetzt werden, um die zeitaufwändigen manuellen Berechnung der SMA anhand von CT-Querschnittsbildern zeiteffizienter zu ersetzen.

Die AI-basierten Methoden werden, um die Genauigkeit und Feasability zu prüfen, überwiegend in Studien genutzt.

In einer 2022 veröffentlichten Studie konnten 284 passende Studien gefunden werden, in welchen eine AI zur Diagnostik von Sarkopenie verwendet, wurden. Davon konnten 15 in eine Meta-Analyse eingeschlossen werden, da sie auf CT-Datenauswertungen beruhen. Die Meta-Analyse lieferte das Ergebnis, das CT-basierte ML-Modelle, bei der Diagnose von Sarkopenie helfen können. Jedoch wurde auch darauf hingewiesen, dass Richtlinien und weitere vergleichende Studien nötig sind, um die Effizienz von AI-Segmentierern zu bewerten, bevor diese routinemäßig im klinischen Alltag verwendet werden können[6].

5.4 Ziele dieser Arbeit

Ziel dieser Studie war es, das Ausmaß des Verlusts von Skelettmuskelmasse nach einer Immunochemotherapie mit R-CHOP bei jungen und nach R-Mini-CHOP-Therapie bei älteren Patienten mit DLBCL zu analysieren. Ein weiterer Teil dieser Studie war es herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen dem Verlust von Muskelmasse und der Anzahl der Therapiezyklen bei jüngeren Patienten gibt.

Darüber hinaus wurde die Rolle von Alter, Geschlecht oder geringer Muskelmasse bzw. Sarkopenie als prädiktive Faktoren für das gesamte, ereignisfreie und das progressionsfreie Überleben untersucht.

Die Messungen wurden manuell und mithilfe von artifizieller Intelligenz (AI) durchgeführt. Hier wurde die Frage gestellt, ob die Muskelmassemessungen per AI ein prognostischer Risikofaktor ist.

6 Material und Methodik

6.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

Es wurden nur Patienten einbezogen, von denen die Bildgebung verfügbar war und sowohl ein prä- als auch ein posttherapeutisches CT mit ausreichender Bildqualität und vollständiger Darstellung der Skelettmuskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbels vorhanden war.

6.2 Junge Patientenkohorte

Die Patientendaten der 2019 veröffentlichten FLYER-Studie wurden für diese Arbeit analysiert. Insgesamt haben 27 Patienten aus der FLYER Studie die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt [56].

FLYER war eine internationale Studie, in der junge Patienten (18 – 60 Jahre) mit neu diagnostiziertem CD20-positivem DLBCL ohne bulky disease und anderen Risikofaktoren gemäß dem internationalem Prognoseindex (Serum-Laktatdehydrogenase unter der oberen Normgrenze, Performance-Status 0 oder 1 der Eastern Cooperative Oncology Group oder Stadium I oder II in Ann Arbor) randomisiert wurden. Diese Kohorte umfasste 15 Patienten, die mit sechs Zyklen R-CHOP behandelt wurden, und 12 Patienten, die vier Zyklen erhielten. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine ZNS-Beteiligung oder ein primäres ZNS-Lymphom, eine deutliche Beeinträchtigung der Herz-, Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion aufwiesen; eine Leukozytenzahl von weniger als $2,5 \times 10^3$ Zellen pro μl ; eine anfängliche Thrombozytenzahl von weniger als 100×10^3 Zellen pro μl ; eine bekannte Überempfindlichkeit gegen das zu verwendende Medikament; eine bekannte HIV-Erkrankung; eine aktive Hepatitis-Infektion; eine vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie bei einer früheren Erkrankung; Schwangerschaft und Stillzeit; gleichzeitige Teilnahme an anderen Behandlungsstudien; vorherige immunsupprimierende Behandlung mit Zytostatika; andere gleichzeitige oder innerhalb der letzten 5 Jahre aufgetretene Tumorerkrankungen; MALT-Lymphom; geplante Strahlentherapie bei extranodaler Beteiligung; oder Unfähigkeit, die Studienanforderungen zu erfüllen [56].

Das genaue Therapieregime, sowie die kumulative Prednisolondosis wurden einleitend beschrieben.

6.3 Älteres Patientenkollektiv

Für die zweite Kohorte wurden Patienten aus einer retrospektiven Studie von älteren Patienten mit DLBCL herangezogen. Nach Anwendung der o.g. Ein- und Ausschlusskriterien, wurden insgesamt 42 ältere Patienten (73 – 91 Jahre alt) mit neu diagnostiziertem CD20-positivem DLBCL eingeschlossen, die mit R-miniCHOP behandelt wurden [15].

6.4 Computertomographie

In dieser Studie wurden Computertomographie-Scans analysiert, die im Rahmen des initialen Stagings vor Therapiebeginn (prätherapeutisch) sowie zur Abschlussuntersuchung nach der R-CHOP Immunochemotherapie (posttherapeutisch) angefertigt wurden.

Die verwendeten CT-Datensätze stammten insbesondere bei jungen Patienten (aus über 138 Kliniken aus fünf Ländern aus der FLYER-Studie) von unterschiedlichen radiologischen Instituten. Deshalb waren technische Informationen über die verwendeten Scanner, sowie Protokolle über den diagnostischen Ablauf und Kontrastmittelphasen heterogen oder teilweise nicht bekannt. Auch die Schichtdicke variierte zwischen 3 und 5 mm in den unterschiedlichen Sequenzen.

6.5 Künstliche Intelligenz: bodyComp

Für die Analysen wurde die Software bodyComp (Division of Cancer Science, University of Manchester) verwendet [45]. BodyComp fungiert als neuronales Netzwerk, welches nach dem Anlernen die Segmentierung der Skelettmuskulatur anhand eines axialen CT-Scans präzisiert. In einer 2022 veröffentlichten Studie wurde die Verallgemeinerbarkeit von bodyComp

getestet. Aus den axialen PET-CTs von 204 Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinom wurde die Skelettmuskulatur manuell durch einen Radiologen bestimmt. Die dabei generierten Ergebnisse sowie Merkmale wurden in das neuronale Netzwerk von bodyComp eingelernt.

Die anschließend von der AI generierten Ergebnisse wurden innerhalb dieser Studie durch mehrere Radiologen manuell bewertet und validiert. Es zeigte sich, dass durch das Anlernen des neuronalen Netzwerks von 10 Patienten Ergebnisse generiert werden konnten, welche vergleichbar waren mit den Werten, die Experten manuell erhoben haben. [45]

Die in dieser Studie verwendete Software, bodyComp, wurde zu diesen Studienzwecken von der Division of Cancer Science der University of Manchester zur Verfügung gestellt.

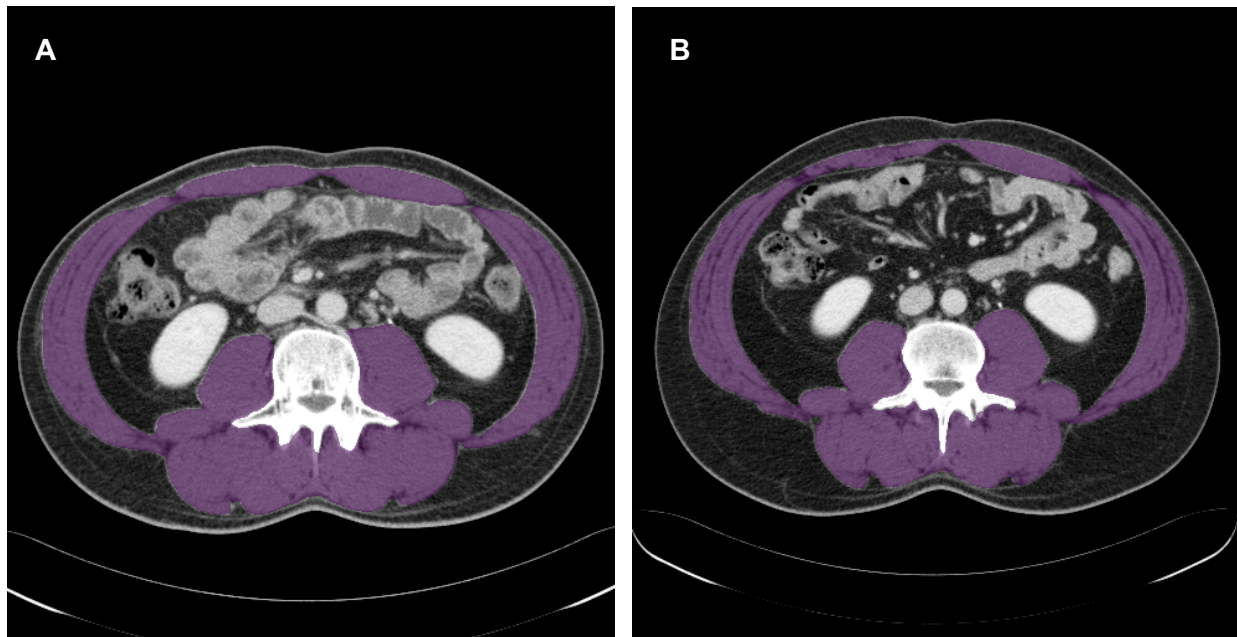
6.5.1 Vorgehen mittels bodyComp

Zunächst wurde manuell für jeden Patienten jeweils ein Slide der prätherapeutischen und posttherapeutischen CT-Bilderreihe im DICOM Viewer MicroDicom (MicroDicom Ltd., Sofia, 2024.2,) ausgewählt, der sich mittig auf Höhe des 3. Lendenwirbels befindet. Dieser mittlere Slide sowie der vorausgehende und nachfolgende, wurden in die Auswertung mittels bodyComp eingeschlossen. Durch bodyComp wurde die SMA in cm^2 für jeden der drei Slides einzeln generiert. Wie das visuelle Output von bodyComp aussah, ist exemplarisch in Abbildung 3 dargestellt. Die violett hinterlegten Areale entsprechen denen, von der AI als Muskelmasse identifizierten Arealen.

Anschließend wurde der Mittelwert der drei einzelnen SMA- Zahlenwerte für jeden Patienten sowohl prä- als auch posttherapeutisch (SMA prä. sowie SMA post.) bestimmt.

Mit den SMA-Mittelwerten wurde zusätzlich der SMI in cm^2/m^2 (SMI prä. und SMI post.) berechnet.

Abbildung 3:



Exemplarische Darstellung der SMA gemessen mittels AI (bodyComp) bei einem männlichen Patienten. A: prätherapeutisch 210.18 cm^2 . B: posttherapeutisch 193.74 cm^2 .

6.6 Manuelle Erhebung des Muskelstatus

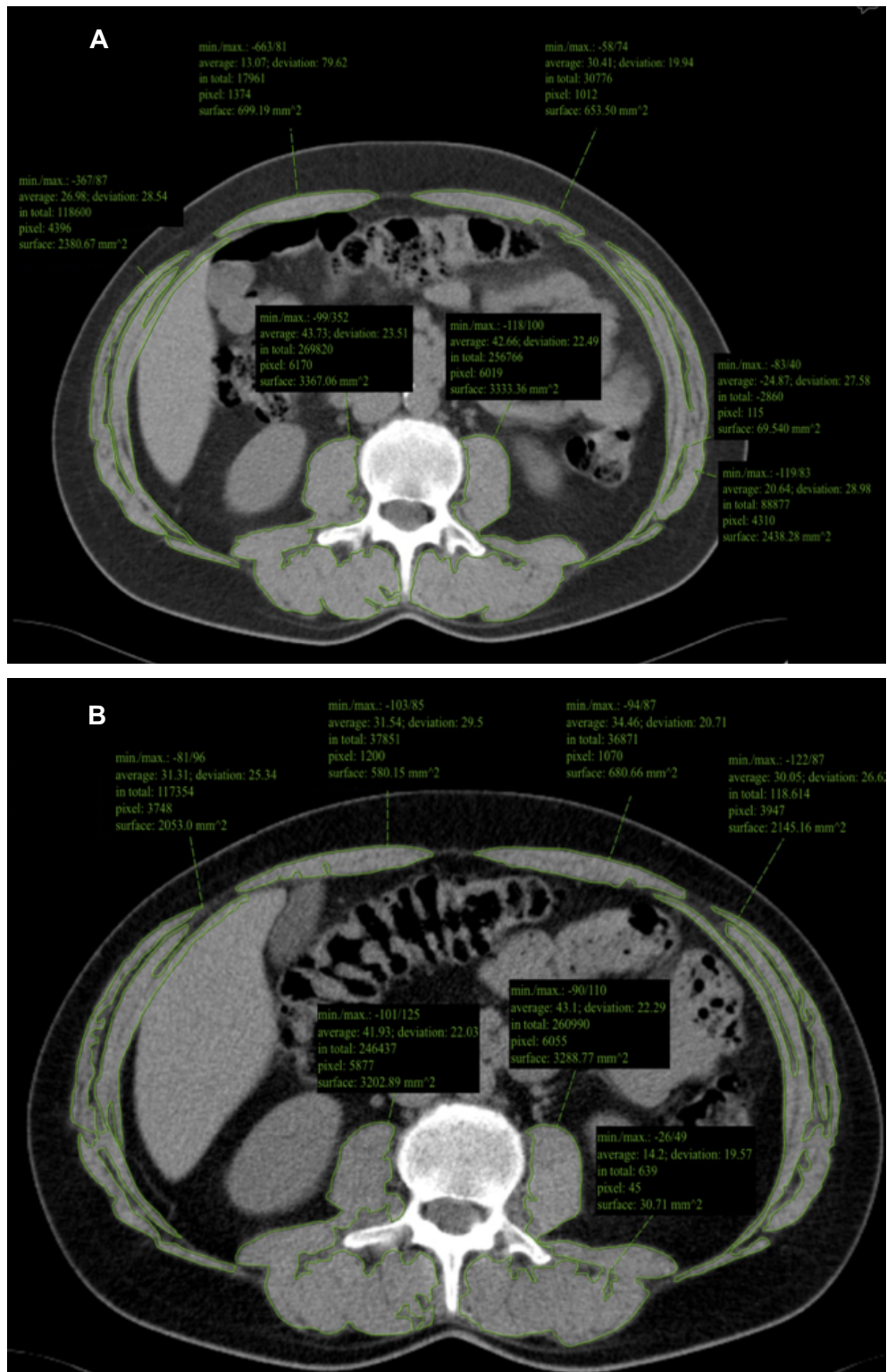
In der manuellen Auswertung wurde mittels SECTRA® (Sectra Medical Systems GmbH, Köln, Version 24.1.10.5437) mittig auf Höhe des dritten Lendenwirbels für jeden Patienten mit Hilfe des Tools NM-Region of Interest (NM-ROI) die Oberfläche der dort befindlichen Muskulatur manuell umfahren und in mm^2 ausgegeben (s. Abbildung 4). Es wurden sechs Muskelbereiche einzeln voneinander ausgemessen. Die Muskeln Musculus erector spinae, Musculus quadratus lumborum und Musculus psoas major wurden jeweils links und rechts als ein zusammenhängender muskulärer Bereich gemessen. Der Musculus obliquus internus bzw. externus abdominis sowie der Musculus transversus abdominis wurden zusammengefasst auf jeder Seite zusammengefasst und der Musculus rectus abdominis umfasst jeweils links und rechts eine Area.

Dies wurde anschließend in cm^2 umgerechnet und die sechs einzelnen muskulären Bereiche wurden zur SMA (in cm^2) addiert. Gegebenenfalls wurden einzelne Bereiche, die innerhalb der muskulären Oberfläche befindlich waren, aber nicht Muskulatur entsprechen, subtrahiert.

Dies erfolgte für jeden Patienten bei jeweils dem prätherapeutischen als auch dem posttherapeutischen CT.

Anschließend wurde mittels der SMA-Werte und der Körpergröße der Patienten der prä- und posttherapeutische SMI (in cm^2/m^2) berechnet.

Abbildung 4:



Exemplarische Darstellung der manuellen Messung der SMA eines männlichen Patienten

A: prätherapeutisch 128.01 cm². B: posttherapeutisch 119.18 cm²

6.7 Statistische Analysen

Die Daten wurden mit der Software IBM SPSS Statistik (Version 28.0.0.0 für Macintosh) ausgewertet. Deskriptive Daten wurden tabellarisch dargestellt. Deren Analyse erfolgte mittels relativer und absoluter Häufigkeit sowie mit Standardabweichung, Median und arithmetischem Mittelwert für metrische Daten.

Die Testungen auf Normalverteilung erfolgten mittels Shapiro-Wilk-Test unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von $p=0,05$. Zur explorativen Datenanalyse wurden bei normalverteilten Merkmalen bei unverbundenen Stichproben der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Entsprechend dazu wurden für verbundene Stichproben mit Normalverteilung der t-Test mit paarigen Werten benutzt. Für Stichproben mit nicht normalverteilten Merkmalen wurde entweder der Vorzeichentest bei verbundener Stichprobe oder der Mann-Whitney-U-Test bei unverbundener Stichprobe durchgeführt. Alle Hypothesen wurden bei einem p-Wert von 0,05 getestet.

Zur Analyse von möglichen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben (OS), progressionsfreie (PFS) oder das ereignisfreie Überleben (EFS) wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, sowie Log-Rank-Tests zur Bestimmung, ob signifikante Unterschiede zwischen den zu testenden Gruppen bestehen und univariate Cox-Regressionen zur Bestimmung von Hazard Ratios, durchgeführt. Bei univariat signifikanten Ergebnissen wurden multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. Hazard Ratios wurden anhand des 95%-Konfidenzintervalls bestimmt.

Das OS wurde für die jungen sowie die alten Patienten als Zeit zwischen der Diagnosestellung dem Tod beliebiger Ursache definiert. Für die jungen Patienten wurde das EFS definiert als der Zeitpunkt ab Diagnose bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Fortschreiten der Erkrankung während der Therapie, partielle Remission, Rückfall nach kompletter Remission oder unbestätigter kompletter Remission, Tod aus beliebiger Ursache, keine Veränderung, unbekannter Status am Ende der Studientherapie oder zusätzliche Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Für die ältere Kohorte wurden Tod, Progress oder Therapieabbruch als Ereignis definiert. Das PFS der jungen Patienten wurde definiert als Zeit zwischen Diagnosestellung und einem dieser Events, je nachdem welches zuerst auftrat: keine Veränderung, Unbekannter Zustand nach Therapieabschluss, Progress während Therapie oder nach partieller Remission, Rückfall nach teilweise oder kompletter Remission und Tod aus beliebiger Ursache. Für alte Patienten wurde das PFS als Progress, Rezidiv oder Tod aus beliebiger Ursache festgelegt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

OS, PFS und EFS wurden im Median angegeben. Falls das kumulative OS, PFS oder EFS über 50% gelegen haben sollte, konnte kein medianer Kaplan-Meier-Schätzer bestimmt werden. Es wurde das mediane Follow-Up mittels reverser Kaplan Meier Überlebensanalyse und es wurde das 3-Jahres-Gesamtüberleben bzw. Progressionsfreie und -Ereignisfreie Überleben berichtet.

7 Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der AI Evaluation des Muskelstatus von Patienten mit DLBCL beschrieben. Anschließend folgen die Ergebnisse der manuellen Auswertung. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4
Patienten Charakteristika

	Junge Kohorte (n= 27)	Alte Kohorte (n=42)	Gesamtkohorte (n=69)
Geschlecht			
weiblich	14 (51.9%)	28 (66.7%)	42 (60.9%)
männlich	13 (48.1%)	14 (33.3%)	27 (39.1%)
Alter ^a			
Median	47	83	81
Spannweite	19-59	73-91	19-91
Therapie			
vier Zyklen R-CHOP	12 (48.15%)	-	12 (17.4%)
sechs Zyklen R-CHOP	15 (51.85%)	-	15 (21.7%)
R-mini-CHOP	-	42 (100%)	42 (60.9%)

^a in Jahren

7.1 Ergebnisse der AI: bodyComp

Nicht alle CT-Daten der Patienten konnten mittels bodyComp ausgewertet werden. Das Ergebnis im Output blieb, auch nach mehrmaliger Auswertung, leer. Gründe dafür konnten nicht gefunden werden. Für die Berechnung des SMA konnten 7 Patienten prätherapeutisch und 13 Patienten posttherapeutisch von insgesamt 69 Patienten Gesamtkohorte nicht vom AI ausgewertet werden. Da der SMA zur Berechnung des SMI notwendig ist, konnten 7 Patienten prätherapeutisch und 13 Patienten posttherapeutisch ebenfalls nicht ausgewertet werden.

7.1.1 Bestimmung der Muskelmasse mittels AI

Um die Fragestellung zu beantworten, wie die Muskelmasse optimalerweise anhand bodyComp bestimmt werden sollte, wurde zunächst verglichen, ob der Mittelwert der SMA aus drei aufeinanderfolgenden CT-Slides auf Höhe des dritten Lendenwirbels mit den SMA eines einzelnen, mittleren Slides vergleichbar sind oder sich signifikant unterscheiden. Der prä- und posttherapeutische SMI wurde sowohl mit dem Mittelwert von drei SMA Werten als auch aus

einem einzelnen SMA berechnet, um Unterschiede zwischen diesen beiden Vorgehensweisen zu analysieren.

Bei der prätherapeutischen SMA zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen dem SMA-Mittelwert aus drei CT-Slides und dem SMA Wert des mittleren CT-Slides auf Höhe des dritten Lendenwirbels ($p = 0,001$) gab. Ähnliches zeigte sich bei den prätherapeutischen SMAs ($p < 0,001$).

Der SMI zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den prätherapeutischen ($p = 0,001$) und auch zwischen den posttherapeutischen Werten ($p < 0,001$).

Exemplarisch wurde der Vergleich zwischen den SMA bzw. SMI-Werten berechnet aus einem Mittelwert versus aus einem einzelnen Wert anhand der jungen Patientenkohorte auf signifikante Unterschiede geprüft.

Da es signifikante Unterschiede gab, wurden die deskriptiven und explorativen Datenanalysen jeweils sowohl am Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden SMA-Werten (bzw SMI) als auch am Einzelwert bei der älteren und der gesamten Patientenkohorte durchgeführt.

Es zeigten sich jedoch im direkten Vergleich (s. Tabelle 5) zwischen den explorativen Statistikergebnissen der beiden Methoden nur geringfügige Abweichungen, die die Aussagen in ihrer Signifikanz etc. nicht veränderten.

Deshalb wurden im Folgenden nur die Ergebnisse der Auswertung des Mittelwertes aus drei SMA beziehungsweise SMI Werten berichtet.

Tabelle 5

Vergleich von bodyComp zwischen den berechneten Mittelwerten aus drei aufeinanderfolgenden CT-Slides und einem einzelmem Slide (bei jungen Patienten mit DLBCL)^a

Messwert	Mittelwert aus 3 Slides	1 Slide
SMA prä.	147,39	145,93
SMA post.	147,11	145,52
SMI prä.	48,86	48,38
SMI post.	48,75	48,24

a SMA in cm^2 , SMI in cm^2/m^2

7.1.2 Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse des Gesamtkollektivs

7.1.2.1 Änderung der Muskelmasse der Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte wies einen prätherapeutischen SMA-Durchschnitt von $122,66 \text{ cm}^2 \pm 35,58 \text{ cm}^2$ ($64,78 \text{ cm}^2 - 203,91 \text{ cm}^2$) auf. Die posttherapeutischen SMA-Messwerte waren im Mittel $118,98 \text{ cm}^2 \pm 37,73 \text{ cm}^2$ ($64,84 \text{ cm}^2 - 209,54 \text{ cm}^2$). Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den SMA-Messergebnissen vor der Therapie und nach der Therapie heraus ($p = 0,057$).

Der SMI der ganzen Patientenpopulation zeigte vor der Therapie einen Mittelwert bei $43,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 10,00 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($25,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 69,43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Nach Therapieabschluss betrug der SMI im Durchschnitt $42,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 10,56 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($25,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 71,21 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Auch der SMI zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- und posttherapeutisch ($p = 0,053$).

Tabelle 6

AI basierte und manuelle Evaluation von SMA und SMI^a

		SMA prä M (SD)	SMA post M (SD)	p Wert	SMI prä M (SD)	SMI post M (SD)	p Wert
Ge- sam	Manuell	108.92 (31.14)	102.63 (32.83)	<0.001	38.40 (8.98)	36.09 (9.50)	<0.001
	AI	122.66 (35.58)	118.98 (37.73)	0.057	43.67 (10.00)	42.23 (10.56)	0.053
Jung (alle)	Manuell	125.05 (35.87)	123.62 (35.95)	0.597	41.24 (9.11)	40.77 (9.22)	0.501
	AI	147.39 (37.80)	147.11 (38.32)	0.873	48.86 (9.57)	48.75 (9.70)	0.844
Jung (4 Zykl.)	Manuell	120.81 (37.53)	121.86 (37.36)	0.221	39.84 (9.75)	40,22 (9,83)	0.331
	AI	137.36 (39.984)	138.18 (41.32)	0.970	45.40 (10.26)	44.55 (11.88)	0.951
Jung (6 Zykl.)	Manuell	133.94 (35.55)	130.09 (34.96)	0.096	44.38 (8.29)	43,15 (8,46)	0.116
	AI	141.38 (35.94)	150.15 (38.93)	0.785	47.31 (8.96)	50.57 (9.32)	0.718
Alt	Manual	98.25 (22.74)	89.14 (22.16)	<0.001	36.33 (8.44)	33.08 (8.50)	<0.001
	AI	109.30 (26.67)	104.14 (28.03)	0.033	40.92 (9.21)	38.79 (9.40)	0.041

a. SMA in cm^2 ; SMI in cm^2/m^2

Abkürzungen: M: Mittelwert; SD: Standardabweichung

7.1.2.2 Prävalenz von Sarkopenie

Unter Berücksichtigung des SMA-Cut-offs nach Van Werf waren 31,8% der männlichen Patienten vor der Therapie und 36,4% nach der Therapie sarkopen. In der weiblichen Kohorte lag die Prävalenz der Sarkopenie bei 20% vor der Therapie und 38,2% nach der Therapie (s. Tab. 7). Bei Verwendung der SMI-Cut-offs nach Van Werf ergab sich in der männlichen Gruppe eine Prävalenz der Sarkopenie von 22,7% prätherapeutisch und 27,3% posttherapeutisch. Bei den weiblichen Patienten waren vor der Therapie 10 % und nach der Therapie 17,6 % sarkopen. Nach den SMI-Grenzwerten von Mourtzakis waren deutlich mehr Patienten sarkopen. In der männlichen Gruppe lag die Prävalenz der Sarkopenie vor der Immunchemotherapie bei 72,7 % und nach der Therapie bei 77,3 %. 50% aller Frauen waren prätherapeutisch und 70,6% posttherapeutisch sarkopen.

Tabelle 7

Prävalenz Sarkopenie: manuelle vs AI basierte Evaluation anhand von SMA^a und SMI^b Cut Offs

Geschlecht			SMA	p Wert	SMI (Van Werf)	p Wert	SMI (Mourtzakis)	p Wert
			n (%)		n (%)		n (%)	
männlich	AI	prä	7/22 (31.8%)	1.0	5/22 (22.7%)	0.576	16/22 (72.7%)	0.576
		post	8/22 (36.4%)		6/22 (27.3%)		17/22 (77.3%)	
	manuell	prä	14/27 (51.9%)	0.161	11/27 (40.7%)	0.083	27/27 (100%)	0.327
		post	16/27 (59.3%)		14/27 (51.9%)		26/27 (96.3%)	
	AI	prä	8/40 (20.0%)	0.023	4/40 (10.0%)	0.325	20/40 (50.0%)	0.006
		post	13/34 (38.2%)		6/34 (17.6%)		24/34 (70.6%)	
weiblich	manuell	prä	23/42 (54.8%)	0.007	15/42 (35.7%)	0.168	32/42 (76.2%)	0.044
		post	30/42 (71.4%)		22/42 (52.4%)		36/42 (85.7%)	
	AI	prä	15/62 (24.2%)	0.058	9/62 (14.5%)	0.709	36/62 (58.1%)	0.010
		post	21/56 (30.4%)		15/56 (26.8%)		41/56 (73.2%)	
gesamt	manuell	prä	37/69 (53.62%)	0.083	26/69 (42.03%)	0.045	59/69 (85.51%)	0.182
		post	46/69 (66.7%)		36/69 (52.17%)		62/69 (89.85%)	

a. Van Werf et al cut off-Werte für Männer 134,0 cm²; Frauen 89,2 cm²; Van Werf et al SMI cut off-Werte für Männer 41,6 cm²/m², Frauen 32,0 cm²/m²

b. Mourtzakis et al SMI cut off-Werte für Männer 55,4 cm²/m², Frauen 38,9 cm²/m²

7.1.2.3 Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen

Das Alter wurde als signifikanter, prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert. Die jungen Patienten hatten ein besseres OS als die Älteren (HR 24,43, 95%-CI 3,27-182,38, $p=0,002$). Das 3-Jahres-OS der jungen Patienten lag bei 94,1 %, das der Älteren bei 59,4 % (s. Tabelle 8).

Das Vorliegen einer prätherapeutischen Sarkopenie galt als negativ prognostischer Faktor für das OS. Patienten, die bereits vor der Therapie sarkopene SMA-Werte aufwiesen, zeigten einen Überlebensnachteil im Vergleich zu den Patienten, die nicht sarkopen waren (HR 4,03, 95% CI 1,52-10,69, $p= 0,005$). Das 3-Jahres-OS von Patienten, die auf der Grundlage der SMA-Werte bereits prätherapeutisch sarkopen waren, lag bei 51,7 % und das 3-Jahres-OS nicht sarkopener Patienten bei 79,9 %.

Der Unterschied im OS zwischen Patienten, die posttherapeutisch sarkopene SMA-Werte aufwiesen oder nicht, war ebenfalls signifikant (HR 2,91, 95%-CI 1,10-7,79, $p= 0,033$). Die sarkopenen Patienten hatten ein 3-Jahres-OS von 55,5 % und das 3-Jahres-OS der nicht sarkopenen Patienten betrug 78,1 %.

Eine anhand des SMI diagnostizierte Sarkopenie machte weder prätherapeutisch (HR 2,52; 95%-CI 0,80-7,90; $p= 0,113$) noch posttherapeutisch (HR 1,74; 95%-CI 0,55-5,57, $p=0,348$) einen signifikanten Unterschied im OS.

Auch das Geschlecht machte keinen signifikanten Unterschied für das Überleben aus (HR 1,61; 95%-CI 0,50-2,71; $p= 0,729$). Das 3-Jahres-OS der Männer betrug 71,5%. Das der Frauen lag bei 75,5%.

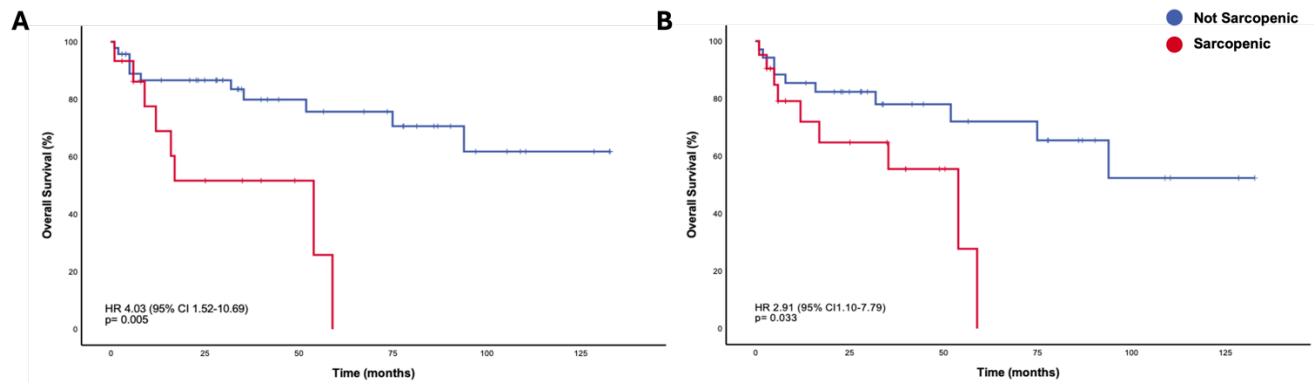
Tabelle 8

Überblick der Prognosefaktoren auf das Overall Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/< 60				
	alt/>80	24,43 (3,27-182,38)	0,002	12,46 (1,60-96,92)	0,016
Geschlecht	männlich				
	weiblich	1,61 (0,50-2,71)	0,729		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	4,03 (1,52-10,69)	0,005	1,20 (0,23-6,23)	0,826
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	2,91 (1,10-7,79)	0,033	1,40 (0,27-7,28)	0,690
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	2,52 (0,80-7,90)	0,113		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,74 (0,55-5,57)	0,348		

Abbildung 5

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (OS; bodyComp Auswertung)



7.1.2.4 Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen

Auch in Bezug auf das EFS machte das Alter der Patienten einen signifikanten Unterschied (HR 12,84; 95%-CI 3,90-42,30; $p < 0,001$). Das 3-Jahres-EFS der Älteren betrug 31%. Das 3-Jahres-EFS der jüngeren Patienten betrug 86%.

Patienten, die anhand ihrer SMA als sarkopen vor der Therapie diagnostiziert wurden, hatten signifikante Unterschiede im EFS im Vergleich zu Patienten ohne posttherapeutische Sarkopenie (HR 2,3; 95%-CI 1,07-5,13; p=0,033). Das 3-Jahres-EFS von prätherapeutisch sarkopenen Patienten anhand der SMA betrug 40,4%. Das 3-Jahres-EFS der nicht prätherapeutisch sarkopenen Patienten war 60,9%.

Posttherapeutische anhand der SMA diagnostizierte Sarkopenie war kein signifikanter Prognosefaktor für das EFS (HR 1,63; 95%-CI 0,76-3,47; p= 0,209). Posttherapeutisch sarkopene Patienten wiesen ein 3-Jahres-EFS von 43,5% auf. Im Gegensatz dazu war das, der posttherapeutisch nicht sarkopenen Patienten 55,2%.

Anhand des SMI diagnostizierte Sarkopenie hatten keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das EFS, weder prätherapeutisch (HR1,79; 95%-CI 0,67-4,76; p= 0,243) noch posttherapeutisch (HR 1,41; 95%-CI 0,56-3,55; p= 0,461).

Das Geschlecht machte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im EFS (HR 1,10 (0,56-2,16); p=Wert 0,791). Das 3-Jahres-EFS der Männer war 51,1%. Das 3-Jahres-EFS der weiblichen Patienten war 54,7%.

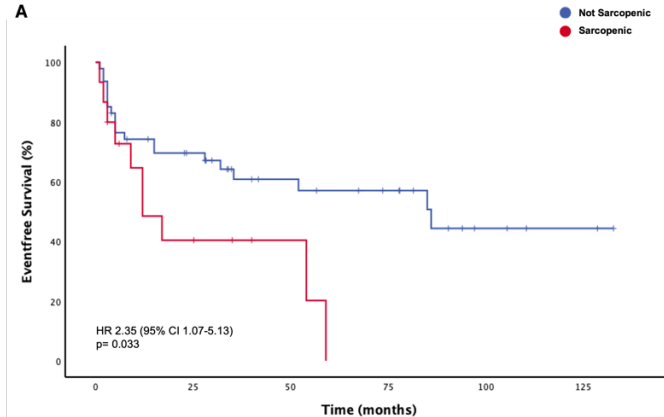
Tabelle 9

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/< 60 alt/ >80	12,84 (3,90-42,30)	<0,001	12,49 (3,65-42,71)	<0,001
Geschlecht	männlich weiblich	1,10 (0,56-2,16)	0,791		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	2,35 (1,07-5,13)	0,033	0,99 (0,45-2,20)	0,986
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	1,63 (0,76-3,47)	0,209		
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	1,79 (0,67-4,76)	0,243		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	1,41 (0,56-3,55)	0,461		

Abbildung 6

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (EFS; bodyComp Auswertung)



A EFS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie zu Beginn der Behandlung

7.1.2.5 Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen

Das Alter der Patienten mit DLBCL machte einen signifikanten Unterschied auch auf das PFS (HR 36,93; 95%-CI 4,95-275,57; $p < 0,001$). Das 3-Jahres-PFS der jüngeren Patienten lag bei 93,8% und das der Älteren bei 44,6%.

Patienten, welche vor der Therapie bereits sarkopene SMA-Werte hatten, wiesen ein 3-Jahres-PFS von 43,5% auf. Damit hatten sie einen signifikanten Unterschied gegenüber jenen Patienten, die prätherapeutisch nicht sarkopen waren (HR 4,04, 95%-CI 1,65-9,91; $p = 0,002$). Diese wiesen ein 3-Jahres-PFS von 73,5%.

Es zeigte sich auch ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen posttherapeutisch sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten (HR 2,55, 95%-CI 1,04-6,25; $p = 0,040$). Das 3-Jahres-PFS der Sarkopenen betrug 48,7%. Das 3-Jahres-PFS der nach der Therapie nicht Sarkopenen war 69,8%.

Auch im PFS zeigte sich, dass sarkopene SMI-Werte, unabhängig davon ob prätherapeutisch (HR 2,46, 95%-CI 0,81-7,50; $p = 0,113$) oder posttherapeutisch (HR 1,51; 95%-CI 0,49-4,64; $p = 0,475$), keine signifikanten Unterschiede erzeugten.

Das Geschlecht machte keinen signifikanten Unterschied auf das PFS (HR 0,88; 0,42-1,86, $p = 0,733$). Das 3-Jahres-PFS der männlichen Patienten war 59,8%. Die Frauen hatten ein 3-Jahres-PFS von 70,4%, vorzuweisen.

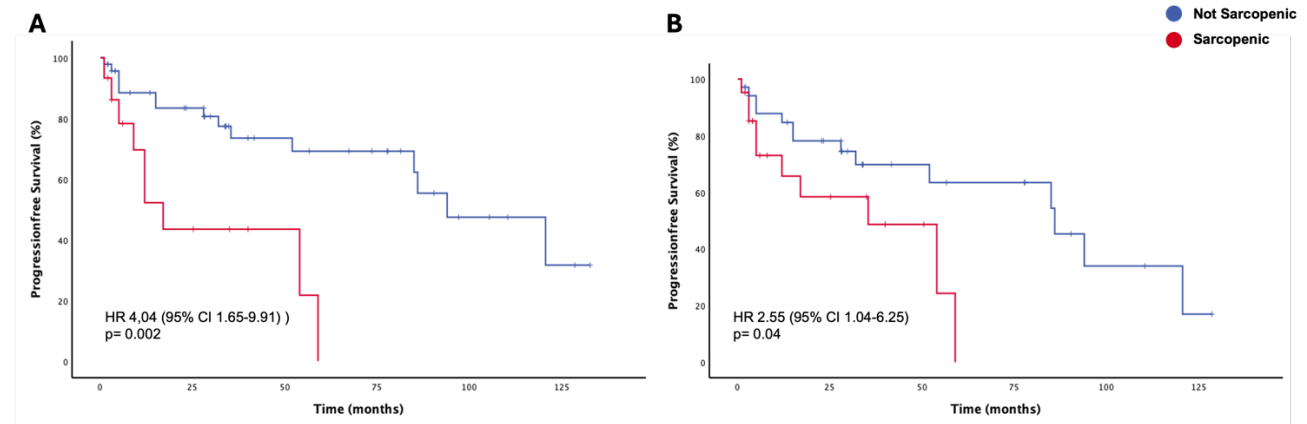
Tabelle 10

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/<60 alt/>80	36,93 (4,95-275,57)	<0,001	21,23 (2,77-162,75)	0,003
Geschlecht	männlich weiblich	0,88 (0,42-1,86)	0,733		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	4,04 (1,65-9,91)	0,002	1,41 (0,31-6,45)	0,657
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	2,55 (1,04-6,25)	0,040	1,00 (0,22-4,52)	0,999
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	2,46 (0,81-7,50)	0,113		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	1,51 (0,49-4,64)	0,475		

Abbildung 7

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (PFS; bodyComp Auswertung)



A PFS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie zu Beginn der Behandlung

B PFS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie nach der Behandlung

7.1.3 Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse junger Patienten mit DLBCL

7.1.3.1 *Änderung der Muskelmasse bei jungen Patienten*

Die Ausgangswerte der SMA der jungen Patienten befanden sich bei einem Mittelwert von $147,39 \text{ cm}^2 \pm 37,80 \text{ cm}^2$ ($86,88 \text{ cm}^2 - 203,91 \text{ cm}^2$). Die SMA-Werte nach Therapieabschluss waren im Mittel $147,11 \text{ cm}^2 \pm 38,32 \text{ cm}^2$ ($87,83 \text{ cm}^2 - 209,54 \text{ cm}^2$).

Innerhalb der Interventionsgruppe mit vier Zyklen R-CHOP zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und posttherapeutischen SMA ($p = 0,970$). Auch in der Patientenkohorte, die mit sechs Zyklen therapiert wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der SMA vor und nach der Therapie ($p = 0,785$).

Vergleicht man die posttherapeutischen SMA-Werte der beiden Interventionsgruppen, zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,513$).

Der prätherapeutische Mittelwert, des an die Körpergröße adjustierten SMI lag bei $48,86 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 9,57 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($30,78 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 65,40 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Posttherapeutisch war der SMI Mittelwert $48,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 9,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($31,12 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 65,37 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Ähnlich wie bei der SMA, ergab es auch beim SMI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und denen nach Therapieende in den jeweiligen Therapie-Regimen (vier Zyklen: $p = 0,951$; sechs Zyklen: $p = 0,718$).

Vergleicht man die posttherapeutischen SMI-Messwerte zwischen beiden Interventionsgruppen zeigte sich auch an dieser Stelle kein signifikanter Unterschied des SMI ($p = 0,223$).

7.1.3.2 *Prävalenz von Sarkopenie*

Unter Verwendung der SMA Cut-Off Punkte für Sarkopenie, waren in der jungen Männergruppe 0% vor und 16,7% nach der Therapie sarkopen. Während der Therapie wurden zwei junge Männer mit Sarkopenie identifiziert.

Unter den jungen weiblichen Patientinnen waren vor Therapie 7,1% sarkopen und danach 12,5%. Es wurde keine weitere Frau während der Therapie sarkopen. Die Diskrepanz der relativen Fallzahlen beruht darauf, dass einige CTs mittels bodyComp nicht ausgewertet werden konnten.

7.1.3.3 Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen

Insgesamt gab es in der Kohorte der jungen Patienten nur ein Event im OS zu verzeichnen. Daher konnten keine sinnvollen HRs berechnet werden. Hier werden nur die p-Werte der statistischen Analyse und die Ergebnisse deskriptiv angegeben. Es zeigte sich, dass die Anzahl der Chemotherapiezyklen keinen signifikanten Unterschied auf das OS der jungen Patienten mit DLBCL machte ($p=0,645$). Die jungen Patienten mit vier Zyklen hatten ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 100%. Die Patienten mit sechs Zyklen R-CHOP wiesen ein 3-Jahres-OS von 90% auf. Es wurde ein Ereignis in der Gruppe der Patienten mit vier Zyklen verzeichnet, alle anderen Fälle waren zensiert. Die Fälle der jungen Patienten mit sechs Zyklen waren ebenfalls alle zensiert.

Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der Gruppe, welche anhand ihrer SMA-Werte prätherapeutisch als nicht sarkopen eingestuft wurde, 93,8%. Es gab laut Auswertung mittels AI nur einen Patienten, der prätherapeutisch anhand der SMA-Werte als sarkopen eingestuft wurde. Deshalb konnte keine Regressionsanalyse durchgeführt werden.

Die nach der Therapie von Sarkopenie betroffenen Patienten hatten ein 3-Jahres-OS von 50%, es waren 3 Patienten sarkopen. Das der nicht Sarkopenen betrug 100%.

Anhand des SMI wurde prätherapeutisch nur ein Patient als sarkopen diagnostiziert, weshalb keine Regressionsanalyse erfolgen konnte. Posttherapeutisch ergab sich kein signifikanter Unterschied auf das OS zwischen den nicht sarkopenen und den sarkopenen Patienten ($p=0,711$).

Das Geschlecht machte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das OS ($p=0,601$). Das 3-Jahres-OS der Männer war 87,5%, das der jungen Frauen war 100%.

Tabelle 11

Überblick der Prognosefaktoren auf das Overall Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	*	0,645		
Geschlecht	männlich weiblich	*	0,601		
Sarkopen prä. (SMA)	nein Ja	- *	-		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	*	0,711		
Sarkopen prä. (SMI)	nein Ja	- *	-		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	*	0,711		

**HR wurde nicht berechnet, da zu viele Fälle zensiert waren*

7.1.3.4 Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen

Insgesamt kam es zu 3 Events im EFS. Es ereignete sich beispielsweise ein Event in der Gruppe mit sechs Therapiezyklen und zwei Events in der mit vier Zyklen.

Es konnten keine medianen Kaplan-Meier-Schätzer für das EFS berechnet werden, da das kumulative Eventfreie Überleben >50%. Es wurden keine signifikanten Prognosefaktoren auf das EFS der jungen Patienten identifiziert. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen beiden Interventionsarmen (HR 0,31; 95%-CI 0,03-3,52); p= 0,349). Das 3-Jahres-EFS in der Gruppe mit vier Zyklen R-CHOP betrug 81,5%, das der Gruppe mit sechs Zyklen war 90%.

Das 3-Jahres-EFS der prätherapeutisch sarkopenen (SMA) Patienten betrug 85,1%. Das der nicht sarkopenen Patienten konnte nicht berechnet werden, da es nur einen sarkopenen Patienten prätherapeutisch gab. Es zeigte sich kein signifikanter Vergleichsunterschied zwischen diesen beiden Gruppen in Bezug auf das EFS (p= 0,895).

Die posttherapeutisch anhand ihrer SMA mit Sarkopenie identifizierten Patienten hatten eine 3-Jahres-EFS von 50%. Junge Patienten ohne Sarkopenie nach der Therapie hatten ein 3-Jahres-EFS von 87,4%. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied im EFS zwischen

posttherapeutisch sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten gibt (HR 2,55; 95%-CI 0,23-28,83, p= 0,448).

Die 3-Jahres-Überlebensraten und die entsprechenden statistischen Tests, welche anhand des SMI ermittelt wurden, fielen vergleichbar ohne signifikante Unterschiede aus.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied auf das EFS (p= 0,373). Das 3-Jahres-EFS der Männer betrug 72,5%, das der Frauen war 100%.

Tabelle 12

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	0,31 (0,03-3,52)	0,349		
Geschlecht	männlich weiblich	*	0,373		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	*	0,895		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	2,55 (0,23-28,83)	0,448		
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	*	0,895		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	2,55 (0,23-28,83)	0,448		

**HR wurde nicht berechnet, da zu viele Fälle zensiert waren*

7.1.3.5 Prognosefaktoren, die das Progression-free Survival beeinflussen

Im PFS wurden zwei Events berichtet. Der mediane Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS konnte nicht errechnet werden, da das kumulative PFS >50% lag. Es zeigten sich keine signifikanten Einflussfaktoren auf das PFS.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen Patienten, die vier oder sechs Zyklen R-CHOP erhalten haben (HR 1,10; 95%-CI 0,06-19,88; p= 0,951). Das 3-Jahres-PFS der Gruppe mit vier Zyklen betrug 100%, das der Gruppe mit sechs Zyklen war 90%.

Junge Patienten, die vor der Therapie anhand der SMA nicht sarkopen waren, hatten ein 3-Jahres-PFS von 93,3%. Da nur eine Patient prätherapeutisch mit Sarkopenie identifiziert wurden, konnte keine Testung durchgeführt werden.

Patienten mit sarkopenen SMA-Werten nach der Therapie hatten eine 3-Jahres-PFS von 83%. Das der posttherapeutisch nicht Sarkopenen war 100%. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf das PFS ($p=0,678$).

Die Werte für das 3-Jahres-PFS und die Ergebnisse der statistischen Testungen für Patienten, die anhand ihrer SMI-Werte kategorisiert wurden, fielen vergleichbar aus.

Das Geschlecht der jungen Patienten machte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das PFS ($p=0,509$). Männliche Patienten hatten ein 3-Jahres-PFS von 87,5%, das der Frauen lag bei 100%. Bei den jungen Frauen ereignete sich kein PFS-relevantes Event, bei den Männern kam es zu zwei Ereignissen.

Tabelle 13

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	1,10 (0,06-19,88)	0,951		
Geschlecht	männlich weiblich	*	0,509		
Sarkopen prä. (SMA)	nein Ja	- *	-		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	*	0,678		
Sarkopen prä. (SMI)	nein Ja	- *			
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	*	0,678		

^aHR wurde nicht berechnet, da zu viele Fälle zensiert waren

7.1.4 Ergebnisse zur Untersuchung der Muskelmasse älterer Patienten mit DLBCL

7.1.4.1 Änderung der Muskelmasse bei älteren Patienten

Bei den älteren Patienten betrug der Mittelwert der prätherapeutischen Werte für die SMA $109,30 \text{ cm}^2 \pm 26,67 \text{ cm}^2$ ($65,78 \text{ cm}^2 - 194,01 \text{ cm}^2$). Der posttherapeutische Mittelwert war $104,14 \text{ cm}^2 \pm 28,03 \text{ cm}^2$ ($64,48 \text{ cm}^2 - 175,30 \text{ cm}^2$) (Tabelle 20).

Die durchschnittliche Differenz zwischen prä- und posttherapeutischen SMA-Werten lag bei $-5,46 \text{ cm}^2 \pm 16,87 \text{ cm}^2$ ($-44,81 \text{ cm}^2 - 50,88 \text{ cm}^2$).

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den SMA-Messwerten vor und nach der Immunchemotherapie mit R-miniCHOP ($p = 0,033$) bei dem älteren Patientenkollektiv nachgewiesen werden.

Der an die Körpergröße adjustierte SMI zeigte für diese Patienten einen Mittelwert prätherapeutisch von $40,92 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 9,21 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($25,30 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 69,43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Posttherapeutischer Mittelwert des SMI ist $38,79 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 9,40 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($25,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 71,21 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Der Mittelwert für die Differenz zwischen den SMI-Werten vor und nach Chemotherapie beträgt $-2,14 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 16,03 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-18,91 \text{ cm}^2/\text{m}^2 - 15,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem SMI vor und nach der Therapie nachgewiesen werden ($p = 0,041$).

7.1.4.2 Prävalenz von Sarkopenie

Entsprechend der SMA-Cut-Off Punkte für das Vorhandensein von Sarkopenie nach Van Werf waren unter den alten, männlichen Patienten bereits 70% prä- und 60% posttherapeutisch sarkopen.

Unter den älteren Frauen betrug die Prävalenz für Sarkopenie 26,9% prä- und 46,2% posttherapeutisch.

Bezogen auf die SMI-Grenzwerte waren bei den älteren Männern bereits 50% vor der Therapie und 40% danach sarkopen. Ein Patient war zuvor sarkopen und zeigte nach der Therapie höhere SMI Werte.

Unter den älteren Patientinnen waren 11,5% vor und 19,2% nach der Chemotherapie anhand ihres SMI nach Van Werf et al sarkopen (s. Tabelle 7).

7.1.4.3 Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen

Das mediane OS der älteren Männer mit DLBCL betrug 37 Monate (0-91,68) und die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 55,56%. Die weiblichen Patientinnen wiesen ein medianes OS von 59 Monaten auf und die 3-Jahres-Überlebensrate war 61,4%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Geschlechtes auf das OS in der alten Patientenkohorte (HR 0,97; 95%-CI 0,41-2,33; p= 0,950).

Ältere Patienten, die bereits prätherapeutisch sarkopene SMA-Werte hatten, hatten mit einem 3-Jahres-Überleben von 47,3% keinen signifikanten Unterschied im OS im Vergleich zu den Patienten, die nicht sarkopen vor der Therapie waren (HR 1,76; 95%-CI 0,65-4,77; p= 0,264). Das 3-Jahres-OS der nicht Sarkopenen betrug 59,3%.

Die posttherapeutisch anhand der SMA als sarkopen identifizierten Patienten mit DLBCL verzeichneten keinen signifikanten Überlebensunterschied zu den Patienten, die nicht sarkopen waren nach der Therapie (HR 1,45; 95%-CI 0,53-3,96; p= 0,465). Das 3-Jahres-OS der posttherapeutisch sarkopenen Patienten war 56,4%. Patienten, welche anhand ihrer SMA als posttherapeutisch nicht sarkopen kategorisiert wurden, hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 57,9%.

Die Ergebnisse der alten Patienten, welche anhand der SMI Werte als sarkopen oder nicht identifiziert wurden, fielen vergleichbar aus.

Tabelle 14

Überblick der Prognosefaktoren auf das Overall Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich				
	weiblich	0,97 (0,41-2,33)	0,950		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	1,76 (0,65-4,77)	0,264		
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	1,45 (0,53-3,96)	0,465		
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	1,36 (0,43-4,31)	0,597		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,64 (0,32-4,25)	0,818		

7.1.4.4 Prognosefaktoren, die das eventfreie Überleben beeinflussen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied auf das EFS zwischen den beiden Geschlechtern (HR 1,14; 95%-CI 0,54-2,38, $p = ,733$). Das 3-Jahres-EFS der Männer war 31,7%. Mit einem 3-Jahres-EFS von 31,1% zeigten die Frauen keinen signifikanten Vorteil oder Nachteil im EFS gegenüber den Männern.

Patienten, die vor der R-miniCHOP-Therapie anhand der SMA mit Sarkopenie diagnostiziert wurden, wiesen ein 3-Jahres-EFS von 35,4% auf. Das der prätherapeutisch nicht Sarkopenen war 32,6. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied im EFS zwischen diesen beiden Gruppen (HR 1,03, 95%-CI 0,46-2,30; $p=0,940$).

Die älteren Patienten, welche nach der Therapie sarkopene SMA-Werte aufwiesen eine 3-Jahres-EFS-Rate von 42,2%. Die posttherapeutischen nicht sarkopenen Patienten hatten ein 3-Jahres-EFS von 27,8%. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im EFS zwischen diesen beiden Vergleichsgruppen (HR 0,88; 95%-CI 0,40-1,96; $p=0,757$).

Die Vergleiche anhand der SMI-Werte der älteren Patienten fielen ähnlich zu denen anhand der SMA aus.

Tabelle 15

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich				
	weiblich	1,14 (0,54-2,38)	0,733		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	1,03 (0,46-2,30)	0,940		
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	0,88 (0,40-1,96)	0,757		
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	1,01 (0,38-2,71)	0,984		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,18 /0,43-3,20)	0,752		

7.1.4.5 Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen

Das Geschlecht machte keinen signifikanten Unterschied auf das PFS (HR 0,55, 95%-CI 0,24-1,25; p= 0,155). Die männlichen Patienten wiesen eine 3-Jahres-PFS-Rate von 31,7%. Die Frauen hatten ein 3-Jahres-PFS von 52,1%.

Patienten mit DLBCL, welche vor der Chemotherapie bereits sarkopen waren anhand der SMA, zeigten ein 3-Jahres-PFS von 38,3%. Die prätherapeutisch nicht sarkopenen Patienten hatten ein 3-Jahres-PFS von 46,0%. Es resultierte daraus kein signifikanter Unterschied im PFS zwischen diesen beiden Gruppen (HR 1,56, 95%-CI 0,63-3,87; p= 0,333).

Auch zwischen älteren Patienten, die nach der Therapie sarkopen oder nicht sarkopen waren, stellte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich auf das PFS heraus (HR 1,21; 95%-CI 0,49-3,00; p= 0,680). Die posttherapeutisch sarkopenen Patienten (SMA) hatten ein 3-Jahres-PFS von 48,3%. Das der nicht Sarkopenen betrug 40,7%.

Die statistischen Tests, die anhand von SMI-Werten erfolgten, lieferten ähnliche Ergebnisse.

Tabelle 16

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (bodyComp Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich				
	weiblich	0,55 (0,24-1,25)	0,155		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	1,56 (0,63-3,87)	0,333		
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	1,21 (0,49-3,00)	0,680		
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	1,27 (0,42-3,68)	0,679		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,09 (0,31-3,87)	0,889		

7.1.5 Muskelmasse: Unterschied zwischen jung und alt

Die SMA und der SMI der jungen und alten Patientenkohorte wurden jeweils vor und nach der Therapie miteinander verglichen. Es resultierte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) zwischen den prätherapeutischen SMA-Werten zwischen den beiden Altersgruppen.

Auch der prätherapeutische SMI unterschied sich signifikant zwischen den jungen und den älteren Patienten mit DLBCL ($p < 0,005$).

Auch die posttherapeutischen Werte wiesen signifikante Abweichungen zwischen den beiden verglichenen Altersgruppen auf (SMA und SMI jeweils $p < 0,005$).

7.2 Ergebnisse der manuellen Evaluation

7.2.1 Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse des Gesamtkollektivs

7.2.1.1 *Änderung der Muskelmasse der Gesamtkohorte*

Die manuell ausgemessene SMA betrug vor der Therapie im Mittel $108,92 \pm 31,14 \text{ cm}^2$ ($60,55 - 178,68 \text{ cm}^2$). Posttherapeutisch betrug diese $102,63 \pm 32,83 \text{ cm}^2$ ($54,72 - 191,94 \text{ cm}^2$) (s. Tabelle 6). Die Differenz zwischen der SMA vor und nach der R-CHOP-Intervention war im Mittel $-6,29 \pm 11,59 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-14,59 - 65,43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und posttherapeutischen SMA-Werten ($p < 0,001$).

Der berechnete SMI betrug prätherapeutisch $38,40 \pm 8,98 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($23,65 - 62,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Die posttherapeutischen Werte dessen lagen bei einem Mittelwert $36,09 \pm 9,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($21,38$ und $67,19 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (s. Tabelle 6). Die Veränderung des SMI im Rahmen der Therapie war durchschnittlich $-2,31 \pm 4,26 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-5,22 - 25,56 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Auch der SMI wies einen signifikanten Unterschied zwischen seinen Ergebnissen vor Therapie und nach Immunochemotherapie auf ($p < 0,001$).

7.2.1.2 Prävalenz von Sarkopenie prä- und posttherapeutisch

Entsprechend der Cut-Off Werte für die SMA nach Van Werf et, waren von den Männern bei der Gesamtheit aller Patienten prätherapeutisch 51,9% sarkopen. Posttherapeutisch hingegen 59,3%, was in absoluten Zahlen einer weiteren erkrankten Person entsprach.

Bei den Frauen waren in der gesamten Kohorte prätherapeutisch 54,8% sarkopen. Im Rahmen der Therapie entwickelten 7 weitere Frauen eine Sarkopenie (71,4%).

Wurden die Werte für den SMI nach Van Werf et al herangezogen, waren in der Gesamtpopulation bei einem Cut-Off von $41,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer prätherapeutisch 40,7% an Sarkopenie erkrankt. Wobei während der Therapie 3 weitere Männer in sarkopen wurden (51,9%).

Bei den Frauen war ein Anteil von 35,7% aller Patientinnen bereits vor der Therapie sarkopen. Nach der Therapie waren es mit 52,4% 7 weitere Patientinnen.

7.2.1.3 Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen

Die jungen Patienten wiesen gegenüber der älteren Kohorte einen signifikanten Vorteil im OS auf (HR 24,43, 95% CI 3,27-182,38; $p=0,002$). Die 3-Jahres-Überlebensrate der jungen Gruppe lag bei 94,1 %. Bei den älteren Patienten betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 59,4%.

Das Geschlecht der Patienten machte keinen signifikanten Unterschied für das OS (HR 1,61, 95% CI 0,50-2,71, $p=0,729$). Das 3-Jahres-OS für Männer betrug 71,5 %. Bei den Frauen lag es bei 75,5 %.

Es gab signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den Patienten, die aufgrund der SMA-Werte als sarkopen diagnostiziert wurden. Patienten, die bereits vor (HR 2,87, 95% CI 1,17-7,0, $p=0,021$) und/oder nach der Therapie (HR 3,17, 95% CI 1,08-9,33, $p=0,037$) sarkopene SMA-Werte aufwiesen, zeigten einen signifikanten Überlebensnachteil im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.

Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die bereits vor der Therapie aufgrund der SMA-Werte sarkopenisch waren, betrug 64,5 %, die von Patienten, die vor der Therapie nicht sarkopenisch waren, 83,5 %. Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten, die nach der Therapie sarkopenisch

waren, betrug 66,3 %. Im Gegensatz dazu lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die nach der Therapie nicht sarkopen waren, bei 87 %.

Bei Patienten, die auf der Grundlage ihrer SMI-Werte als sarkopen oder nicht eingestuft wurden, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschiede im OS.

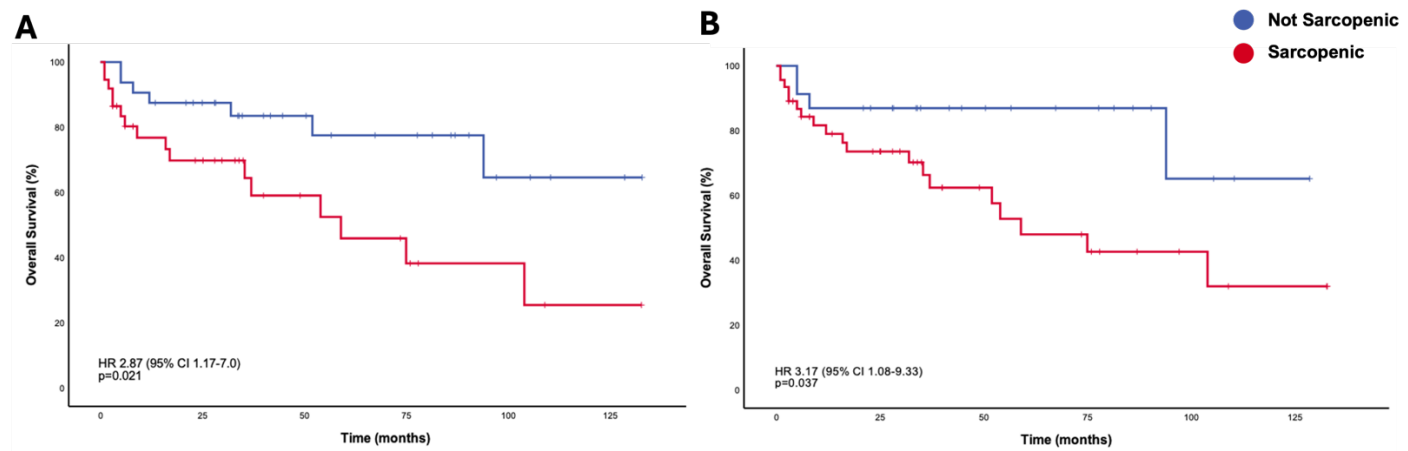
Tabelle 17

Überblick der Prognosefaktoren auf das OS in univariaten und multivariaten Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/<60 alt/>80	24,43 (3,27-182,38)	0,002	21,82 (2,78-171,42)	0,003
Geschlecht	männlich	1,61 (0,50-2,71)	0,729		
	weiblich				
Sarkopen prä. (SMA)	nein	2,87 (1,17-7,00)	0,021	1,43 (0,41-4,98)	0,571
	ja				
Sarkopen post. (SMA)	nein	3,17 (1,08-9,33)	0,037	0,92 (0,2-4,21)	0,914
	ja				
Sarkopen prä. (SMI)	nein	1,66 (0,73-3,79)	0,226		
	ja				
Sarkopen post. (SMI)	nein	1,78 (0,77-4,13)	0,178		
	ja				

Abbildung 8

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (OS, manuelle Auswertung)



7.2.1.4 Prognosefaktoren, die das Eventfreie Überleben beeinflussen

Auch in Bezug auf das EFS machte das Alter der Patienten einen signifikanten Unterschied. Die alten Patienten zeigten gegenüber der jungen Kohorte einen Nachteil im EFS (HR 12,84; 95%-CI 3,90-42,30; $p < 0,001$). Das 3-Jahres-EFS der Älteren betrug 31%, das der Jungen betrug 86%.

Patienten, die anhand ihrer SMA prätherapeutisch als nicht sarkopen identifiziert wurden, hatten einen signifikanten Vorteil im EFS gegenüber den Sarkopenen (HR 2,60; 96%-CI 1,28-5,31; $p = 0,008$). Das 3-Jahres-EFS von prätherapeutisch sarkopenen Patienten betrug 39,6%, das der nicht prätherapeutisch Sarkopenen war 67,7%.

Auch Patienten, welche posttherapeutisch eine Sarkopenie anhand ihrer SMA diagnostiziert bekamen, hatten einen Nachteil gegenüber Patienten ohne Sarkopenie (HR 2,60; 95%-CI 1,28-5,31; $p = 0,008$). Posttherapeutisch sarkopene Patienten wiesen ein 3-Jahres-Überleben von 39,5% auf. Im Gegensatz dazu war das, der posttherapeutisch nicht Sarkopenen 78,3%.

Auch Patienten, die anhand ihres SMI als prätherapeutisch sarkopen eingestuft wurden, zeigten einen signifikanten Unterschied im EFS (HR 2,11, 95%-CI 1,08-4,11; $p = 0,029$). Das 3-Jahres-EFS von Patienten, die prätherapeutisch niedrige SMI-Werte aufwiesen, betrug 41,1%, das der nicht Sarkopenen 59,8%.

Das Geschlecht, sowie der posttherapeutische SMI waren keine signifikanten Prognosefaktoren für das EFS. Das 3-Jahres-EFS der Männer betrug 51,1%. Das der Frauen war 54,7%.

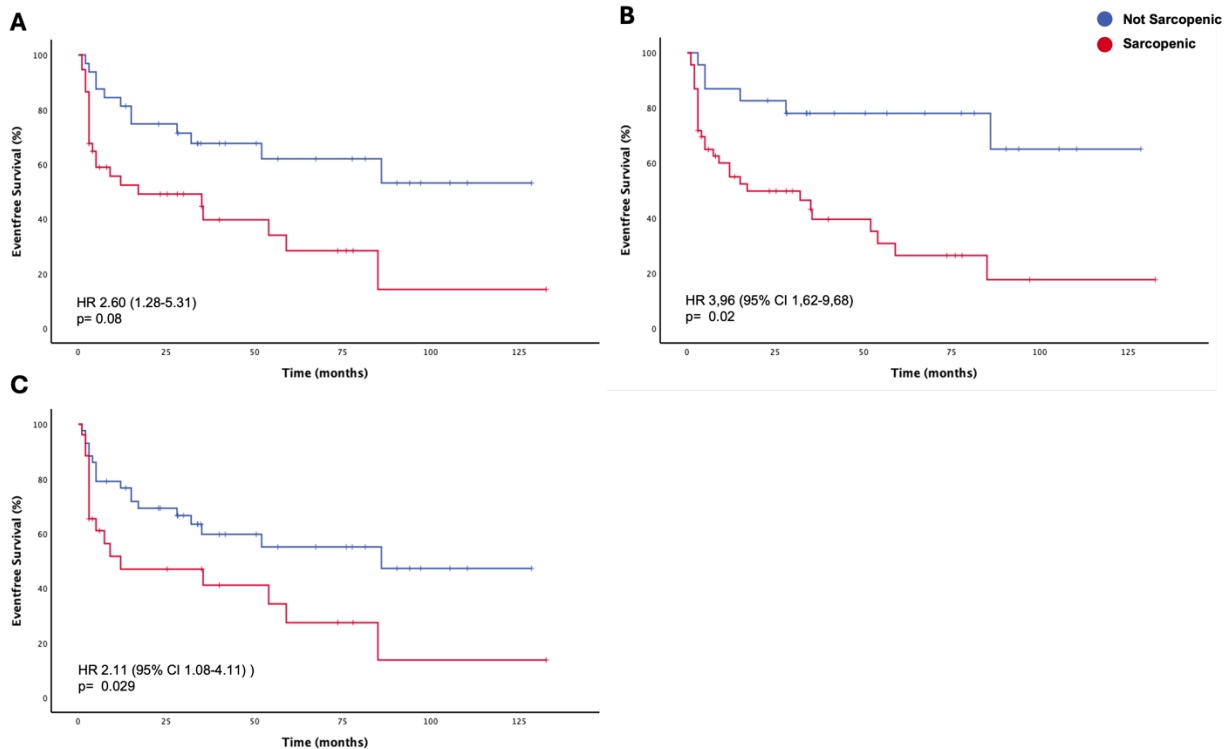
Tabelle 18

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/<60 alt/>80	12,84 (3,90-42,30)	<0,001	10,37 (3,06-35,16)	<0,001
Geschlecht	männlich weiblich	1,10 (0,56-2,16)	0,791		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	2,60 (1,28-5,31)	0,008	0,97 (0,33-2,92)	0,963
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	3,96 (1,62-9,68)	0,002	1,96 (0,59-6,49)	0,272
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	2,11 (1,08-4,11)	0,029	1,20 (0,49-2,95)	0,695
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	1,97 (1,00-3,90)	0,051		

Abbildung 9

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (EFS; manuelle Auswertung)



A OS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie zu Beginn der Behandlung (SMA)

B OS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie nach der Behandlung (SMA)

C OS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie zu Beginn der Behandlung (SMI)

7.2.1.5 Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen

Das Alter der Patienten hatten einen signifikanten Unterschied auf das PFS (HR 36,93 (4,95-275,57; $p < 0,001$). Das 3-Jahres-PFS der Jungen lag bei 93,8% und das der Älteren bei 44,6%.

Patienten, welche vor der Therapie bereits sarkopene SMA-Werte hatten, wiesen ein 3-Jahres-PFS von 54,8% auf. Patienten ohne prätherapeutische Sarkopenie wiesen ein 3-Jahres-PFS von 76,4% auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied auf das PFS zwischen diesen beiden Gruppen (HR 2,17; 95%-CI 1,00-4,69; $p = 0,049$).

Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen anahnd des SMI sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten (HR 2,78; 95%-CI 1,12-6,89; $p = 0,028$). Das 3-Jahres-PFS der sarkopenen betrug 55,5%, das der nach der Therapie nicht sarkopenen war 82,6%.

Das Geschlecht machte keinen signifikanten Unterschied auf das PFS. Das 3-Jahres-PFS männlicher war 59,8%. Die Frauen hatten vergleichbare Werte des 3-Jahres-PFS mit 70,4%, vorzuweisen.

Auch in Bezug auf das PFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied durch SMI-abhängige Sarkopenie, ungeachtet ob prä- oder posttherapeutisch.

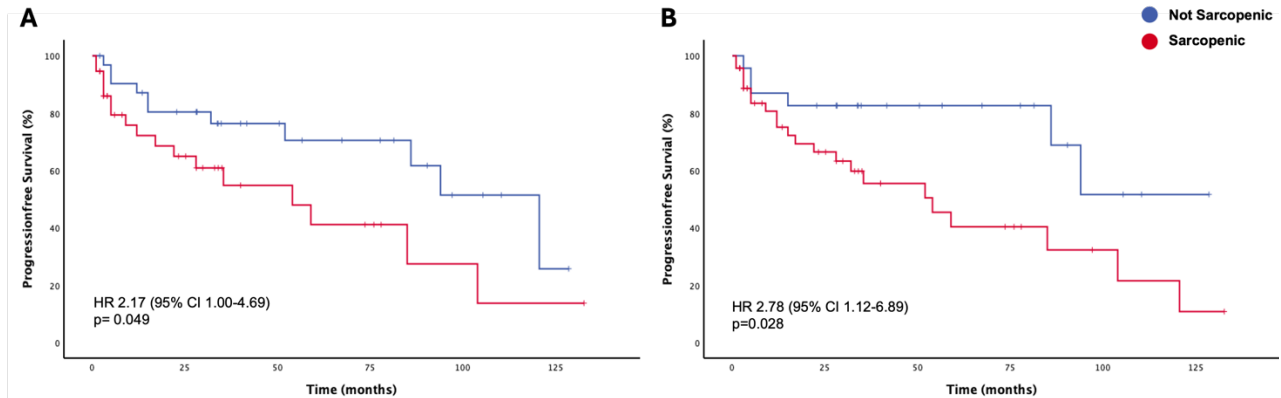
Tabelle 19

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, gesamte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kohorte/Alter	jung/<60 alt/>80	36,93 (4,95-275,57)	<0,001	35,38 (4,61-271,53)	<0,001
Geschlecht	männlich weiblich	0,88 (0,42-1,86)	0,733		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	2,17 (1,00-4,69)	0,049	0,80 (0,29-2,22)	0,664
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	2,78 (1,12-6,89)	0,028	1,50 (0,43-5,18)	0,52
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	1,61 (0,76-3,41)	0,215		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	1,94 (0,91-4,16)	0,087		

Abbildung 10

Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte (PFS; manuelle Auswertung)



A OS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie zu Beginn der Behandlung

B OS entsprechend dem Vorhandensein von Sarkopenie nach der Behandlung

7.2.2 Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse junger Patienten mit DLBCL

7.2.2.1 Änderung der Muskelmasse bei jungen Patienten

Die manuell erhobene prätherapeutische SMA war im Mittel $125,05 \pm 35,87 \text{ cm}^2$ ($75,49 - 178,68 \text{ cm}^2$). Die posttherapeutischen SMA-Werte befanden sich bei einem Mittelwert von $123,62 \pm 35,95 \text{ cm}^2$ ($68,491-91,94 \text{ cm}^2$). Die Veränderung der SMA vor der Therapie zu danach betrug im Durchschnitt $1,43 \pm 9,11 \text{ cm}^2$ ($-14,57 - 21,37 \text{ cm}^2$).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den prä- und den posttherapeutischen SMA-Werten innerhalb der jeweiligen Interventionsgruppen (vier Zyklen $p = 0,221$, sechs Zyklen $p = 0,096$).

Der SMI der jungen Patienten lag im Mittel bei $41,24 \pm 9,11 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($25,73 - 60,03 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Posttherapeutisch betrug der SMI $40,77 \pm 9,22 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($24,27 - 58,33 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Es zeigte sich eine Veränderung von den prätherapeutischen SMI-Werten zu posttherapeutisch von durchschnittlich $0,47 \pm 2,93 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($-5,22 - 6,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

Auch hier ergab sich in jeweils beiden Interventionsgruppen kein signifikanter Unterschied von prä- zu posttherapeutisch (vier Zyklen $p = 0,331$; sechs Zyklen $p = 0,116$).

Vergleicht man die posttherapeutischen Muskelwerte der beiden Interventionsgruppen miteinander, zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den

posttherapeutischen SMA- Werten der Gruppe mit vier Zyklen und der Interventionsgruppe mit sechs Zyklen(SMA $p=1,0$; SMI $p=0,589$).

7.2.2.2 Prävalenz von Sarkopenie

Innerhalb der jüngeren Kohorte waren 15,4% Männer vor der Therapie und 23,1% nach der Therapie sarkopen, unter Verwendung der Definition von Sarkopenie nach Van Werf et.

Bei den jungen Patientinnen waren prätherapeutisch 42,9% unterhalb des Cut-Offs und posttherapeutisch 57,1%. Es wurden 3 Patienten, die zuvor nicht sarkopen waren, unter der Therapie sarkopen.

Zieht man den SMI nach Van Werf et al heran, wiesen 15,4% der jungen, männlichen Patienten vor der Therapie und 30,8% nach der Therapie SMI-Werte unterhalb der Sarkopenie-Grenze auf. Bei den Frauen war ein Anteil von 28,6% der jungen Patientinnen bereits vor der Therapie sarkopen. Nach der Therapie waren 35,7% der Patientinnen sarkopen, was einer weiteren Person entspricht. Insgesamt wurden 3 weitere Patienten während der Therapie anhand ihres SMI sarkopen.

7.2.2.3 Prognosefaktoren, auf das Gesamtüberleben

In der jungen Kohorte kam es zu einem Todesfall, alle anderen Fälle waren zensiert. Weder die Anzahl der Zyklen noch das Geschlecht machten einen Unterschied beim OS. Die Diagnose einer prä- oder posttherapeutischen Sarkopenie auf der Grundlage von SMA- oder SMI-Werten machte ebenfalls keinen Unterschied im Überleben im Vergleich zu nicht sarkopenen Patienten. Für die junge Kohorte wurden keine prognostischen Faktoren für das OS gefunden (p -Werte $> 0,05$).

Es gab keinen signifikanten Unterschied im OS zwischen jungen Patienten, die vier oder sechs Zyklen R-CHOP erhielten ($p=0,645$). Das 3-Jahres-OS der Patienten mit vier Zyklen betrug 100 %. In der Gruppe mit sechs Zyklen wurde ein Ereignis berichtet, das 3-Jahres-OS lag bei 90% .

Die jungen männlichen Patienten hatten ein 3-Jahres-OS von 87,5 %, das der Frauen lag bei 100%. Das Geschlecht machte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das OS ($p=0,601$).

Tabelle 20

Überblick der Prognosefaktoren auf das Overall Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	*	0,645		
Geschlecht	männlich weiblich	*	0,601		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	*	0,630		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	*	0,581		
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	*	0,590		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	*	0,581		

**HR wurde nicht berechnet, da zu viele Fälle zensiert waren*

7.2.2.4 Prognosefaktoren auf das eventfreie Überleben

Insgesamt wurden drei Ereignisse des EFS berichtet. Davon wurde eines in der Gruppe mit sechs Therapiezyklen und zwei in der Gruppe mit vier Therapiezyklen dokumentiert.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Interventionsarmen ($p=0,349$). Das 3-Jahres-EFS in der Gruppe mit vier Zyklen betrug 81,5%, das mit sechs Zyklen war 90%.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen jungen Männern und Frauen im EFS ($p=0,373$). Das 3-Jahres-EFS der Männer betrug 72,5%, das der Frauen war 100%.

Das 3-Jahres-EFS der prätherapeutisch sarkopenen (SMA) Patienten betrug 75,0%, das der nicht Sarkopenen betrug 89,2%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das EFS.

Die posttherapeutisch anhand ihrer SMA mit Sarkopenie identifizierten Patienten hatten ein 3-Jahres-EFS von 72,7%. Junge Patienten ohne Sarkopenie nach der Therapie hatten ein 3-Jahres-EFS von 93,8%. Es zeigte sich auch hier, dass es keinen signifikanten Unterschied im EFS zwischen posttherapeutisch sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten gibt ($p=0,279$).

Auch zwischen Patienten welche anhand des SMI als sarkopen eingestuft wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im EFS zu den nicht Sarkopenen (prä.: p=0,109; post.: p=0,220).

Tabelle 21

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	0,32 (0,03-3,52)	0,349		
Geschlecht	männlich weiblich	0,02 (0-158,85)	0,373		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	1,32 (0,12-14,59)	0,820		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	3,78 (0,34-42,12)	0,279		
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	7,21 (0,65-80,60)	0,109		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	4,51 (0,41-50,13)	0,220		

7.2.2.5 Prognosefaktoren, die das progressionsfreie Überleben beeinflussen

Es wurden zwei Events entsprechend den Kriterien für das PFS berichtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied im PFS zwischen Patienten, die vier oder sechs Zyklen R-CHOP erhalten haben (p= 0,951). Das 3-Jahres-PFS der Gruppe mit vier Zyklen betrug 100%, das der Gruppe mit sechs Zyklen war 90%.

Das Geschlecht der jungen Patienten zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf das PFS (p= 0,509). Männliche Patienten hatten ein 3-Jahres-PFS von 87,5%, das der Frauen lag bei 100%. Bei den jungen Frauen ereignete sich kein PFS-relevantes Event, bei den Männern kam es zu zwei Ereignissen.

Junge Patienten die vor der Therapie sarkopen (SMA) waren hatten ein 3-Jahres-PFS von 75,0%, das der nicht sarkopenen Patienten war 100%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p= 0,507).

Patienten mit sarkopenen SMA-Werten nach der Therapie hatten ein 3-Jahres-PFS von 83,3%. Die, die posttherapeutisch nicht sarkopen waren, hatten ein 3-Jahres-PFS von 100%. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf das PFS ($p=0,471$).

Die Werte für das 3-Jahres-EFS für Patienten, die anhand ihrer SMI-Werte kategorisiert wurden, fielen vergleichbar aus.

Tabelle 22

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, junge Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Intervention	vier Zyklen sechs Zyklen	1,10 (0,06-19,88)	0,951		
Geschlecht	männlich weiblich	*	0,509		
Sarkopen prä. (SMA)	nein ja	2,56 (0,16-40,93)	0,507		
Sarkopen post. (SMA)	nein ja	*	0,471		
Sarkopen prä. (SMI)	nein ja	*	0,453		
Sarkopen post. (SMI)	nein ja	*	0,434		

**HR wurde nicht berechnet, da zu viele Fälle zensiert waren*

7.2.3 Ergebnisse zur manuellen Untersuchung der Muskelmasse älterer Patienten mit DLBCL

7.2.3.1 Änderung der Muskelmasse bei älteren Patienten mit DLBCL

Die ältere Patientenkohorte wies prätherapeutische SMA-Werte von $98,25 \pm 22,74 \text{ cm}^2$ ($60,55 - 156,22 \text{ cm}^2$). Die SMA nach Therapieabschluss war im Mittel $89,14 \pm 22,16 \text{ cm}^2$ ($54,72 - 151,17 \text{ cm}^2$) (s. Tab. 5). Die Veränderung der SMA im Rahmen der Therapie betrug durchschnittlich $-9,40 \pm 12,03 \text{ cm}^2$. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und posttherapeutischen SMA-Werten mit einem p-Wert von $<0,001$.

Der mittels SMA berechnete und an die Körpergröße angepasste SMI war prätherapeutisch durchschnittlich $36,33 \pm 8,44 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($23,65 - 62,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Der SMI nach Therapie mit R-CHOP befand sich bei $33,08 \pm 8,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($21,38 - 67,19 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (Tab. 5). Die Veränderung des SMI von prä- zu posttherapeutisch betrug $-3,49 \pm 4,59 \text{ cm}^2$. Ebenso wie bei der SMA, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den SMI-Werten vor und nach der Therapie ($p < 0,001$).

7.2.3.2 Prävalenz von Sarkopenie

Entsprechend der SMA-Cut off Werte nach Van Werf et al, entwickelte unter den älteren Patienten ein weiterer Mann im Rahmen der Therapie eine Sarkopenie. Vor der Therapie waren 85,7% der Patienten und nach Therapieabschluss 92,9% sarkopen.

Unter den älteren Patientinnen wiesen 60,7% Frauen vor der Therapie und 78,6% nach der Therapie niedrige SMA-Werte auf. Insgesamt wurden 6 weitere ältere Patienten im Laufe der Immunchemotherapie sarkopen.

Zieht man den SMI Cut-Off nach Van Werf et al heran, kam es zu keiner Veränderung der Anzahl an sarkopenen Patienten unter der Chemotherapie. Es waren prätherapeutisch 64,3% und posttherapeutisch ebenfalls 64,3% der älteren Patienten sarkopen.

39,3% der Patientinnen über 80 waren vor der Therapie sarkopen und nach Therapie waren es 60,7%. 6 Patienten, die zuvor nicht sarkopen waren, wurden während der Therapie sarkopen.

7.2.3.3 Prognosefaktoren, die das Überleben beeinflussen

Die 3-Jahres-Überlebensrate der älteren männlichen Patienten betrug 55,56%. Die weiblichen Patientinnen wiesen eine 3-Jahres-Überlebensrate von 61,4% auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied auf das OS durch das Geschlecht (HR 0,97; 95%-CI 0,41-2,33; $p = 0,950$).

Ältere Patienten, die bereits prätherapeutisch sarkopenen SMA-Werte hatten, hatten mit einem 3-Jahres-Überleben von 59,6% keinen signifikanten Unterschied im OS im Vergleich zu den Patienten, die nicht sarkopen vor der Therapie waren (HR 1,17; 95%-CI 0,47-2,92; $p = 0,729$). Deren 3-Jahres-OS betrug 59,3%.

Auch die posttherapeutisch sarkopenen Patienten hatten keinen Überlebensunterschied zu denen, die nicht sarkopen waren nach der Therapie (HR 1,04; 95%-CI 0,35-3,11; $p = 0,946$). Das 3-Jahres-OS der posttherapeutisch sarkopenen Patienten war 60%. Patienten, welche anhand

ihrer SMA als nicht sarkopen kategorisiert wurden, hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 57,1%.

Die Ergebnisse der älteren Patientenkohorte welche anhand der SMI Werte als sarkopen oder nicht identifiziert wurden, fielen vergleichbar aus.

Tabelle 23

Überblick der Prognosefaktoren auf das Overall Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich				
	weiblich	0,97 (0,41-2,33)	0,950		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	1,17 (0,47-2,92)	0,729		
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	1,04 (0,35-3,11)	0,946		
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	0,96 (0,40-2,29)	0,921		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,03 (0,43-2,44)	0,955		

7.2.3.4 Prognosefaktoren, die das Eventfreie Überleben beeinflussen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied auf das EFS zwischen den beiden Geschlechtern (HR 1,14; 95%-CI 0,54-2,38; p= 0,733). Die 3-Jahres-EFS-Rate der Männer war 31,7%. Mit einem 3-Jahres-EFS von 31,1% zeigten die Frauen keinen signifikanten Vorteil oder Nachteil im EFS gegenüber den Männern.

Prätherapeutisch anhand der SMA mit Sarkopenie diagnostizierte Patienten wiesen ein 3-Jahres-EFS von 28,3% auf. Das der prätherapeutisch nicht Sarkopenen war 38,5%. Somit ergab sich kein signifikanter Unterschied im EFS der beiden Gruppen (HR 1,63, 95%-CI 0,74-3,58; p= 0,222).

Die älteren Patienten, welche nach der R-miniCHOP Therapie sarkopene SMA-Werte aufwiesen, hatten ein 3-Jahres-EFS von 28,6%. Die posttherapeutischen nicht sarkopenen Patienten hatten ein 3-Jahres-EFS von 42,9%. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im EFS zwischen diesen beiden Vergleichsgruppen (HR 2,13; 95%-CI 0,73-6,25; p= 0,167).

Die Tests anhand der SMI-Werte der älteren Patienten fielen vergleichbar aus.

Tabelle 24

Überblick der Prognosefaktoren auf das Event-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich	1,14 (0,54-2,38)	0,733		
	weiblich				
Sarkopen prä. (SMA)	nein	1,63 (0,74-3,58)	0,222		
	ja				
Sarkopen post. (SMA)	nein	2,13 (0,73-6,25)	0,167		
	ja				
Sarkopen prä. (SMI)	nein	1,31 (0,64-2,68)	0,455		
	ja				
Sarkopen post. (SMI)	nein	1,29 (0,62-2,67)	0,495		
	ja				

7.2.3.5 Prognosefaktoren, die das Progressionsfreie Überleben beeinflussen

Das Geschlecht machte keinen signifikanten Unterschied auf das PFS (HR 0,55; 95%-CI 0,24-1,25; p= 0,155). Die männlichen Patienten wiesen ein 3-Jahres-PFS von 31,7% und die Frauen von 52,1% vor.

Patienten welche prätherapeutisch bereits sarkopen waren anhand ihrer SMA zeigten ein 3-Jahres-PFS von 46,8%. Die prätherapeutisch nicht sarkopenen Patienten hatten ein 3-Jahres-PFS von 41,7%. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied im PFS (HR 0,93; 95%-CI 0,41-2,09; p= 0,856).

Auch zwischen Patienten, die nach der Therapie sarkopen oder nicht sarkopen waren, stellte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich auf das PFS heraus (HR 1,03; 95%-CI 0,40-2,68; p= 0,953). Die posttherapeutisch sarkopenen Patienten (SMA) hatten ein 3-Jahres-PFS von 44,9%. Das der nicht Sarkopenen betrug 42,9%.

Die Auswertungen anhand der SMI-Werte lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Tabelle 25

Überblick der Prognosefaktoren auf das Progression-free Survival in univariaten und multivariaten COX-Regressionsanalysen (manuelle Auswertung, alte Kohorte)^a

Variable	Kategorie	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Geschlecht	männlich				
	weiblich	0,55 (0,24-1,25)	0,155		
Sarkopen prä. (SMA)	nein				
	ja	0,93 (0,41-2,09)	0,856		
Sarkopen post. (SMA)	nein				
	ja	1,03 (0,40-2,68)	0,953		
Sarkopen prä. (SMI)	nein				
	ja	0,88 (0,40-1,98)	0,765		
Sarkopen post. (SMI)	nein				
	ja	1,11 (0,50-2,45)	0,802		

7.2.4 Muskelmasse: Unterschied zwischen Jung und Alt

Die Muskelwerte der jungen und alten Patientenkohorte wurden miteinander verglichen. Es resultierte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,005$) zwischen den prätherapeutischen SMA-Werten zwischen den beiden Altersgruppen.

Auch der SMI vor der Therapie unterschied sich signifikant zwischen den jungen und den älteren Patienten mit DLBCL ($p < 0,001$).

Auch die Muskelwerte nach Therapieabschluss wiesen signifikante Abweichungen auf (SMA: $p = 0,024$; SMI $p < 0,001$).

8 Diskussion

Diese Studie zeigte, dass die Messung der Skeletal Muscle Area (SMA) und der damit berechnete Skeletal Muscle Index (SMI) mit einem, auf artifizieller Intelligenz basierendem Tool (bodyComp), praktikabel ist. Die AI-basierten Messungen wurden durch manuelle Messungen bestätigt. Das Alter sowie das Vorhandensein von Sarkopenie vor oder nach einer Chemotherapie wurden als Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit DLBCL identifiziert.

8.1 Verlust von Muskelmasse

Der Verlust von Muskelmasse ist ein im Alter physiologischer Prozess. Je nach Literatur wird eine Prävalenz für Sarkopenie mit 5-13 % bei den 60- bis 70-Jährigen angegeben. Wobei die Prävalenz bei den über 80-Jährigen bereits zwischen 11 und 50 % liegt. Die Anzahl der Weltbevölkerung im Alter von ≥ 60 Jahren wird für das Jahr 2050 auf 2 Milliarden geschätzt. Selbst bei einer konservativen Schätzung der Prävalenz wird es demnach in den nächsten 40 Jahren mehr als 200 Millionen an Sarkopenie Erkrankte geben [11].

Die Entwicklung einer Sarkopenie geht mit vielen negativen Aspekten insbesondere bei älteren und womöglich bereits ohnehin schon komorbiden Menschen einher. Körperliche Leistungseinschränkungen, Gebrechlichkeit, erhöhte Sturzrisiken und damit einhergehende höhere Hospitalisierungsraten sind nicht nur für das Gesundheitssystem mit höheren Kosten und personellem Mehraufwand verbunden. Insbesondere für die betroffenen Patienten selbst, stellt es eine enorme Belastung und Beeinträchtigung im alltäglichen Leben dar.

Somit sollte es in den kommenden Jahren mit steigender, absoluter Anzahl erkrankter Patienten ein großes Anliegen sein, die Bedeutung, Prävention und Behandlung von Sarkopenie einschätzen zu können.

Neben dem physiologischen, altersassoziierten Verlust von Muskelmasse, kann dieser zusätzlich im Rahmen einer Glucocorticoid- oder Chemotherapie frühzeitig und vermehrt einsetzen. Die Entwicklung einer Sarkopenie führt neben den damit einhergehenden Nebenwirkungen außerdem zu einer geringeren Verträglichkeit einer Chemotherapie selbst [65], was eine zusätzliche Belastung für die Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem und den klinischen Alltag, darstellt. Die enorme Häufigkeit der potenziell von Sarkopenie betroffenen Patienten, ist ein weiterer Grund dafür, dass eine tieferreichende Forschung in diesem Bereich anzustreben ist.

8.2 Sarkopenie: einheitliche Messung und Cut-Offs

Bislang existieren einige, aber keine einheitlichen, international etablierten Methoden, den Muskelstatus zu erheben und die Sarkopenie zu definieren. Neben dem Patientenfragebogen Sarc-F [41], der insbesondere die subjektiv empfundene Leistungsfähigkeit und körperliche Beeinträchtigung abfragt, gibt es weitere klinische Tests, mit welchen die Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit evaluiert werden kann. Mittels Griffkraftmessungen, Chair-Stand-up Tests oder Short Physically Performance Battery Score (SPPB) wird versucht, diese zu objektivieren [8,11,16]. Es gibt verschiedene apparative Messmethoden wie z.B die BIA, DXA-Scans oder mittels CT und MRT. Dennoch gibt es keine standardisierten Cut-Off Points oder Definitionen, die objektiv das Vorhandensein oder das Ausmaß einer Sarkopenie definieren.

Bisher wurden nur in wenigen wissenschaftlichen Studien versucht die Cut-Off Points für die SMA und den SMI, gemessen auf Höhe des dritten Lendenwirbels, zu definieren. Diese unterscheiden sich jedoch, was vermutlich auf die unterschiedliche Probandengröße zurückzuführen ist. In einer Studie wurde der SMA Cut-Off für Männer auf 134 cm² und bei Frauen für auf 89,2 cm² festgelegt. In dieser Studie nach van der Werf et al wurde bei einer Studiengröße von n= 420 mit gesunden, potenziellen Nierenlebendspendern der SMI Cut-Off Point für geringe Muskelmasse für 41,6 cm²/m² für Männer und 32,0 cm²/m² für Frauen definiert. Als Cut-Offs wurden die fünften Perzentilen festgelegt [70]. Die zweite Studie nach Mourtzakis et. al. legte einen SMI Cut off von 55,4 cm²/m² für Männern und 38,9 cm²/m² für Frauen in einer Population n= 51 fest [48].

Es gibt zahlreiche weitere Studien [21,48,70], die sich mit der Beziehung zwischen Sarkopenie und anderen Tumorerkrankungen befassen, in welchem ebenfalls Cut-Off Punkte für Sarkopenie festgelegt wurden. Aufgrund der Vielzahl dieser Studien mit unterschiedlichsten Studiendesigns, Probandengrößen und Messmethoden für den Muskelstatus existieren auch viele heterogene Schwellenwerte für Sarkopenie.

Ein Ziel künftiger wissenschaftlicher Studien sollte daher sein, eine einheitliche Definition für die häufig vorkommende Sarkopenie zu finden und Grenzwerte für deren Pathogenese zu definieren.

8.3 Sarkopenie: Prävalenz während Chemotherapie

In der Gesamtheit der Studienpopulation zeigte sich in der manuellen Auswertung ein signifikanter Unterschied der prä- und posttherapeutischen SMA- bzw. SMI-Werte. Die mediane SMA vor der Therapie war 108,92 cm², nach der Therapie 102,63cm². Der mediane SMI war vor der Therapie 38,40 cm²/m² und danach 36,09 cm²/m². In der AI-basierten Evaluation zeigte sich ebenfalls dieser Trend, dass SMA und SMI während der Chemotherapie in der Gesamtpopulation abnehmen. Jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (s. Tabelle 6).

Die jungen Patienten dieser Studie (< 60 Jahre) wiesen sowohl in der manuellen als auch der AI-basierten Auswertung keinen signifikanten Verlust der Muskelmasse von vor der Therapie mit R-CHOP im Vergleich zu danach auf. Des Weiteren hatte auch die Zyklusanzahl, ob vier Zyklen R-CHOP plus zwei additive Gaben Rituximab oder sechs Zyklen verabreicht wurden, keinen signifikanten Einfluss auf den Verlust der Muskelmasse bei jungen Patienten.

Die älteren DLBCL- Patienten (> 60 Jahre) zeigten im Gegensatz zu der jüngeren Kohorte einen signifikanten Verlust der Muskelmasse im Rahmen der Chemotherapie. Dies wurde in der manuellen und in der AI-basierten Messung gleichermaßen evaluiert. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem physiologischen, altersassoziierten Muskelverlust [38].

Nach den Cut-Offs von Van Werf et al für die manuell gemessene SMA waren insgesamt 53,62% vor der Therapie sarkopen. Nach der Therapie wurden anhand der SMA 66,67% der Gesamtkohorte als sarkopen identifiziert.

Entsprechend der SMI Cut-Offs nach Van Wert et al waren 42,03% prätherapeutisch und 52,17% posttherapeutisch sarkopen (manuelle Messung).

Laut der Definition von Sarkopenie durch Mourtzakis et al wurden wesentlich mehr Patienten als sarkopen eingestuft (prätherapeutisch insgesamt 85,51% und posttherapeutisch 89,85%), weil in dieser Definition die Schwellenwerte wesentlich niedriger festgelegt wurden. Da die Studienpopulation bei Van Werf et al jedoch mit n= 420 wesentlich größer war als die nach Mourtzakis (n= 51), war die Studie nach Van Werf repräsentativer und wurde in dieser Arbeit als Referenz hinzugezogen.

Entsprechend der AI-basierten Messungen waren nach den Cut-Off nach Van Werf wesentlich weniger Patienten sarkopen als in der manuellen Messung (s. Tabelle 7). Entsprechend den Cut-offs nach Mourtzakis et. al. war die Prävalenz von Sarkopenie in der AI-basierten Messung vergleichbarer mit der Prävalenz in der manuellen Messung.

Es ist zu erwarten, dass durch eine Prüfung der Cut-Offs in größeren Studienpopulationen eher Werte ähnlich denen nach Van Werf et al bestätigt werden. Unter Berücksichtigung dieser Cut-Offs waren die Prävalenzen unserer, an Sarkopenie erkrankter Patienten, mit den Prävalenzen welche bereits in der Literatur veröffentlicht wurden, nicht immer vergleichbar, da diese sich häufig auf gesunde Populationen beziehen.

In der Literatur zeigten sich Prävalenzen für Sarkopenie von ca. 7% für die Gesellschaft in Deutschland (Frauen: 8,8%; Männer: 5,2%) [64]. Diese Werte beziehen sich jedoch auf gesunde

Deutsche ohne DLBCL-Erkrankung. Ebenso beruht die globale Sarkopenieprävalenz mit 10-27% auf gesunden Probanden ohne DLBCL [53]. Bisher gibt es, wie bereits erwähnt, keine Studien, welche sich auf die Prävalenz von Sarkopenie bei Patienten mit DLBCL fokussieren. In einer Meta-Analyse, welche sich auf die Prävalenz von onkologischen Patienten bezieht, zeigten sich Prävalenzen zwischen 39,6% (kurativ onkologische Patienten) und 49,2% (palliativ onkologische Patienten) [67]. Die Werte dieser Meta-Analyse für onkologische Patientin sind vergleichbar mit denen für Patienten mit DLBCL dieser Studie.

Eine weitere Fragestellung, die sich im Rahmen dieser Überlegung ergibt, ist, inwiefern äußere Faktoren wie Ernährung und Supplementation von Vitaminen und Mineralstoffen einen Einfluss auf die Muskelmasse und deren Abnahme haben. Auch die Bedeutung von körperlicher Aktivität und gezieltem Training auf den Erhalt beziehungsweise Verlust von Muskelmasse haben eine Relevanz und sollten von Interesse für weiterführende Studien sein. Es könnte möglich sein, präventive Maßnahmen durch gezieltes körperliches Training und Supplementation von Nahrungsergänzungsmitteln zu etablieren, um die Entwicklung einer Sarkopenie bei Patienten vor, während oder nach einer Chemotherapie zu verzögern beziehungsweise im besten Falle sogar zu Verhindern. Eine weitere Möglichkeit für gezieltes Muskeltraining ist die elektrische Muskelstimulation (EMS), die nachweislich die Muskelfunktion während einer intensiven Chemotherapie erhält.

8.4 Sarkopenie als Prognosefaktor

Nach unserem aktuellen Wissensstand gibt es bisher wenige Publikationen und wissenschaftliche Arbeiten, die sich im Speziellen mit der Evaluation des Muskelstatus von Patienten mit diffus Großzelligem B-Zelllymphom, die hohe kumulative Dosen Prednisolon und weitere Chemotherapeutika im Rahmen der R-CHOP Therapie erhalten, befassten.

Einige publizierte Studien befassten sich mit der Bedeutung von Sarkopenie bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen und den darauf abgestimmten chemotherapeutischen Protokollen. Prado et al identifizierte die Lean Body Mass bei weiblichen Patientinnen mit Kolonkarzinom unter Therapie mit 5-Fluoruracil als Prädiktor für Toxizität [58]. Auch Shachar et al wies nach, dass schlechte Body Composition Metrics eine signifikante Assoziation mit erhöhten behandlungsbedingter Toxizität bei Brustkrebspatientinnen unter taxanbasierter Chemotherapie aufwiesen [65]. Auch zahlreiche weitere Studien zeigten, dass eine verminderte Körpermuskelmasse bis hin zur Sarkopenie bei Patienten unter Chemotherapie mit einer erhöhten

Unverträglichkeit der Therapie selbst und vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert sind [20,52,59,65].

Eine 2016 veröffentlichte Studie, die sich explizit mit R-CHOP therapierten Patienten mit DLBCL (n= 187) und dem prognostischen Impact von Sarkopenie befasste, zeigte, dass sarkopene Patienten ein wesentlich höheres insbesondere hämatologisches Nebenwirkungsprofil wie Anämien, Thrombozytopenien oder febrile Neutropenien aufwiesen als nicht-sarkopene Patienten. In genannter Studie konnte eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten von Sarkopenie und einem geringeren 5-Jahres-Overall Survival (5-Jahre-OS) festgestellt werden. Die Studiengruppe mit Sarkopenie wies 37,3% im 5-Jahre-OS auf im Gegensatz zu den nicht-sarkopenen Patienten (5-Jahre-OS= 65,8%).

Diese Werte konnten durch unsere Studienergebnisse verifiziert werden. In der Gesamtkohorte der manuellen Messung unserer Studiengruppe hatten die Patienten, welche vor der Therapie als sarkopen eingeschätzt wurden ein 3-Jahres-OS von 64,5% und jene, die nicht sarkopen waren ein 3-Jahres-OS von 83,5%. Dieser Unterschied war signifikant. Vergleichbare Unterschiede wurden in der AI-basierten Evaluation gemessen.

Das mediane Alter dieser Studienteilnehmer ist mit $81 \pm 19,93$ Jahren dem der Studie nach Se-Il Go et al. nicht vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten nach Se-Il Go et al war durchschnittlich 20 Jahre geringer als das der Patienten dieser Studie. Dennoch zeigten sich in dieser Studie ähnliche Tendenzen. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass ein Vorhandensein von Sarkopenie in der Gesamtstudienpopulation unabhängig davon, ob sie prä- und/oder posttherapeutisch bestand, mit einem schlechteren Überleben (sowohl OS, als auch EFS und PFS) assoziiert war, im Gegensatz zu den Patienten ohne Sarkopenie.

Auch in einer Metaanalyse nach Surov et al., die sieben Studien mit insgesamt 1578 Patienten (davon 36,3% mit DLBCL) mit malignen hämatologischen Krebserkrankungen umfasste, wurde Sarkopenie als unabhängiger Prädiktor für das Überleben von Patienten mit DLBCL, die eine Chemotherapie erhielten, bestätigt [66]. Die Ergebnisse korrelierten mit denen dieser Studie.

Lanic et al zeigte bei einem älteren Probandenkollektiv (n= 82; > 80 Jahre) in einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren, dass Sarkopenie ein relevanter und prädiktiver Faktor bei älteren Patienten mit DLBCL unter R-CHOP-Therapie war (p = 0,005). Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten betrug die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der

sarkopenen Population 46 % im Vergleich zu 84 % in der Gruppe ohne Sarkopenie (HR = 3,22; p = 0,0002).

Das Alter der Probanden nach Lanic et al ähnelte dem Alter unserer Gesamtkohorte (83 Jahre medianes Alter). Bezogen auf diese, können die Ergebnisse von Lanic et al durch unsere Ergebnisse bestätigt werden (s. oben). Prätherapeutisch sarkopene Patienten hatten ein 3-Jahres-OS von 51,7% und die ohne Sarkopenie hatten ein 3-Jahres-OS von 79,9% (AI-Messung). Posttherapeutisch mit Sarkopenie diagnostizierte Patienten hatten ein 3-Jahres-OS von 55,5%. Die nicht Sarkopenen hatten ein 3-Jahres-OS von 78,1% (AI-Messung). Diese Unterschiede waren ebenso wie bei Lanic et al signifikant.

In beiden Studien wurde jedoch eine kleine Probandenanzahl eingeschlossen, weshalb eine Überprüfung beider Resultate durch ein größeres Kollektiv erfolgen sollte.

8.5 Alter als Prognosefaktor

Im Vergleich zwischen der jungen und alten Kohorte bestätigten sich die Erwartungen, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Muskelwerten der beiden Altersgruppen gab.

Ebenfalls zu erwarten war der signifikante Unterschied zwischen der jungen und alten Kohorte im Überleben. Das Alter konnte als signifikanter Prognosefaktor auf das Überleben identifiziert werden. Dies galt in Bezug auf das OS, EFS und PFS. Dies fiel in der manuellen und AI-basierten Evaluation gleich aus.

Dies steht im Einklang mit dem natürlichen Muskelverlust im Alter [38] sowie mit der Tatsache, dass ältere Erwachsene während der Immunchemotherapie anfälliger für zusätzlichen, inaktivitätsbedingten Muskelmasseverlust sind. Altersbedingte chronische Entzündungen oder „Inflammaging“ sind ein neues Konzept, das auch mit Sarkopenie bei älteren Erwachsenen in Verbindung gebracht wurde [40].

Eine Einschränkung bestand darin, dass die in dieser Studie verwendete junge LBCL-Kohorte ein geringes Erkrankungsrisiko aufwies und die daraus resultierende niedrige Ereignisrate die Interpretation einschränkt. Der Einfluss der Sarkopenie auf das Überleben der Patientenuntergruppenanalysen (jung, alt) war aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt.

8.6 Artificielle Intelligenz

Ein zentraler Aspekt dieser Arbeit war die Nutzung einer artifiziellen Intelligenz. Nach unseren aktuellen Kenntnissen wurde bisher keine wissenschaftliche Arbeit publiziert, in deren Rahmen

eine artifizielle Intelligenz als Tool zur Erhebung des Muskelstatus von Patienten mit DLBCL verwendet wurde.

Der größte Vorteil eines solchen Tools ist die zeitliche Effizienz, auch wenn dieser Aspekt nicht Bestandteil dieser Arbeit war. Im Gegensatz zur manuellen Auswertung der SMA mittels DICOM Viewer dauert die maschinell durchgeführte Segmentation an sich nur wenige Millisekunden. Durch die Nutzung einer solchen AI könnten Prozesse, welche normalerweise mehrere Minuten oder mehr in Anspruch nehmen, wesentlich verkürzt werden. Gerade im klinischen Alltag, in dem Zeiteffizienz und Zeitersparnis von wichtiger Bedeutung sind, könnten solche Tools den Arbeitsalltag bereichern.

Jedoch waren die vorbereitenden Schritte, wie das manuelle Extrahieren der CT-Objektträger und die Vorbereitung und Eingabe der Dateien für die Analyse in das AI-Tool weiterhin zeitaufwändig. Die Automatisierung dieser Prozesse und die Integration von AI-Tools in Standardsoftwares für die diagnostische Bildgebung birgt erhebliches Potenzial für die Zeitersparnis.

Ein weiterer Vorteil ist, dass auch ungeschulte Personen ein solches Tool einfach nutzen können und die Ergebnisse unabhängig von deren Wissenstand oder Fertigkeiten verwertbar sind. Es ist nicht notwendig das Radiologen CT-Bilder auswerten, sondern beispielsweise medizinische Assistenten oder selbst nicht medizinisches Personal kann nach Einarbeitung und Einführung ein solches AI-Tool nutzen, so dass die Ergebnisse denen von Experten gleichwertig sind.

Laut Prognosen und Medien werden artifizielle Intelligenzen einen immer größeren Platz in unserer Gesellschaft und auch in der Medizin einnehmen [6,27]. Die Medizin wird nur ein kleiner Teilaspekt davon sein. Dennoch ist es aktuell so, dass die Akzeptanz in der Gesellschaft gegenüber artifiziellen Intelligenzen beschränkt ist. Viele Menschen stehen solchen „Maschinen“ skeptisch gegenüber [2]. Ein Grund hierfür ist mit Sicherheit das Vertrauen, das Gegenüber einer Maschine fehlt. Vielen Menschen fällt es schwer ihre Handlungs- und Entscheidungsfreiheit abzugeben und diese einer Maschine zu „überlassen.“ Gerade in der Medizin, wenn Patienten wichtige Entscheidungen selbst und zusammen mit ihren behandelnden Ärzten treffen müssen, ist Vertrauen wichtig. Um ein solches Vertrauen auch im Umgang mit AI's zu schulen, sollten Menschen über den aktuellen Forschungsstand evidenzbasiert und verständlich informiert werden. Die Gesellschaft sollte sowohl über Vorteile und aber auch über Nachteile aufgeklärt werden und in der Nutzung mit solchen AI-Tools geschult werden. Dadurch könnte die Akzeptanz und das Vertrauen gegenüber AI's in der Medizin gesteigert werden.

Eine Studie, welche unter anderem die Akzeptanz von AI-basierten Brustkrebsscreenings evaluierte, zeigte, dass die Patientinnen diese aufgrund ihrer guten Resultate bereits sehr gut akzeptierten [35]. Diese Studie ist ein schönes Beispiel dafür, wie die Nutzung von artifiziellen Intelligenzen zukünftig aussehen könnte.

Ein weiterer Vorteil einer AI kann sein, dass diese eine ungebiaste Arbeit absolvieren kann. Radiologen könne nicht immer unvoreingenommen und verblindet Patientendaten evaluieren. In manchen Studien, in welchen dies jedoch zwingend notwendig ist, könnte jedoch eine AI völlig ohne Bias diesen Teil übernehmen.

8.7 Limitationen

Dennoch hat unsere Arbeit einige nicht zu vernachlässigende Limitationen. Die Probandenanzahl sowohl der gesamten Kohorte also auch in den beiden Altersgruppen (gesamt $n=69$; jung $n=27$; alt= 42) war relativ gering, was zu einer begrenzten statistischen Aussagekraft führen könnte und die Generalisierbarkeit unserer Studienergebnisse limitieren könnte. Allerdings sollte dies nicht zu einer Selektion Bias in Bezug auf die Fragestellungen dieser Arbeit geführt haben, da der Einschluss der Patienten in diese Arbeit vollkommen zufällig erfolgte. Dennoch sollte in Zukunft eine Bestätigung unserer Ergebnisse anhand einer größeren Studienpopulation erfolgen.

Ursächlich für die geringe Probandenzahl war zum einen, dass aufgrund der langen Rekrutierungszeit von über zehn Jahren und der Internationalität (teilnehmende Kliniken $n=138$) der FLYER Studie nur 27 vollständige CT-Datensätze akquiriert werden konnten. Das Hauptproblem hierbei war der Zugang zu CT-Datensätzen, die für jeden Patienten sowohl prä- als auch posttherapeutische CT-Bilder auf Höhe des dritten Lendenwirbels mit ausreichender Qualität aufweisen.

Zum anderen war auch die Verfügbarkeit der vollständigen CT-Datensätze der älteren Kohorte nicht bei allen Patienten gegeben. Obwohl diese alle an hiesiger Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Uniklinikums des Saarlandes (Homburg) angefertigt wurden, waren nicht für alle Patienten CT-Daten auf Höhe des dritten Lendenwirbels sowohl im Rahmen des Initial- als auch des Abschlussstaging vorhanden.

Hinzu kommt, dass mittels bodyComp, nicht für alle Patienten eine Auswertung durchgeführt werden konnte. Dadurch sank die Probandenzahl der AI-Auswertung im Vergleich zur manuellen Auswertung zusätzlich ab. Das Output von bodyComp blieb bei manchen Patienten leer, obwohl

die manuelle Auswertung an den gleichen CTs durchgeführt werden konnte. Der Grund hierfür konnte nicht gefunden werden.

Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit war, dass die eingeschlossenen jungen Patienten an einem DLBCL mit Low Risk Disease erkrankten. Die daraus resultierende niedrige Eventrate im Überleben (OS, EFS und PFS) limitierte die Interpretation und die Berechnung der Hazard Ratio.

9 Literaturverzeichnis

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JJ, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503–511
2. Auer C, Hollenstein N, Reumann M (2019) Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-57611-3_3
3. Basso K, Dalla-Favera R (2015) Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol* 15:172–184
4. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD (1998) Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147:755–763
5. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R, Bruyère O, Cesari M, Cherubini A, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Kaufman J-M, Landi F, Maggi S, McCloskey E, Petermans J, Rodriguez Mañas L, Reginster J-Y, Roller-Wirnsberger R, Schaap LA, Uebelhart D, Rizzoli R, Fielding RA (2019) Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int* 105:1–14
6. Bedrikovetski S, Seow W, Kroon HM, Traeger L, Moore JW, Sammour T (2022) Artificial intelligence for body composition and sarcopenia evaluation on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 149:110218
7. Brooks RA (1977) A Quantitative Theory of the Hounsfield Unit and Its Application to Dual Energy Scanning: *J Comput Assist Tomogr* 1:487–493
8. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, Brach JS, Tylavsky FA, Satterfield S, Bauer DC, Rubin SM, Visser M, Pahor M, for the Health, Aging and Body Composition Study (2009) Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study: PHYSICAL PERFORMANCE AND PREDICTION OF EVENTS. *J Am Geriatr Soc* 57:251–259
9. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MGM, Li AJ, Ziepert M, Staiger AM, Wala JA, Ducar MD, Leshchiner I, Rheinbay E, Taylor-Weiner A, Coughlin CA, Hess JM, Pdamallu CS, Livitz D, Rosebrock D, Rosenberg M, Tracy AA, Horn H, van Hummelen P, Feldman AL, Link BK, Novak AJ, Cerhan JR, Habermann TM, Siebert R, Rosenwald A, Thorner AR, Meyerson ML, Golub TR, Beroukhi R, Wulf GG, Ott G, Rodig SJ, Monti S, Neuberg DS, Loeffler M, Pfreundschuh M, Trümper L, Getz G, Shipp MA (2018) Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 24:679–690
10. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C (2002) CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 346:235–242
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39:412–423
12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, Chen L-K, Fielding RA, Martin FC, Michel J-P, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T (2014) Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 43:748–759

13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Bautmans I, Baeyens J-P, Cesari M, Cherubini A, Kanis J, Maggio M, Martin F, Michel J-P, Pitkala K, Reginster J-Y, Rizzoli R, Sánchez-Rodríguez D, Schols J (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48:16–31
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Bautmans I, Baeyens J-P, Cesari M, Cherubini A, Kanis J, Maggio M, Martin F, Michel J-P, Pitkala K, Reginster J-Y, Rizzoli R, Sánchez-Rodríguez D, Schols J (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 48:16–31
15. Dilbaz ZG, Denker S, Ankermann C, Bittenbring J, Kaddu-Mulindwa D, Kunte AS, Hünecke S, Poeschel V, Stilgenbauer S, Thurner L, Na I, Bewarder M, Christofyllakis K (2024) Comparison of R-CHOP -14 and R-mini- CHOP in older adults with diffuse large B-cell lymphoma—A retrospective multicenter cohort study. *Eur J Haematol* 113:675–684
16. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, Der G, Gale CR, Inskip HM, Jagger C, Kirkwood TB, Lawlor DA, Robinson SM, Starr JM, Steptoe A, Tilling K, Kuh D, Cooper C, Sayer AA (2014) Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLoS ONE* 9:e113637
17. Engelke K, Museyko O, Wang L, Laredo J-D (2018) Quantitative analysis of skeletal muscle by computed tomography imaging—State of the art. *J Orthop Transl* 15:91–103
18. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE (2011) Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12:489–495
19. Freeman K, Geppert J, Stinton C, Todkill D, Johnson S, Clarke A, Taylor-Phillips S (2021) Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ* n1872
20. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Nagatsuma Y, Nakayama T, Tanikawa S, Maeda S, Uemura M, Miyake M, Hama N, Miyamoto A, Ikeda M, Nakamori S, Sekimoto M, Fujitani K, Tsujinaka T (2016) Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer* 19:986–993
21. González Luengo, Teresa Anna (2019) Sarkopenie als prognostischer Faktor bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom. Ludwig-Maximilians-Universität München URL: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/id/eprint/25884>
22. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA (2014) Total and Appendicular Lean Mass Reference Ranges for Australian Men and Women: The Geelong Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int* 94:363–372
23. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB (1994) A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *J Gerontol* 49:M85–M94
24. Hans CP (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103:275–282
25. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rübe C, Pfreundschuh M (2014) Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1112–1118
26. Herold G (2020) *Innere Medizin* 2020.
27. Iqbal JD, Vinay R (2022) Are we ready for Artificial Intelligence in Medicine? *Swiss Med Wkly* 152:w30179
28. Kaddu-Mulindwa D, Lesan V, Berdel C, Stilgenbauer S, Bewarder M, Thurner L, Witzens-Harig

- M, Viardot A, Soekler M, Keller U, Truemper L, Christofyllakis K, Fleser O, Bittenbring JT, Poeschel V, Held G, Jagoda P (2021) Significant reduced loss of bone mineral density after four vs. six cycles of R-CHOP: an analysis of the FLYER-trial. *Leuk Lymphoma* 1–9
29. Klein GL (2015) The effect of glucocorticoids on bone and muscle. *Osteoporos Sarcopenia* 1:39–45
 30. Koh D-M, Papanikolaou N, Bick U, Illing R, Kahn CE, Kalpathi-Cramer J, Matos C, Martí-Bonmatí L, Miles A, Mun SK, Napel S, Rockall A, Sala E, Strickland N, Prior F (2022) Artificial intelligence and machine learning in cancer imaging. *Commun Med* 2:133
 31. Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, Philipppo K, Geelen E, van Krieken JH, de Jong D, Maartense E, Schuurin E, Kluin PM (1998) Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 92:3152–3162
 32. Kumar A, Moynagh MR, Multinu F, Cliby WA, McGree ME, Weaver AL, Young PM, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Dowdy SC, Jatoti A, Mariani A (2016) Muscle composition measured by CT scan is a measurable predictor of overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 142:311–316
 33. Kyle U (2004) Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23:1226–1243
 34. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, Stamatoullas A, Leprêtre S, Tilly H, Jardin F (2014) Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma* 55:817–823
 35. Lennox-Chhugani N, Chen Y, Pearson V, Trzcinski B, James J (2021) Women’s attitudes to the use of AI image readers: a case study from a national breast screening programme. *BMJ Health Care Inform* 28:e100293
 36. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, Xu W, Tan B, Goldschmidt N, Iqbal J, Vose J, Bast M, Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Armitage JO, Kyle A, May L, Gascoyne RD, Connors JM, Troen G, Holte H, Kvaloy S, Dierickx D, Verhoef G, Delabie J, Smeland EB, Jares P, Martinez A, Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Campo E, Braziel RM, Miller TP, Rimsza LM, Cook JR, Pohlman B, Sweetenham J, Tubbs RR, Fisher RI, Hartmann E, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink H-K, Wrench D, Lister TA, Jaffe ES, Wilson WH, Chan WC, Staudt LM (2008) Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 359:2313–2323
 37. Ligibel JA, Schmitz KH, Berger NA (2020) Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. *Transl Cancer Res* 9:5760–5771
 38. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, Fleg JL, Fozard JL, Tobin J, Roy TA, Hurley BF (1997) Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20–93 yr. *J Appl Physiol* 83:1581–1587
 39. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin’s disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630–1636
 40. Livshits G, Kalinkovich A (2019) Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev* 56:100980
 41. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE (2016) SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes: SARC-F. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 7:28–36
 42. Marhold M, Topakian T, Unseld M (2020) Sarcopenia in cancer—a focus on elderly cancer patients. *Memo - Mag Eur Med Oncol*
 43. Martin L, Birdsall L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE (2013) Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *J Clin Oncol* 31:1539–1547
 44. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, Back T, Chesus M, Corrado GS, Darzi A, Etemadi M, Garcia-Vicente F, Gilbert FJ, Halling-Brown M, Hassabis D, Jansen S, Karthikesalingam A, Kelly CJ, King D, Ledsam JR, Melnick D, Mostofi H, Peng L, Reicher JJ, Romera-Paredes B, Sidebottom R, Suleyman M, Tse D, Young KC, De Fauw J, Shetty S (2020) International

evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 577:89–94

45. McSweeney DM, Henderson EG, Van Herk M, Weaver J, Bromiley PA, Green A, McWilliam A (2022) Transfer learning for data-efficient abdominal muscle segmentation with convolutional neural networks. *Med Phys* 49:3107–3120
46. Miljkovic I, Zmuda JM (2010) Epidemiology of myosteatosis: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:260–264
47. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R (1998) Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 85:115–122
48. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE (2008) A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:997–1006
49. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Fanelli FR, Schneider SM, Schols A, Sieber CC (2010) 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”. *Clin Nutr* 29:154–159
50. Nemec U, Heidinger B, Sokas C, Chu L, Eisenberg RL (2017) Diagnosing Sarcopenia on Thoracic Computed Tomography. *Acad Radiol* 24:1154–1161
51. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB, on behalf of the Health ABC Study Investigators (2003) Sarcopenia: Alternative Definitions and Associations with Lower Extremity Function: SARCOPENIA. *J Am Geriatr Soc* 51:1602–1609
52. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, Makary M, Hirose K, Edil B, Choti MA, Herman J, Cameron JL, Wolfgang CL, Pawlik TM (2012) Impact of Sarcopenia on Outcomes Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 16:1478–1486
53. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C (2022) Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 13:86–99
54. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile J-F, Castaigne S, Coiffier B, Haioun C, Bologna S, Fitoussi O, Lepeu G, Fruchart C, Bordessoule D, Blanc M, Delarue R, Janvier M, Salles B, André M, Fournier M, Gaulard P, Tilly H (2011) Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 12:460–468
55. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9:105–116
56. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, Borchmann P, Viardot A, Soekler M, Keller U, Schmidt C, Truemper L, Mahlberg R, Marks R, Hoeffkes H-G, Metzner B, Dierlamm J, Frickhofen N, Haenel M, Neubauer A, Kneba M, Merli F, Tucci A, de Nully Brown P, Federico M, Lengfelder E, di Rocco A, Trappe R, Rosenwald A, Berdel C, Maisenhoelder M, Shpilberg O, Amam J, Christofyllakis K, Hartmann F, Murawski N, Stilgenbauer S, Nickelsen M, Wulf G, Glass B, Schmitz N, Altmann B, Loeffler M, Pfreundschuh M (2019) Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 394:2271–2281
57. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9:629–635

58. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB (2007) Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity. *Clin Cancer Res* 13:3264–3268
59. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I, Stewart SB, Thapa P, Tarrell RF, Cheville JC, Tollefson MK (2014) Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: Impact on cancer-specific and all-cause mortality: Sarcopenia and Survival After RC for UC. *Cancer* 120:2910–2918
60. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR (2014) Evaluating Cell-of-Origin Subtype Methods for Predicting Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survival: A Meta-Analysis of Gene Expression Profiling and Immunohistochemistry Algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14:460-467.e2
61. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, Thiéblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, Ghesquières H, Jardin F, Bologna S, Fruchart C, Corront B, Gabarre J, Bonnet C, Janvier M, Canioni D, Jais J-P, Salles G, Tilly H (2011) Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet* 378:1858–1867
62. Rolland Y, Czerwinski S, van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WMC, Vellas B (2008) Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 12:433–450
63. Ruggieri G, Rocca AR (2010) Analysis of Past and Present Methods of Measuring and Estimating Body Surface Area and the Resulting Evaluation of Its Doubtful Suitability to Universal Application. *Blood Purif* 30:296–305
64. Schluessel S, Huemer M-T, Peters A, Drey M, Thorand B (2023) Sarcopenic obesity using the ESPEN and EASO consensus statement criteria of 2022 – Results from the German KORA-Age study. *Obes Res Clin Pract* 17:349–352
65. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, Choi SK, Muss HB (2017) Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 23:3537–3543
66. Surov A, Wienke A (2020) Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clin Nutr* S0261561420303885
67. Surov A, Wienke A, Gutzmer R, Borggrefe J (2024) Prognostic role of the skeletal musculature in oncology: significance, coherences and clinical implications. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 196:699–706
68. Thurner L, Pfreundschuh M (2015) Therapie der aggressiven B-Zell-Lymphome. *Trillium Krebsmed Band* 24:140–147
69. Tlsty TD, Gascard P (2019) Stromal directives can control cancer. *Science* 365:122–123
70. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Nurmohamed SA, van der Pant KAMI, Blauwhoff-Buskermolen S, Wierdsma NJ (2018) Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr* 72:288–296
71. Wilson WH, Jung S-H, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, Czuczman M, Lai R, Said J, Chadburn A, Jones D, Dunleavy K, Canellos G, Zelenetz AD, Cheson BD, Hsi ED, for the Cancer Leukemia Group B (2012) A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 97:758–765
72. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM (2003) A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 100:9991–9996
73. Xue Q-L (2011) The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med* 27:1–15
74. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010) Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20⁺ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 28:2373–2380

75. (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 329:987–994
76. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
77. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Kurzversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; Zugriff am [18.02.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Kurzversion_1.0.pdf

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ann Arbor Klassifikation.....	06
Tabelle 2: Sarc-F-Fragebogen.....	13
Tabelle 3: SPPB Score	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	28
Tabelle 5: Vergleich AI Messung: 1 Slide vs Mittelwert aus 3 Slides	29
Tabelle 6: AI basierte und manuelle Evaluation von SMA und SMI.....	30
Tabelle 7: Prävalenz von Sarkopenie (gesamte Kohorte).....	31
Tabelle 8: Prognosefaktoren auf das OS (AI; gesamte Kohorte).....	33
Tabelle 9: Prognosefaktoren auf das EFS (AI; gesamte Kohorte).....	34
Tabelle 10: Prognosefaktoren auf das PFS (AI; gesamte Kohorte).....	36
Tabelle 11: Prognosefaktoren auf das OS (AI; junge Kohorte).....	39
Tabelle 12: Prognosefaktoren auf das EFS (AI; junge Kohorte).....	40
Tabelle 13: Prognosefaktoren auf das PFS (AI; junge Kohorte).....	41
Tabelle 14: Prognosefaktoren auf das OS (AI; alte Kohorte).....	43
Tabelle 15: Prognosefaktoren auf das EFS (AI; alte Kohorte).....	44
Tabelle 16: Prognosefaktoren auf das PFS (AI; alte Kohorte).....	45
Tabelle 17: Prognosefaktoren auf das OS (manuell; gesamte Kohorte).....	48
Tabelle 18: Prognosefaktoren auf das EFS (manuell; gesamte Kohorte).....	50
Tabelle 19: Prognosefaktoren auf das PFS (manuell; gesamte Kohorte).....	51
Tabelle 20: Prognosefaktoren auf das OS (manuell; junge Kohorte).....	54
Tabelle 21: Prognosefaktoren auf das EFS (manuell; junge Kohorte).....	55
Tabelle 22: Prognosefaktoren auf das PFS (manuell; junge Kohorte).....	56
Tabelle 23: Prognosefaktoren auf das OS (manuell; alte Kohorte).....	58
Tabelle 24: Prognosefaktoren auf das EFS (manuell; alte Kohorte).....	59
Tabelle 25: Prognosefaktoren auf das PFS (manuell; alte Kohorte).....	60

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorhythmus Erstlinientherapie DLBC.....	09
Abbildung 2: LWK3 Skelettmuskulatur.....	14
Abbildung 3: AI basierte Messung SMA.....	23
Abbildung 4: Manuelle Messung SMA.....	25
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven OS (AI, gesamte Kohorte).....	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven EFS (AI, gesamte Kohorte).....	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven PFS (AI, gesamte Kohorte).....	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven OS (manuell, gesamte Kohorte).....	47
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven EFS (manuell, gesamte Kohorte).....	50
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven PFS (manuell, gesamte Kohorte).....	52

12 Publikationen

„Evaluation of Sarcopenia with Artificial Intelligence is Feasible and Prognostic of Survival in Large B Cell Lymphoma – a pilot study”; eingereicht in Hematological Oncology; in Review

13 Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich für alle Menschen in meinem Leben, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation in jeglicher Form unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herr Dr. K. Christofyllakis, der mir als Betreuer bei jeglichen Fragen helfend zur Seite stand.

Außerdem bedanke ich mich recht herzlich für die Zusammenarbeit und das Zurverfügungstellen des AI-Tools bodyComp durch die Division of Cancer Science der Faculty of Biology, Medicine and Health der Universität von Manchester, United Kingdom, sowie dem Department of Medical Physics and Engineering, The Christie National Health Service (NHS) Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.

14 Lebenslauf

Der Lebenslauf entfällt in der elektronischen Version!

Tag der Promotion:	16.09.2025
Dekan:	Prof. Dr. Matthias Hannig
Berichterstatter:	Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer
	Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil