

Zentrum für Radiologie
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät

Stellenwert der Skelettmuskulatur als prognostischer Parameter bei Patienten mit primärem zerebralem Lymphom

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Vincenzo Ferraro
aus Palermo (Italien)
Magdeburg 2023
Klinikdirektor: Professor Dr. med. Maciej Pech
Betreuer: Professor Dr. med. Alexey Surov

Bibliographische Beschreibung:

Ferraro, Vincenzo:

Stellenwert der Skelettmuskulatur als prognostischer Parameter bei Patienten mit primärem zerebralem Lymphom - 2023 - 78 Bl., 5 Abb., 11 Tab., 0 Anl.

Kurzreferat:

Die Sarkopenie bei Tumorpatienten spielt eine bedeutsame Rolle und kann die Prognose beeinflussen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein geringerer Muskelmassenindex (Muskelmasse im Verhältnis zur Körpergröße) und eine geringe Menge an Fettgewebe mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen, einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und einer geringeren Überlebensrate verbunden ist.

Die vorliegenden Studien untersuchten den Einfluss von Körperzusammensetzungsparametern auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit primärem zentralnervösem Lymphom (PCNSL). Dabei wurde insbesondere die Sarkopenie, also der Verlust von Muskelmasse, sowie die Rolle einer erhöhten Fettmasse betrachtet.

Schlüsselwörter:

Primäres Lymphom des Zentralnervensystems (PCNSL), Sarkopenie, Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Skelettmuskelindex (SMI), viszerales Fettgewebe (VAT), subkutanes Fettgewebe (SAT), dosislimitierende Toxizität (DLT), objektive Ansprechrates (ORR).

Hiermit wird darauf hingewiesen, dass Teile der vorliegenden, kumulativen Doktorarbeit in Form der folgenden Publikationen veröffentlicht wurden:

- **Vincenzo Ferraro**, Maximilian Thormann, Mattes Hinnerichs, Maciej Pech, Denise Wolleschak, Dimitrios Mougiakakos, Andreas Wienke, Alexandra Strobel, Vanja Zeremski, Alexey Surov & Jazan Omari; Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy. *Oncology letters*, 03.08.22 DOI: 10.3892/ol.2022.13475
(nachfolgend *Originalarbeit 1* genannt)
- Mattes Hinnerichs, **Vincenzo Ferraro**, Vanja Zeremski, Dimitrios Mougiakakos, Jazan Omari , Maciej Pech, Caroline Bär, Andreas Wienke, Sylvia Saalfeld, Alexandra Strobel, Alexey Surov, Hans Jonas Meyer & Denise Wolleschak; Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma. *In vivo*, 11.2022 DOI: 10.21873/invivo.13021
(nachfolgend *Originalarbeit 2* genannt)
- Alexey Surov, Hans Jonas Meyer, Mattes Hinnerichs, **Vincenzo Ferraro**, Vanja Zeremski, Dimitrios Mougiakakos, Sylvia Saalfeld, Andreas Wienke, Alexandra Strobel & Denise Wolleschak; CT-defined sarcopenia predicts treatment response in primary central nervous system lymphomas". *Eur Radiol.* 2023 May 13. doi: 10.1007/s00330-023-09712-y
(nachfolgend *Originalarbeit 3* genannt)

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	4
2	Abkürzungen.....	6
3	Einführung	8
3.1	Definition.....	8
3.2	Prävalenz und Charakteristika von PCNSL.....	8
3.3	Diagnostik.....	9
3.3.1	Lokalisation.....	9
3.3.2	Signalverhalten in MRT.....	11
3.3.3	MR-Bildgebungsmerkmale bei Immunsupprimierten Patienten	12
3.4	Therapie	14
3.5	Prognostische Faktoren des PCNSL.....	15
3.5.1	Auswirkung der Körperkonstitution auf die Prognose.....	16
3.6	Körperkonstitution: Sarkopenie und Fettgewebe.....	16
3.6.1	Sarkopenie	16
3.6.2	Sarkopenie in Patienten mit Lymphom.....	17
3.6.3	Menge an Fettgewebe und Prognose	18
3.6.4	Sarkopenie und Fettgewebeverteilung in CT: Einleitung zu unseren Studien. 18	
3.7	Ziel unserer Studien.....	19
4	Materialien und Methoden	20
4.1	Patientengruppen	20
4.2	CT-Untersuchungstechnik.....	20
4.3	Originalarbeit 1	21
4.3.1	Zielsetzung	21
4.3.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	21
4.3.3	Patienten und Setting.....	21
4.3.4	Statistische Analyse.....	22
4.4	Originalarbeit 2	22
4.4.1	Zielsetzung	22
4.4.2	Patienten und Setting.....	22
4.4.3	Messung der Körperzusammensetzung in CT	23
4.4.4	Statistische Analyse.....	23
4.5	Originalarbeit 3	24
4.5.1	Zielsetzung	24

4.5.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
4.5.3	Studiendesign	25
4.5.4	Messung der Körperzusammensetzung in CT	26
4.5.5	Statistische Analyse	27
5	Ergebnisse	28
5.1	SMI, OS und PFS (Originalarbeit 1)	28
5.2	Fettgewebeverteilung, OS und PFS (Originalarbeit 2)	31
5.3	Sarkopenie, DLT, ORR (Originalarbeit 3)	35
6	Diskussion	40
6.1	SMI, OS und PFS (Originalarbeit 1)	40
6.2	Fettgewebeverteilung, OS und PFS (Originalarbeit 2)	43
6.3	Sarkopenie, DLT, ORR (Originalarbeit 3)	45
7	Zusammenfassung	48
8	Literaturverzeichnis	49
9	Danksagungen	54
10	Publikationen	55
11	Ehrenerklärung	76
12	Darstellung des Bildungsweges	77

2 Abkürzungen

ADC (engl.)	<i>apparent diffusion coefficient</i>
AU	willkürliche Einheit
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CR	komplette Remission
CT	Computertomografie
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DLT	dosislimitierende Toxizität
DWI (engl.)	<i>diffusionsgewichtete Bildgebung</i>
FFM	fettfreie Masse
FM	Gesamtfettmasse
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HGG	<i>high-grade glioma</i>
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR (engl.)	<i>Hazard Ratio</i>
HU (engl.)	<i>Hounsfield unit</i>
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IMAT	intramuskuläres Fettgewebe
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
kV	Kilovolt
L	Lende
LDH	Laktatdehydrogenase
LSMM (engl.)	<i>low skeletal muscle mass</i>
LWK	Lendenwirbelkörper
MR(T)	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTT (engl.)	Mittlere Durchgangzeit
NAA	N-Acetylaspartat
OR (engl.)	<i>Odds Ratio</i>
ORR	objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PACS (engl.)	<i>picture archiving and communication system</i>
PCNSL	primäres ZNS-Lymphom
PD	progrediente Erkrankung
PFS	progressionsfreies Überleben
PMI	Psoas-Muskel-Index
R-CHOP	Immunochemotherapie-Schema
SAT	subkutanes Fettgewebe
SATI	subkutaner Fettgewebsindex
SD	stabile Erkrankung
SD	Standard Abweichung
SMA	Skelettmuskelfläche
SMG	Skelettmuskelgauge
SMI	Skelettmuskelindex
SMM	Muskelmasseindex
SWI	suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
TAT	totales Fettgewebe
TATI	totaler Fettgewebsindex

TMT	temporale Muskeldicke
TTP (engl.)	<i>time to peak</i>
VAT	viszerales Fettgewebe
VATI	viszeraler Fettgewebsindex
VSR	Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
ZNS	zentrales Nervensystem

3 Einführung

3.1 Definition

Das primäre Lymphom des Zentralnervensystems (PCNSL) ist eine seltene aggressive Form von Non-Hodgkin-Lymphomen, bei denen der Tumor das Gehirn, das Rückenmark oder die Augen betrifft (1). Man unterscheidet das primäre ZNS-Lymphom, welches zuerst im ZNS auftritt, von sekundären ZNS-Lymphomen, die als Absiedelung (Metastasen) von Lymphomen in anderen Körperregionen auftreten. Im Gegensatz zu anderen Lymphomen betrifft das PCNSL hauptsächlich das zentrale Nervensystem und breitet sich nicht auf andere Organe aus (2).

3.2 Prävalenz und Charakteristika von PCNSL

PCNSL machen etwa 4 % der diagnostizierten Hirntumore aus (1). Immunkompetente Patienten werden häufig im Alter zwischen 50 und 70 Jahren diagnostiziert, während immunbeeinträchtigte Patienten bereits in ihren 30ern und 40ern betroffen sind. Bei beiden Gruppen sind Frauen seltener betroffen als Männer, aber für das ZNS-Lymphom bei Patienten mit post-transplantationslymphoproliferativem ZNS-Lymphom gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose liegt bei ungefähr 65 Jahren (2).

Hohe Inzidenzraten zeigen sich bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei jenen, die mit HIV infiziert sind (3,4). Seit der AIDS-Epidemie in den 80er-Jahren hat die Inzidenz des ZNS-Lymphoms stark zugenommen, da es eine starke Assoziation zwischen dem PCNSL und der Immunsuppression gibt. Das Epstein-Barr-Virus korreliert stark mit dem ZNS-Lymphom in T-Zell-immundefizienten Zuständen, wie bei Patienten, die nach einer Organtransplantation immunsupprimierende Medikamente einnehmen. EBV wird auch mit 100 % der primären ZNS-Lymphome bei Patienten mit AIDS in Verbindung gebracht (5). Während die ZNS-Lymphome in der AIDS-Population aufgrund der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) weniger werden, steigt seine Häufigkeit in der älteren Bevölkerung (5,6).

Die meisten der PCNSL (über 90 %) sind diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), seltener Burkitt-Lymphome, niedriggradige Lymphome oder T-Zell-Lymphome (periphere T-Zell-Lymphome und anaplastische große T-Zell-Lymphome) (7). Der histogenetische Ursprung der PCNSL liegt wahrscheinlich in der Reifung der B-Zellen und ihrer Interaktion mit Antigenen in den Keimzentren sekundärer lymphoider Organe (7). Die genaue Ursache von PCNSL ist nicht bekannt, aber genetische Veränderungen und das Zusammenspiel von Antigenen, antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen scheinen eine Rolle zu spielen (7).

Typischerweise manifestiert sich PCNSL durch neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und Krampfanfälle. Bei Immunsupprimierten findet man oft das klinische Bild einer Enzephalopathie (2). Selten weisen die Patienten eine B-Symptomatik auf (2).

3.3 Diagnostik

Die Diagnose des PCNSL wird durch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und durch die Biopsie des Gehirngewebes gestellt. Vor allem die Bildgebung spielt eine große Rolle. Bei 20–25 % tritt ein multifokaler Befall auf. Zu den vorherrschenden anatomischen Lokalisationen gehören: supratentoriell, vor allem pariventrikulär im Frontallappen und Parietallappen (siehe beispielweise die Abbildung 1), Thalamus/Basalganglien, Corpus callosum und das Kleinhirn (2). Hilfreich bei der Diagnose, aber nicht pathognomonisch ist die schnelle und in manchen Fällen komplette Regredienz auf Steroide (8). Deswegen sollten die Steroide vor einer Biopsie vermieden werden (8).

3.3.1 Lokalisation

Typischerweise sind primäre ZNS-Lymphome supratentoriell (75–85 %) und erscheinen als Raumforderung/mehrere Raumforderungen (11–50 %), die normalerweise mit den subarachnoidalen/ependymalen Oberflächen in Kontakt stehen. Das Überqueren des Corpus callosum ist nicht selten zu sehen. Sowohl im CT als auch im MRT ist das Enhancement unabhängig der Region ausgeprägt und meist homogen. Selbst bei größeren Läsionen gibt es einen kleinen Masseneffekt für die Größe und ein begrenztes umgebendes vasogenes Ödem (9).

Low-grade-Tumore unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht von den häufigeren High-grade-primären ZNS-Lymphomen: tiefe Lokalisationen und eine Beteiligung der Wirbelsäule sind häufiger, die Kontrastmittelanreicherung fehlt und ist unregelmäßig oder nur gering. Eine disseminierte meningeale oder intraventrikuläre Erkrankung ist selten. Sie wird in ~5 % der Fälle bei der Vorstellung und normalerweise in hochgradigen Fällen gesehen (9,10).

Primäre intraokuläre Lymphome, ein Subtyp von PCNSLs, sind sehr selten und meistens eine sekundäre Absiedelung. Primäre durale Lymphome sind ebenso ein Subtyp von PCNSLs und sind auch sehr selten (11).

Abbildung 1

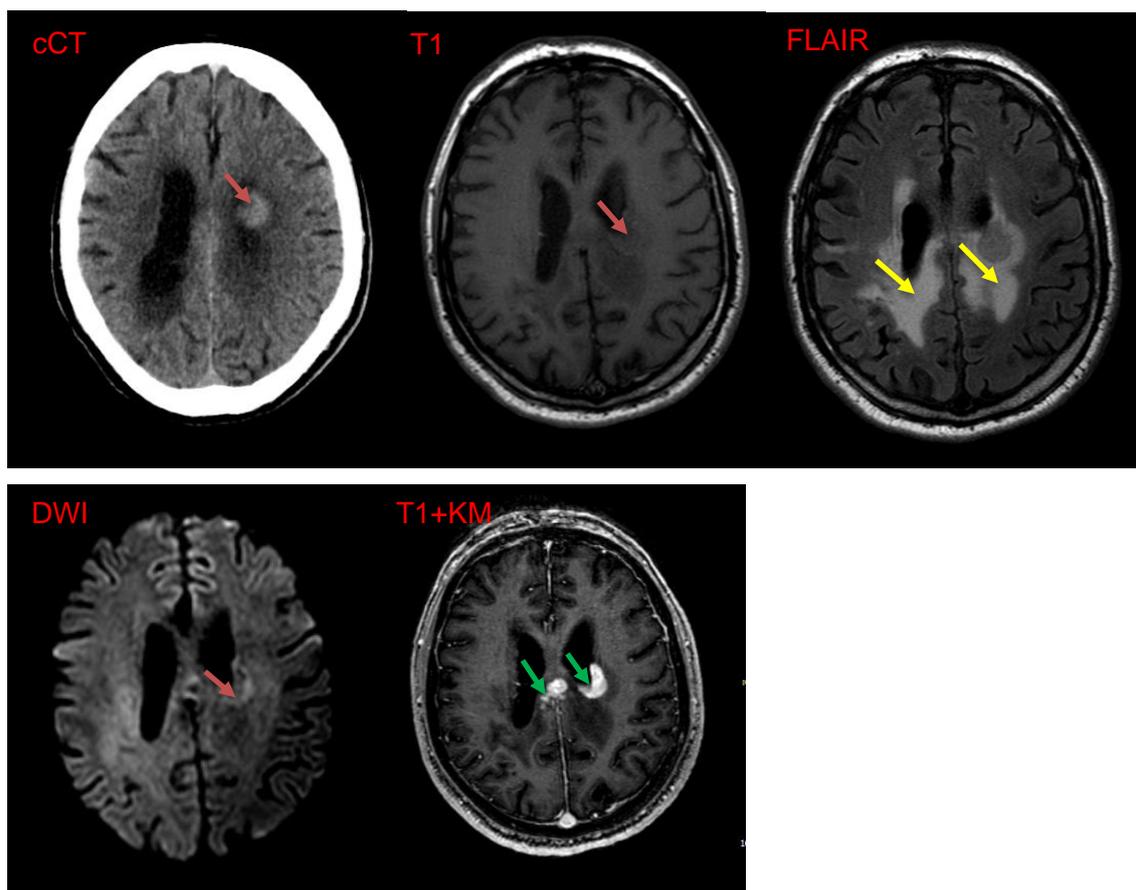


Abbildung 1, typisches Bild eines PCNSL von einem Patient unserer Datenbank: nCCT, T1, FLAIR, DWI, T1+KM. In cCT hyperdenser Herd links oberhalb des Balkens mit perifokaler Dichteminderung (Ödem). Im cMRT zeigen sich multiple, zum Teil konfluierende, stark und homogen KM-aufnehmende Läsionen im periventrikulären Marklager bds. sowie auch im Corpus callosum (siehe grüne Pfeile). Korrelierendes perifokales Ödem an diesen Stellen (gelbe Pfeile). Die Befunde sind gut mit einem PCNSL vereinbar.

3.3.2 Signalverhalten in MRT

Bei Verdacht auf PCNSL ist die MRT die Bildgebung der Wahl (11). In der MRT sind oft die PCNSL-Läsionen in der T1-Sequenz hypo- bis isointens im Vergleich zu dem umgebenden Hirnparenchym. In der T2-Sequenz sind die Läsionen iso- bis hyperintens, oft aber auch hypointens zu der grauen Substanz. Die meisten der Läsionen zeigen eine moderate bis sehr starke KM-Aufnahme, selten zeigen die Läsionen keine Signalsteigerung in der T1 nach KM-Gabe (12). Da die PCNSL-Läsionen zellreich sind, wird oft eine Diffusionseinschränkung in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) nachgewiesen. In der ADC-Mappe sind die Läsionen signalabgesunken. Immunkompetente Patienten zeigen normalerweise eine solitäre, homogen KM-aufnehmende Raumforderung, aber in ca. 20–40 % der Fälle sind multiple Läsionen nachgewiesen worden (Multifokalität). Eine periphere anuläre KM-Anreicherung ist bei Immunkompetenten eher selten. Ein lineares Enhancement entlang der perivaskulären Räume ist ein Verdacht auf PCNSL. Ein perifokales Ödem ist normalerweise zu sehen und es wird mittels einer Signalanhebung in der T2- oder FLAIR-Sequenz (T2 mit Liquorsignalunterdrückung) nachgewiesen. Einblutungen oder innere Verkalkungen, die mittels Suszeptibilitätsartefakten in der T2*-Sequenz oder in der SWI-Sequenz nachgewiesen werden können, sind selten. Die hochauflösende SWI ist viel empfindlicher als die konventionelle MR-Bildgebung und ermöglicht die Darstellung von kleinen Venen, Blutprodukten und Verkalkungen, die als Strukturen mit niedriger Signalintensität erscheinen (12).

Die dokumentierte Bedeutung der Revaskularisierung durch Angiogenese für das Tumorstadium hat zu einem wachsenden Interesse an der MRT-Perfusion (und CT-Perfusion) geführt (12). Durch die Perfusion kann die arterielle und kapilläre Gefäßversorgung dargestellt werden. Nach der Akquisition können die Perfusionsbilder automatisch oder halbautomatisch berechnet werden und dadurch farbliche Rekonstruktionen (CBF, CBV, MTT, TTP) erzeugt werden. Die PCNSL zeigen normalerweise einen niedrigen CBV, der durch eine massive KM-Verteilung im Interstitium auftritt (12).

Die MR-Spektroskopie ist eine ebenfalls nicht-invasive Methode zur Beobachtung von Stoffwechselvorgängen im Tumorgewebe. Es können damit Signale von chemischen Atomkernen im Körper erfasst werden. Am häufigsten werden dabei Protonen, die reichlich in Wasser vorkommen, verwendet. Bei PCNSL hat sich die Protonen-MR-Spektroskopie als nützlich erwiesen. Dabei werden erhöhte Lipidspitzen zusammen mit hohen Cholin-Kreatinin-Verhältnissen festgestellt (12).

Das Muster tritt häufig bei unbehandelten, nicht immungeschwächten Patienten auf und ist damit hilfreich für die Diagnose. Andererseits können primäre ZNS-Lymphome bei immungeschwächten Patienten (typischerweise HIV/AIDS oder nach Transplantation) heterogenere Tumore sein, die eine zentrale Non-Enhancement/Nekrose und Blutungen aufweisen (9).

3.3.3 MR-Bildgebungsmerkmale bei Immunsupprimierten Patienten

Obwohl die immundefizienzassoziierten ZNS-Lymphome im Allgemeinen denen des sporadischen primären ZNS-Lymphoms ähneln, zeigen die immundefizienzassoziierten Tumore deutlich häufiger die folgenden Merkmale:

- Multifokalität, das heißt die Darstellung von mehreren verschiedenen Läsionen gleichzeitig (siehe beispielweise die grünen und blauen Pfeile der Abbildung 2),
- ein heterogenes Signal, mit Hyper- und Hypodensitäten innerhalb der Läsion in der T2,
- perifokal stärkeres, vasogenes Ödem, gut als kräftigere Signalanhebung in der FLAIR zu sehen,
- periphere bzw. ringförmige Kontrastmittelanreicherung,
- zentral möglicherweise keine KM-Anreicherung aufgrund von inneren Gewebenekrosen (die Nekrosen nehmen kein KM auf) (9).

Abbildung 2

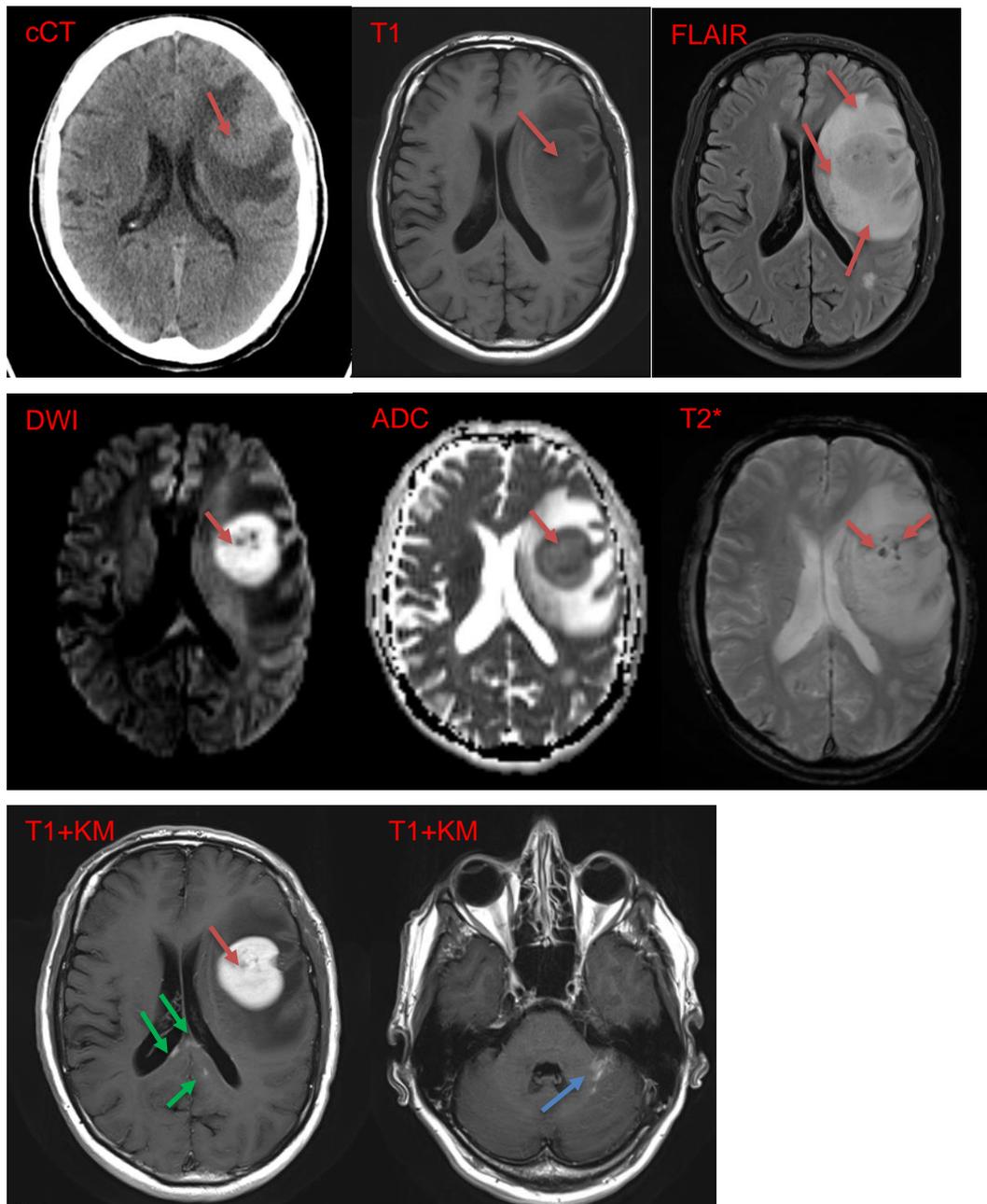


Abbildung 2, Patient aus unserer Datenbank mit erstmaligem epileptischem Anfall: nCCT, T1, FLAIR, DWI, ADC, T2*, T1+KM (2x). In CCT: Raumforderung links frontoparietal mit starkem perifokalem Ödem und Mittellinienverlagerung. In MRT: Links frontoparietal subkortikal Nachweis einer glatt begrenzten kugeligen ca. 3,5 x 3,6 x 3,8 cm großen Raumforderung mit stärkster Schrankenstörung. Die Raumforderung ist relativ homogen, zeigt jedoch zentral punktförmige angedeutete tubuläre Suszeptibilitätsartefakte (siehe rote Pfeile in der T2*), die in Zusammenschau mit der CT keinen Verkalkungen entsprechen, so dass hier flow voids bzw. Einblutungen erwogen werden müssen. Ein vermehrtes meningeales Enhancement ist nicht nachzuweisen. Auffällig ist eine ausgeprägte Diffusionsrestriktion des gesamten Prozesses (DWI, ADC). Deutliches perifokales Ödem (FLAIR-Signalanhebung, siehe hier rote Pfeile) mit Mittellinienverlagerung nach rechts. Darüber hinaus auffällig sind bandförmige geringe Kontrastmittelanreicherungen im Splenium vor allem subependymal (siehe grüne Pfeile) und auch leptomeningeal im Bereich der linken Kleinhirnhemisphäre rostral (siehe blaue Pfeile). Insgesamt ist der Befund gut vereinbar mit einem multifokalen PCNSL.

3.4 Therapie

Bei PCNSL bestehen viele therapeutische Möglichkeiten. Im Vordergrund stehen hirngängige Chemotherapeutika (z. B. Methotrexat) und die Strahlentherapie. Bei bestimmten Patienten ist die chirurgische Resektion im Vergleich zur einfachen Biopsie mit einer signifikant besseren OS und PFS verbunden (13). Hochdosiertes Methotrexat (HD-MTX) ist das wirksamste einzelne Medikament und ein Schlüsselbestandteil aller Kombinationsregime. Es sollte über mindestens 6 Zyklen in Kombination mit adäquater unterstützender Behandlung verabreicht werden (14).

HD-MTX-Monotherapie erreicht nur bei 30 % bis 40 % der Patienten komplette Remissionen und wird im Allgemeinen gut vertragen. Mögliche Nebenwirkungen sind Nierenversagen, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen, Lungenentzündung, Schleimhautentzündung und langfristig relevante Leukenzephalopathie, insbesondere bei älteren Patienten (14).

Kombinationschemotherapien mit anderen Medikamenten, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wie beispielsweise hochdosierte Cytarabin (HD-AraC), Thiotepa oder Ifosfamid, erhöhen die Gesamtansprechrates, gehen jedoch mit einer erhöhten Toxizität einher (14).

Die Zugabe von Rituximab, einem Antikörper gegen CD20, zur HD-MTX/AraC-Therapie verbesserte das Ansprechen auf die Behandlung. Die Verbesserung war jedoch nur signifikant, wenn Thiotepa ebenfalls hinzugefügt wurde (14).

Ganzhirnbestrahlung führt bei den meisten Patienten zu einer schnellen und meist vollständigen Remission, aber Rückfälle treten frühzeitig auf. Die mediane Überlebenszeit beträgt maximal nur 18 Monate. Mit einer kombinierten Chemoradiotherapie konnte die Tumorkontrolle signifikant verbessert werden, aber Neurotoxizität ist ein ernstes Problem, das zu kognitiven Beeinträchtigungen und anderen neurologischen Problemen führen kann (14).

Konsolidierende Ganzhirnbestrahlung hat in einer großen randomisierten Phase-III-Studie keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur HD-MTX-basierten Chemotherapie gezeigt und sollte daher nicht routinemäßig durchgeführt werden (14).

3.5 Prognostische Faktoren des PCNSL

Schlechte prognostische Faktoren für Patienten mit PCNSL sind ein Alter über 65 und ein reduzierter Allgemeinzustand (15). Darüber hinaus sind multifokale Läsionen und erhöhte Liquorproteinwerte unabhängige Prädiktoren für eine schlechte Prognose (15).

Eine aktuelle Studie von Gao et al. (16) konnte zeigen, dass eine hohe LDH ein unabhängiger ungünstiger Prognoseparameter bei PCNSL-Patienten ist (16). Tumorzellen ziehen die Glykolyse der oxidativen Phosphorylierung vor, selbst in Anwesenheit von Sauerstoff. Dieses Phänomen scheint für die Tumorentwicklung von entscheidender Bedeutung zu sein. Die Lactatdehydrogenase-A (LDH-A) ist ein Schlüsselenzym in diesem Prozess, das Pyruvat in Milchsäure umwandelt. Bei vielen Tumorarten ist die Serum-Lactatdehydrogenase ein indirekter Marker für Tumorphoxie, Neovaskularisierung, Metastasierung und eine schlechte Prognose. Darüber hinaus ist eine hohe LDH-Expression signifikant mit einem Mangel an Lymphozyteninfiltration an der invasiven Tumorgrenze, einer beeinträchtigten Immunantwort des Patienten und einer verstärkten Angiogenese assoziiert, was zu einer schlechteren Patientenprognose führt. Erhöhte LDH-Werte im Serum gelten ebenfalls als ungünstiger Prognosefaktor für hämatologische Tumore (16).

Die Expression von BCL-6 ist auch mit einem schlechten OS assoziiert. Patienten mit Lymphopenie haben ebenfalls eine schlechte 5-Jahres-Überlebensrate (22,3 % vs. 58,5 %) (17).

Zwei Scoring-Systeme erfassen die Faktoren, die eine negative Prognose vorhersagen können. Die International Extra-nodal Lymphoma Study Group (IELSG) hat einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score von über 1, ein Alter von über 60 Jahren, erhöhte Serum-LDH-Werte, erhöhte Liquorproteine und tiefe kortikale Läsionen als prognostische Variablen für ein schlechtes OS identifiziert (17). Der prognostische Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) beinhaltet nur das Alter und den Karnofsky Performance Status (KPS) (2). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei fast 40 %, die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate für PCNSL beträgt Berichten zufolge 30 % und 20 % (2). Patienten unter 50 Jahren haben eine mediane Überlebenszeit von etwa 9 Jahren. Patienten, die 50 Jahre oder älter sind und einen KPS von über 70 haben, haben ein medianes Überleben von etwa 3 Jahren. Patienten, die 50 Jahre oder älter sind und einen KPS von weniger als 70 haben, haben ein medianes Überleben von etwa 1 Jahr (17).

3.5.1 Auswirkung der Körperkonstitution auf die Prognose

Verschiedene Studien haben eine Verbindung zwischen der Körperkonstitution und der Prognose bei Tumorpatienten untersucht. Die Sarkopenie bei Tumorpatienten wurde mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf Überleben, Ansprechen auf die Behandlung und Komplikationen in Verbindung gebracht (18). Patienten mit Sarkopenie haben oft eine höhere Rate an Nebenwirkungen der Behandlung, eine geringere Verträglichkeit von Chemotherapie und eine erhöhte Mortalitätsrate. Sarkopenie kann außerdem die Lebensqualität von Tumorpatienten erheblich beeinträchtigen, indem sie zu einer Verringerung der Muskelkraft, der Mobilität und der Fähigkeit zur Durchführung täglicher Aktivitäten führt (18). Rezente Studien haben gezeigt, wie die Menge und Verteilung des Fettgewebes die Prognose vorhersagen können. Insbesondere wurde bei hämatologischen Erkrankungen sowie bei soliden Tumoren eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben gefunden (19–22).

3.6 Körperkonstitution: Sarkopenie und Fettgewebe

3.6.1 Sarkopenie

Der Begriff Sarkopenie bezieht sich auf den Beginn eines Verlustes an Menge und Funktion der Muskelmasse. Die Gründe, die diese Pathologie hervorrufen, sind vielfältig. Sarkopenie kann bei Personen mit sitzender Lebensweise oder nach längerer körperlicher Inaktivität auftreten (23). In fortgeschrittenem Alter kommt es zu Störungen des Gleichgewichts zwischen anabolen und katabolen Prozessen in der Skelettmuskulatur, was zu Muskelschwund führt (24). Was die mit dem Alter verbundene Sarkopenie bei Männern betrifft, hängt diese mit der Abnahme der Testosteronproduktion zusammen, die anabole Wirkungen hat, insbesondere auf den Proteinstoffwechsel (25). Einer aktuellen Studienlage zufolge ist die Sarkopenie keine zwangsläufige Altersfolge, sondern tritt bedingt durch zunehmenden oxidativen Stress im Laufe der Zeit unter Bildung freier Radikale auf (23).

Die Sarkopenie sollte mit der Kachexie nicht verwechselt werden. Die Kachexie ist als ein multifaktorielles Syndrom definiert, das durch einen starken Verlust von Körpergewicht, Körperfett und Muskelmasse aufgrund einer Grunderkrankung, beispielsweise einer Tumorerkrankung, gekennzeichnet ist. Typischerweise geht sie mit einem erhöhten Katabolismus einher, der durch bloße Nahrungsaufnahme nicht rückgängig gemacht werden kann (26).

3.6.2 Sarkopenie in Patienten mit Lymphom

Sarkopenie ist bekannt dafür, mit einem erhöhten Risiko für Chemotherapie-Toxizität und einer schlechten Prognose bei Patienten mit Tumorerkrankungen zusammenzuhängen (27). Beispielweise hat die Studie von Go et al. (27) gezeigt, dass in Patienten mit DLBCL unter R-CHOP (Behandlung mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) die Sarkopenie mit einer erhöhten, mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Mortalität (21,7 % gegenüber 5,0 %) und einem frühzeitigen Abbruch der Behandlung (32,6 % gegenüber 14,9 %) verbunden ist. Die 5-Jahre-PFS betrug 35,3 % in der sarkopenischen Gruppe und 65,8 % in der nicht-sarkopenischen Gruppe ($p < 0,001$). Die 5-Jahre-Überlebensrate (OS) betrug 37,3 % in der sarkopenischen Gruppe und 68,1 % in der nicht-sarkopenischen Gruppe ($p < 0,001$) (27). Zusammenfassend kann man anhand der Studienergebnisse behaupten, dass die Sarkopenie in Verbindung mit einer Unverträglichkeit gegenüber der oben erläuterten Behandlung sowie einer schlechten Prognose steht (27).

Auch die Studie von Lanic et al. (28) untersuchte die Korrelation zwischen Sarkopenie und der Prognose bei älteren Patienten mit DLBCL unter R-CHOP. In dieser Studie wurde die Sarkopenie auch mittels CT bestimmt, mit einer Messung in Höhe von LWK-3. Hier hat sich auch gezeigt, dass die Sarkopenie bei älteren Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, die mit Immunochemotherapie behandelt werden, ein unabhängiger prognostischer Faktor ist (28). In der Studie von Furtner et al. (29) war eine niedrige temporale Muskeldicke (TMT), gemessen mit T1w-Magnetresonanztomographie (MRT), mit einem kürzeren OS verbunden (30). In einer anderen Kohorte von Leone et al. (31) sagten beide Werte, sowohl ein niedriger TMT als auch ein niedriger SMI, reduzierte PFS und OS vorher (31).

In einer großen Metaanalyse von Surov et al. (32) wurde ebenso die Verbindung zwischen Sarkopenie und OS bei malignen hämatologischen Erkrankungen untersucht. Die Studie hat insgesamt 1.578 Patienten von 7 Studien zusammengeführt, die verschiedene Tumorentitäten hatten (DLBCL, akute Leukämie oder myelodisplastisches Syndrom, multiples Myelom). Dadurch wurde gezeigt, dass die Sarkopenie bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL), die eine Chemotherapie erhalten haben, ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (OS) ist (32).

3.6.3 Menge an Fettgewebe und Prognose

Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine geringe Menge an Fettgewebe, die mit Hilfe der Computertomographie (CT) gemessen wird, eine schlechte Prognose bei Patienten mit soliden Tumoren vorhersagt (19). Es wurde auch gezeigt, dass eine geringe Menge an Fettgewebe mit einer schlechteren Prognose bei anderen malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphomen, verbunden ist (20). Die Ergebnisse der Studie von Takeoka et al. (19) deuten darauf hin, dass eine geringe Menge an subkutanem Fettgewebe ein schlechtes OS bei Patienten mit multiplem Myelom vorhersagt (19). Die Studie von Jung et al. (20) zeigte, dass eine geringe Menge an subkutanem und viszeralem Fettgewebe einen signifikant negativen Einfluss auf die OS von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie hat (20). Es konnte dokumentiert werden, dass auch bei Patienten mit soliden Tumoren eine geringe Menge an Fettgewebe eine schlechtere Prognose vorhersagt (21,22). Zum Beispiel zeigte die Studie von Choi et al. (21), dass eine geringe Menge an Fettgewebe mit einer geringeren 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Frühstadium assoziiert war (21). Auch in der Studie von Karaçelik et al. (22) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom mit wenig subkutanem Fettgewebe eine schlechtere Überlebensrate haben (22).

3.6.4 Sarkopenie und Fettgewebeverteilung in CT: Einleitung zu unseren Studien

Im Gegensatz zu anderen Tools zur Messung von Sarkopenie, wird die LSMM (low skeletal muscle mass) und die Menge an Fettgewebe mit der routinemäßigen Bildgebung bewertet. Zu den häufig angewandten Methoden gehören die Detektion des Skelettmuskelindex (SMI), des Psoas-Muskel-Index (PMI), der Fläche des subkutanen und viszeralen Fettgewebes (SAT und VAT). Außerdem ist die Muskeldichte im CT (CT-Scans zeigen auch den Lipidgehalt der Muskeln an) ein Hinweis auf die Muskelqualität (33). Das Skelettmuskelgauge (SMG) integriert sowohl den Muskelindex als auch die Muskeldichte und kann die Prognose bei Tumorpatienten beeinflussen (34,35). Ebenfalls können, wie schon vorher erläutert, die Werte des Fettgewebes ein Einfluss auf die Prognose bei Tumorpatienten haben (21,22).

3.7 Ziel unserer Studien

Die Rolle des Muskel- und Fettgewebes in hämatologischen Neoplasien wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht, insbesondere bleibt die prognostische Relevanz der Körperkonstitution bei PCNSL unbekannt. Das Ziel unserer Studien war es, die Rolle der geringen Skelettmuskelmasse (LSMM) und der Fettgewebeverteilung für die Prognose des OS, des PFS, der dosislimitierenden Toxizität (DLT) und das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit PCNSL zu analysieren.

4 Materialien und Methoden

4.1 Patientengruppen

Es wurden in unserer Datenbank im Zeitraum zwischen 2012 und 2020 im Rahmen der drei Studien jeweils 72 Patienten in der Originalarbeit 1, 74 in der Originalarbeit 2, 61 in der Originalarbeit 3 unterschiedlichen Alters und Geschlechts mit ausreichenden klinischen und bildgebenden Daten identifiziert. Die Beurteilung der Körperzusammensetzung, einschließlich LSMM sowie viszeraler und subkutaner Fettbereiche, wurde an einem axialen Schnitt auf L3-Höhe durchgeführt, der aus Staging-Computertomographiebildern (CT) abgeleitet wurde.

4.2 CT-Untersuchungstechnik

Alle CT-Scans wurden mit klinischen Mehrschicht-CT-Scannern verschiedener Hersteller (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare oder Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems) durchgeführt. Die analysierten CT-Bilder wurden vor jeder Form von Behandlung bei der CT-Stadieneinteilung zu Beginn erhalten. Das CT-Protokoll war wie folgt: Schichtdicke 1 mm mit 5-mm-Rekonstruktionen, Röhrenspannung 120 kV, automatische Röhrenstrommodulation, Pitch-Faktor 1,2, Kollimation 0,6 mm. In allen Fällen wurde ein Kontrastmittel verabreicht, und der CT-Scan wurde in der portalvenösen Phase 40 Sekunden nach intravenöser Injektion aufgenommen.

Alle Bilder wurden von zwei Radiologen im Konsens beurteilt, die über den klinischen Verlauf der Patienten nicht informiert waren. Die Messungen wurden auf axialen Bildern im Weichgewebisfenster (Fenster von 45 bis 250 HU) auf einer dedizierten Workstation (Infinitt PACS, Version 3.0, Infinitt Healthcare) durchgeführt.

4.3 Originalarbeit 1

4.3.1 Zielsetzung

Die vorliegende Studie, die vom Ethikausschuss der Universität Magdeburg geprüft und genehmigt wurde (Ethik-Genehmigung Nr. 145/21), untersuchte retrospektiv insgesamt 72 Patienten mit PCNSL in Deutschland von 2013 bis 2019. Sie zielte darauf ab, zu bewerten, ob Baseline Körperzusammensetzungsparameter, wie SMI, Muskeldichte und Muskelgauge (gemessen am dritten Lendenwirbel in axialen CT-Bilder), mit OS und PFS bei Patienten assoziiert waren, bei denen PCNSL diagnostiziert wurde.

4.3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Patienten mit Staging-CTs vor der Behandlung, die die L3-Region enthielten, wurden zur Analyse überprüft. Die Einschlusskriterien waren wie folgt: Histologisch nachgewiesene Diagnose von PCNSL (36), verfügbare-r CT-Scan(s), einschließlich des Psoas-Muskels auf L3-Ebene vor der Behandlung und verfügbare klinische Daten zu PFS und OS. Die Ausschlusskriterien waren wie folgt: fehlende CT-Bilder vor der Behandlung, starke Bewegungsartefakte in CT-Scans und fehlende klinische Daten. Patientenmerkmale wie Alter, Größe und Gewicht wurden aus den krankenhausinternen Akten erhoben. Die Patienten waren in Nachsorge über mindestens zwei Jahre oder bis zum Tod. Dadurch wurden insgesamt nur 72 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen.

4.3.3 Patienten und Setting

Insgesamt 37 Patienten waren männlich und 35 weiblich. Der Median des Alters betrug 68 Jahre (Bereich 23–81 Jahre) und das mediane OS war 10 Monate (Bereich 1–181 Monate). Insbesondere 37 Patienten (51,4 %) haben sich mit Sarkopenie vorgestellt. Alle Patienten wurden mit High Dosis-Methotrexat (MTX; 8 g/m) behandelt. Bei 7 Patienten wurde zusätzlich Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. OS wurde definiert als Überleben innerhalb des Beobachtungszeitraums und PFS wurde definiert als der Zeitrahmen, bis ein PCNSL-Wachstum auftrat, bestimmt mittels MRT.

Staging-CT-Scans vor Beginn der Therapie wurden verwendet. Die mittlere Muskeldichte wurde mit ImageJ Software berechnet. Der SMI wurde berechnet, indem der SMA durch die Körpergröße des Patienten im Quadrat dividiert wurde. Sarkopenie wurde als $SMI < 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer definiert und $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen(37). Der SMG wurde berechnet durch Multiplikation des Muskelindex und der mittleren Muskeldichte, wie zuvor berichtet (30). SMG-Einheiten sind cm^2 mal HE/m^2 , aber sie sind der Einfachheit halber als willkürliche Einheiten (AU) angegeben.

4.3.4 Statistische Analyse

SPSS (Version 25; IBM Corp.) wurde verwendet für die statistische Analysen. Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsabstand (IQR) wurden für kontinuierliche Variablen berechnet. Der Einfluss von LSMM auf das OS wurde anhand von Log-Rank-Tests und Cox-Proportional-Hazards-Regressionen bewertet. Odds Ratio werden zusammen mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt (KI). Die multivariate Regressionsanalyse wurde an Alter und Geschlecht angepasst. Als Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied wurde $p < 0,05$ betrachtet.

4.4 Originalarbeit 2

4.4.1 Zielsetzung

In unserer zweiten Studie, die ebenfalls von der institutionellen Ethikkommission genehmigt wurde, wurde die Fettgewebeverteilung bewertet. Ziel der Studie war es, die prognostische Relevanz von subkutanem und viszeralem Fettgewebe (SAT und VAT) bei Patienten mit primärem Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL) abzuklären.

4.4.2 Patienten und Setting

Alle Patienten mit PCNSL wurden retrospektiv in unserem Universitätskrankenhaus untersucht. Insgesamt wurden 74 Patienten (36 weibliche Patienten, 46,7%) mit einem Durchschnittsalter von $64,2 \pm 12,8$ Jahren (Spannweite = 23–81 Jahre) in der Datenbank mit ausreichenden klinischen und bildgebenden Daten identifiziert. Alle PCNSLs wurden vor der Gabe von Steroiden durch stereotaktische Biopsie histopathologisch bestätigt.

Wie in der ersten Studie wurden auch innerhalb dieser retrospektiven Studie für die klinischen Parameter die folgenden Daten aus den Patientenakten abgerufen: OS wurde als das Überleben innerhalb des Beobachtungszeitraums definiert. PFS wurde als der Zeitraum bis zum Wachstum des PCNSL, durch Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt, definiert.

Typischerweise umfassten Behandlungsregime eine systemische Therapie für Patienten, die für eine hohe Dosis Chemotherapie geeignet waren oder diese vertrugen, während für nicht geeignete Patienten eine 24–36 Gy Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit einer Boost-Bestrahlung des sichtbaren Tumors bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy empfohlen wurde. Die erste Empfehlung ist eine Hochdosis-Methotrexat (MTX) von 8 g/m² mit Rituximab (R) und Temozolomid oder eine reduzierte Dosis von 3,5 g/m² MTX mit R, Vincristin und Procarbazin (R-MVP) sowie WBRT (38,39).

4.4.3 Messung der Körperzusammensetzung in CT

Die Bildaufnahme erfolgte vor Beginn der Therapie. Das subkutane, viszerale und intramuskuläre Fettgewebe (SAT, VAT, IMAT) wurde halbautomatisch mit der frei verfügbaren Software ImageJ 1,48v (National Institutes of Health Image-Programm) gemessen. Auch die Dichte von SAT, VAT und IMAT wurde geschätzt. Schließlich wurde das Verhältnis VAT/SAT (VSR) berechnet. Eine axiale Schicht auf der Mitte des dritten Lendenwirbels (L3) wurde verwendet, da dies in der Literatur üblich ist (37,40,41). Die Fettfläche wurde halbautomatisch unter Verwendung der HU-Schwellenwerte von -190 und -30 HU gemessen, wie es in ähnlichen Studien vorgeschlagen wurde(37,40,41).

Der vorgeschlagene Schwellenwert von 100 cm² wurde als Grenzwert zur Bestimmung von viszeraler Fettleibigkeit verwendet, so wie in früheren Studien (37,40). Hohes SAT wurde als 100 cm² definiert und hohe VSR als 1,1.

4.4.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und Erstellung der Grafiken wurde mit SPSS durchgeführt (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 22.5.0: IBM, New Armonk, NY, USA). Die gesammelten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik (absolute und relative Häufigkeiten) ausgewertet. Gruppenunterschiede wurden mit den Mann-Whitney- und Fisher-Exact-Tests berechnet,

wenn geeignet. Kaplan-Meier-Kurven wurden für die Überlebensanalyse verwendet. In allen Fällen wurden p-Werte < 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

4.5 Originalarbeit 3

4.5.1 Zielsetzung

Das Ziel der dritten Studie war es, die Rolle der geringen Skelettmuskelmasse (LSMM) und der Fettgewebeverteilung für die Prognose der dosislimitierenden Toxizität (DLT) und das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit PCNSL zu analysieren.

4.5.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden insgesamt in der Datenbank zwischen 2012 und 2020 61 Patienten identifiziert (29 weibliche Patienten, 47,5%) mit einem durchschnittlichen Alter von $63,8 \pm 12,2$ Jahren, im Bereich von 23 bis 81 Jahren, die über ausreichende klinische und bildgebende Daten verfügten. In jedem Fall wurde die Diagnose des PCNSL durch histopathologische Untersuchung nach stereotaktischer Biopsie vor Beginn der Steroidbehandlung bestätigt. Die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren wie folgt:

- Kontrastmittel-verstärkte Staging-CT bei Erstdiagnose
- histopathologische Diagnose
- Erstlinien-Standardbehandlung mit Radiochemotherapie

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- keine verfügbare Staging-CTs oder keine Kontrastmittel-verstärkte CT
- sekundäre Beteiligung des Zentralnervensystems durch Lymphom
- Behandlung in der zweiten oder dritten Linie

4.5.3 Studiendesign

Alle Patienten wurden zu Beginn im Rahmen der klinischen Routine mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns untersucht. Die Response wurde anhand wiederholter MRT-Untersuchungen des Gehirns bewertet, die innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Induktionstherapie begannen und danach monatlich für 4–6 Monate fortgesetzt wurden, wenn möglich. Anschließend erfolgten alle 3 Monate eine MRT-Bildgebung des Zentralnervensystems (ZNS) im ersten Jahr und bei stabilen Befunden in der Bildgebung wurde eine klinische Nachsorge durchgeführt. Während der Steroidtherapie wurden keine MRTs durchgeführt. Messbare Läsionen mussten mindestens 2 cm im Durchmesser sein. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde als komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und progrediente Erkrankung (PD) definiert. Eine komplette Remission (CR) wurde als vollständige Rückbildung der Kontrastmittelaufnahme im MRT definiert. Eine partielle Remission (PR) wurde als 50%ige Abnahme des Durchmessers der kontrastverstärkenden Tumore definiert. Eine progrediente Erkrankung (PD) wurde als 25%ige Zunahme der kontrastverstärkenden Läsionen und das Auftreten einer neuen ZNS- oder Nicht-ZNS-Erkrankungsstelle definiert. Alle anderen Situationen wurden als stabile Erkrankung (SD) charakterisiert. Ein objektives Ansprechen wurde als CR oder PR definiert.(42)

Die konventionelle Therapie für PCNSL ist in eine Induktions- und Konsolidierungsphase unterteilt. Im Jahr 2020 empfehlen die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network eine systemische Therapie für Patienten, die für eine hochdosierte Chemotherapie geeignet sind oder diese vertragen können. Für nicht geeignete Patienten wird eine Ganzhirnbestrahlung (24–36 Gy) mit einer Aufdosis auf die sichtbaren Tumorbereiche für insgesamt 45 Gy empfohlen. Die erste Empfehlung besteht aus einer hochdosierten Methotrexat-Behandlung mit 8 g/m² in Kombination mit Rituximab und Temozolomid oder einer reduzierten Dosis von 3,5 g/m² Methotrexat mit Rituximab, Vincristin und Procarbazin sowie Ganzhirnbestrahlung (WBRT) (38,43,44).

DLT wurde definiert als jegliche behandlungsbedingte schwere Lebertoxizität (Grad 3 oder 4), d.h. erhöhte Aminotransferase-Werte um das 5,1- oder 10-fache des normalen Referenzwerts, oder jegliche hämatologische Toxizität von Grad ≥ 4 (Neutrophile $< 500/\text{mm}^3$, Hämoglobin $< 5 \text{ g/dL}$, Thrombozyten $< 25 \times 10^9/\text{l}$) während des ersten Behandlungszyklus gemäß den Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (45). Die DLT wurde nach 3 Monaten-posttherapeutischer Nachsorge bewertet.

4.5.4 Messung der Körperzusammensetzung in CT

Die Parameter der Körperzusammensetzung wurden mit der frei verfügbaren Software ImageJ 1.48v (National Institutes of Health Image Program) halbautomatisch gemessen. Eine axiale Scheibe auf der Mitte des dritten Lendenwirbels (L3) wurde gemäß den vorherigen Beschreibungen verwendet (41,46). Die Skelettmuskelfläche (SMA) wurde mit den Schwellenwerten von -29 und 150 HU berechnet (41). Die SMA wurde durch das Körpergrößenquadrat geteilt, um den Skelettmuskelindex (SMI) zu berechnen. Zur Definition von Sarkopenie wurde der SMI-Schwellenwert verwendet, der von Prado et al. vorgeschlagen wurde: 52,4 cm²/m² für männliche und 38,5 cm²/m² für weibliche Patienten (37).

Die Fettareale wurden unter Verwendung der HU-Schwellenwerte von -190 und -30 HU gemessen (41). Das viszerale Bauchfett (VAT) wurde als intraabdominales Fett gemessen und das subkutane Bauchfett (SAT) als die Fettfläche, die subkutan gelegen ist. Das Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fett (VSR) wurde als das Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fett berechnet.

Der vorgeschlagene Schwellenwert von 100 cm² wurde als Grenzwert verwendet, um viszerale und/oder subkutane Adipositas zu bestimmen (47). Eine hohe VSR wurde als 1,1 definiert. Die Abbildungen a und b (Abbildung 3) zeigen zu Veranschaulichungszwecken zwei repräsentative Patienten.

Abbildung 3

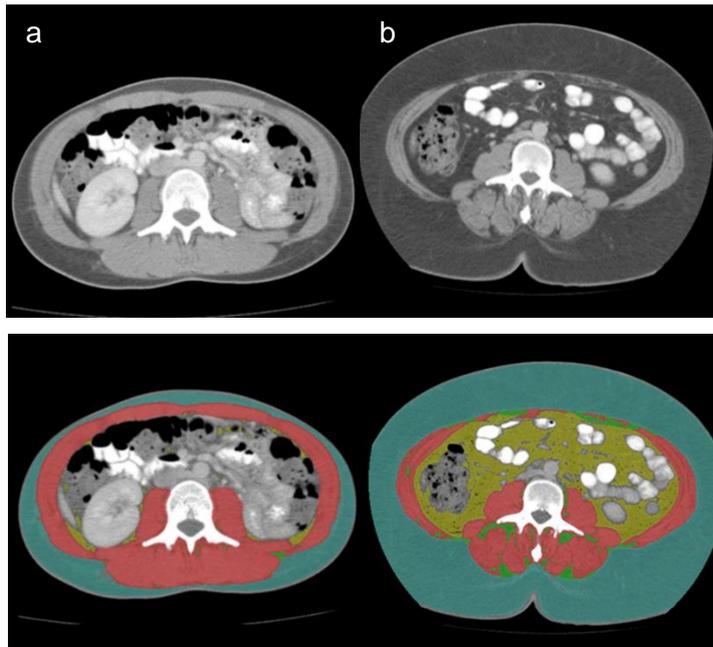


Abbildung 3, repräsentative Fälle der Patientenstichprobe. rot: Skelettmuskelbereich; blau: subkutanes Fettgewebe; gelb: viszerales Fettgewebe; grün: intramuskuläres Fettgewebe. a) Fall mit großem Skelettmuskelbereich und normalen Fettgeweberegionen; b) Fall mit großem viszeralem und subkutanem Fettbereich und kleinem Skelettmuskelbereich

4.5.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und Erstellung der Grafiken wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0: IBM Corporation) durchgeführt. Die gesammelten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik (Mittelwerte, absolute und relative Häufigkeiten) ausgewertet. Gruppenunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Fisher-Exakt-Test berechnet, wenn angebracht. Uni- und multivariate Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken. In allen Fällen wurden p-Werte explorativ interpretiert.

5 Ergebnisse

5.1 SMI, OS und PFS (Originalarbeit 1)

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten, dass das mediane OS bei der sarkopenischen Gruppe 7 Monate und bei der nicht-sarkopenischen Gruppe 32 Monate betrug (Tabelle 1, Abbildung 4). Der mediane SMI betrug $45,39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (SD, $7,54 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) für Überlebende und $46,46 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (SD, $9,91 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) für Nicht-Überlebende.

Tabelle 1

Parameter	Niedriger SMI	Normaler SMI	p-Wert
PFS (Monate)	2,5	10	0,18
OS (Monate)	7	32	0,15

Tabelle 1, PSF und OS für sarkopenische und nicht-sarkopenische Patienten. PFS progressionfreies Überleben, OS Gesamtüberleben, SMI Skelett-Muskel-Index

Abbildung 4

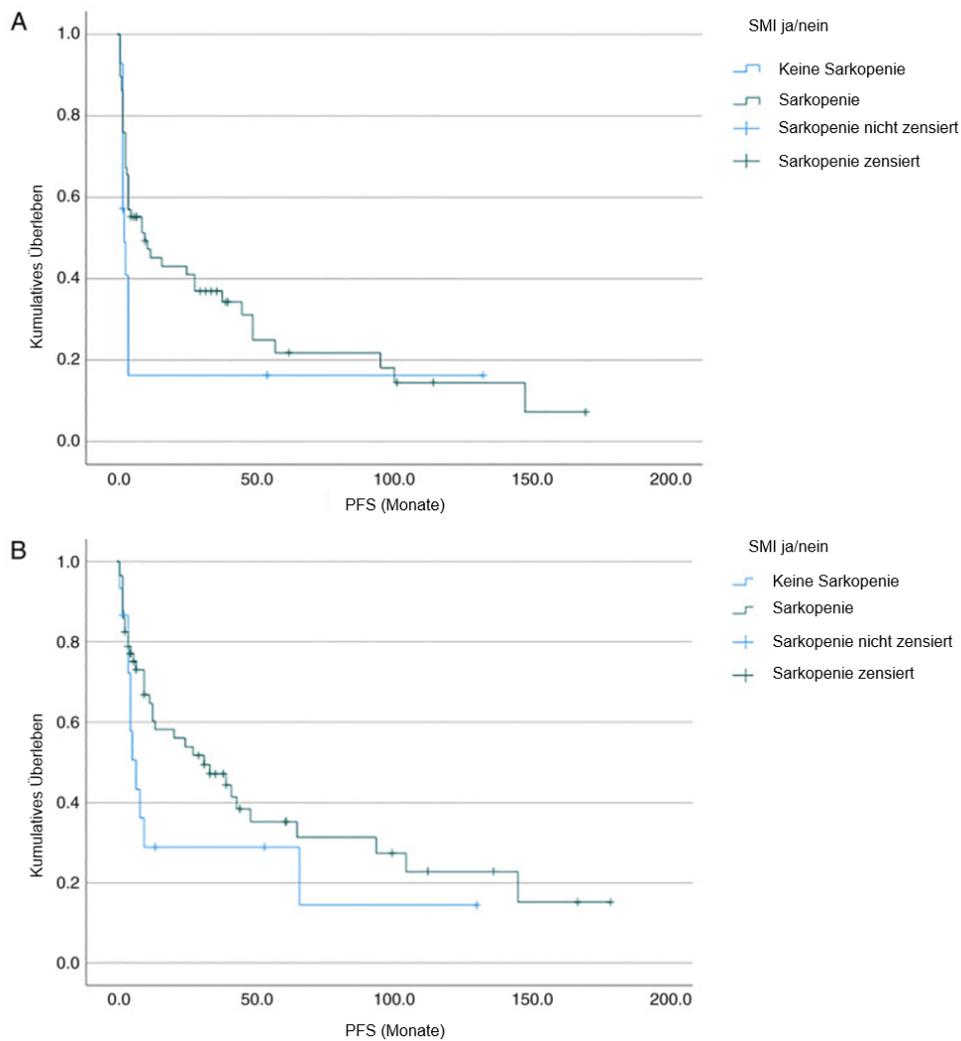


Abbildung 4, Kaplan-Meier-Kurven für PFS (A) und kumulatives Überleben (B) in Patienten mit und ohne Sarkopenie. Es ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0,18$ und $p=0,15$). PFS progressionfreies Überleben, SMI Skelett-Muskel-Index

Es gab keinen signifikanten Einfluss der Sarkopenie auf die Werte für Überlebende und Nichtüberlebende (Tabelle 2).

Tabelle 2

OS			
Werte	Überlebende, M ± SD	Nicht-Überlebende, M ± SD	p-Wert
SMA (cm ²)	133,67±31,00	137,21±33,66	0,69
SMI (cm ² /m ²)	45,21±6,35	46,62±9,64	0,48
Muskeldichte (HU)	33,20±8,65	31.61±10.05	0,54
Muskelgauge (AU)	1.514,97±511,02	1.496,56±598,91	0,91
PFS			
Werte	Überlebende, M ± SD	Nicht-Überlebende, M ± SD	p-Wert
SMA (cm ²)	133,08±26,64	135,03±34,87	0,79
SMI (cm ² /m ²)	45,39±7,54	46,46±9,91	0,60
Muskeldichte (HU)	33,01±10,92	31,23±9,15	0,46
Muskelgauge (AU)	1.535,99±611,31	1.471,13±565,11	0,65

Tabelle 2, Körperzusammensetzungsparameter bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden. M Mittelwert, OS Gesamtüberleben, PFS progressionfreies Überleben, SD Standardabweichung, SMA Skelett-Muskel-Areal, SMI Skelett-Muskel-Index

Es gab auch keinen großen Unterschied im Überleben unter Verwendung des Log-Rank-Tests ($p = 0,15$), und in der univariaten Analyse wurde kein Einfluss der Sarkopenie nachgewiesen (HR 0,61; 95 % KI: 0,31–1,21; $p = 0,16$). Es gab weder einen Einfluss von SMA (HR 0,999; 95 % KI: 0,99–1,01; $p = 0,89$) noch von SMG (HR 1,00; 95 % KI: 0,999–1,00; $p = 0,07$). Die univariate Analyse der Muskeldichte zeigte zwar einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR 0,97; 95 % KI: 0,94–0,997; $p = 0,03$). Nach Anpassung an Alter und Geschlecht zeigte sich in der multivariaten Analyse jedoch kein Effekt auf das Gesamtüberleben (HR 0,98; 95 % KI: 0,94–1,02; $p = 0,23$). Darüber hinaus gab es keine signifikante Wirkung von SMI auf das OS.

Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten auch, dass das mediane PFS für die Gruppe mit niedrigem SMI 2,5 Monate und für die Gruppe mit normalem SMI 10 Monate betrug. Es gab weder signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden noch es gab signifikante Unterschied im PFS zwischen den sarkopenischen und nicht-sarkopenischen Gruppen, nachgewiesen durch einen Log-Rank-Test ($p = 0,18$).

In der ersten Studie wurde auch gezeigt, dass die Sarkopenie keine signifikante Wirkung auf das PFS ausübte, was anhand der univariaten Analyse nachgewiesen wurde (HR 0,65; 95 % KI: 0,33–1,27; p = 0,20). Bemerkenswerterweise gab es keine signifikante Wirkung von SMI auf das PFS (Tabelle 3).

Tabelle 3

Parameter	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	KI 95%	p-Wert	HR	KI 95%	p-Wert
Niedriger vs. höher SMI	0,61	(0,31-1,21)	0,16			
SMA	0,999	(0,99-1,01)	0,89			
SMI	0,997	(0,96-1,03)	0,85			
Muskeldichte	0,97	(0,94-0,997)	0,03	0,98	(0,94,-1,02)	0,23
Muskelgauge	1,00	(0,999-1,00)	0,07			

Tabelle 3, die Ergebnisse der Regressionsanalyse für PFS (progressionfreies Überleben) und OS (Gesamtüberleben). HR Hazard Ratio, KI Konfidenzintervall, SMA Skelett-Muskel-Areal, SMI Skelett-Muskel-Index

5.2 Fettgewebeverteilung, OS und PFS (Originalarbeit 2)

In der zweiten Studie wurde gesehen, dass während des Beobachtungszeitraums insgesamt 47 Patienten (63,5 %) verstarben. In der Gesamtstichprobe betrug die durchschnittliche Überlebenszeit (Overall Survival, OS) $33,8 \pm 45,4$ Monate und die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit (Progression-Free Survival, PFS) betrug $26,6 \pm 42,7$ Monate. Hier eine zusammenfassende Tabelle (Tabelle 4):

Tabelle 4

Werte	Überlebende	Nicht Überlebende	p-Wert
VAT (cm ²)	178,29±104,84	155,87±97,14	0,36
SAT (cm ²)	189,98±119,51	210,51±95,13	0,43
TAT (cm ²)	385,59±185,89	381,43±158,49	0,92
IMAT (cm ²)	17,32±11,99	15,41±9,00	0,49
VSR (einheitenlos)	1,12±0,79	0,84±0,64	0,11
VATI (cm ² /m ²)	59,48±32,29	53,43±32,31	0,45
SATI (cm ² /m ²)	65,54±41,63	74,34±36,31	0,35
TATI (cm ² /m ²)	130,92±61,37	133,22±57,30	0,87
IMAT (Dichte, HU)	61,64±5,27	61,10±4,96	0,67
VAT (Dichte, HU)	-94,44±8,01	94,59±8,28	0,94

Tabelle 4, Fettparameter bei Überlebenden und Nicht Überlebende. HU Hounsfield Units, VAT viszerales Fettgewebe, SAT subkutanes Fettgewebe, TAT totales Fettgewebe, IMAT intramuskuläres Fettgewebe, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, SATI Subkutanes-Fettgewebe-Index, TATI Totales-Fettgewebe-Index

Eine Übersicht über die untersuchten Fettparameter in Bezug auf OS (Tabelle 5) und PFS (Tabelle 6) ist in den nächsten zwei Tabellen zu finden. Keiner der analysierten Parameter des Fettgewebes unterschied sich zwischen den Untergruppen.

Tabelle 5

Parameter	HR	95%KI	p-Wert
VAT hoch vs. niedrig	0,87	0,47-1,62	0,65
VSR hoch vs. niedrig	0,73	(0,35-1,52)	0,40
SAT hoch vs. niedrig	1,52	(0,58-3,99)	0,40
VAT (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,997-1,0003)	0,93
SAT (kontinuierliche Variable)	1,001	(0,998-1,003)	0,52
TAT (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,999-1,002)	0,69
IMAT (kontinuierliche Variable)	1,01	(0,98-1,04)	0,59
VSR (kontinuierliche Variable)	0,85	(0,51-1,40)	0,51
VATI (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,99-1,009)	0,95
SATI (kontinuierliche Variable)	1,003	(0,996-1,01)	0,43

Tabelle 5, Assoziation zwischen Fettparameter und OS (Gesamtüberleben). HU Hounsfield Units, VAT viszerales Fettgewebe, SAT subkutanes Fettgewebe, TAT totales Fettgewebe, IMAT intramuskuläres Fettgewebe, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, SATI Subkutanes-Fettgewebe-Index, TATI Totales-Fettgewebe-Index

Tabelle 6

Parameter	HR	95%KI	p-Wert
VAT hoch vs. niedrig	0,24	(0,68-2,25)	0,48
VSR hoch vs. niedrig	1,07	(0,58-1,96)	0,84
SAT hoch vs. niedrig	1,11	(0,50-2,48)	0,79
VAT (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,997-1,0003)	0,93
SAT (kontinuierliche Variable)	1,001	(0,998-1,003)	0,52
TAT (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,999-1,002)	0,69
IMAT (kontinuierliche Variable)	1,01	(0,98-1,04)	0,59
VSR (kontinuierliche Variable)	0,85	(0,51-1,40)	0,51
VATI (kontinuierliche Variable)	0,85	(0,51-1,40)	0,51
SATI (kontinuierliche Variable)	1,00	(0,99-1,009)	0,95

Tabelle 6, Assoziation zwischen Fettparameter und PFS. HU Hounsfield Units, VAT viszerales Fettgewebe, SAT subkutanes Fettgewebe, TAT totales Fettgewebe, IMAT intramuskuläres Fettgewebe, PFS progressionsfreies Überleben, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, SATI Subkutanes-Fettgewebe-Index, TATI Totales-Fettgewebe-Index

Bei Patienten mit viszeraler Adipositas betrug das durchschnittliche OS 40 Monate, während es bei Patienten ohne viszerale Adipositas 12 Monate betrug ($p = 0,65$). Bei Patienten mit hohem subkutanem Fettgewebe (SAT) betrug das durchschnittliche OS 25 Monate, während es bei Patienten mit normalem SAT 14 Monate betrug ($p = 0,39$). Schließlich betrug das durchschnittliche OS bei Patienten mit hohem Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe (VSR) 28 Monate, während es bei Patienten mit normalem VSR 13 Monate betrug ($p = 0,39$).

In Bezug auf das PFS betrug das durchschnittliche PFS bei Patienten mit viszeraler Adipositas 4 Monate, während es bei Patienten mit normalem viszeralem Fettgewebe (VAT) 5 Monate betrug ($p = 0,46$). Patienten mit hohem SAT erreichten ein durchschnittliches PFS von 5 Monaten, während Patienten mit normalem SAT ein durchschnittliches PFS von 4 Monaten hatten ($p = 0,78$). Schließlich betrug das durchschnittliche PFS bei Patienten mit hohem VSR 4 Monate, während es bei Patienten mit normalem VSR 5 Monate betrug ($p=0,83$). Die folgende Kaplan-Meier-Kurven zeigen das OS (Abbildung 4) und das PFS (Abbildung 5) von Patienten mit unterschiedlichem Fettgewebsgehalt.

Abbildung 4

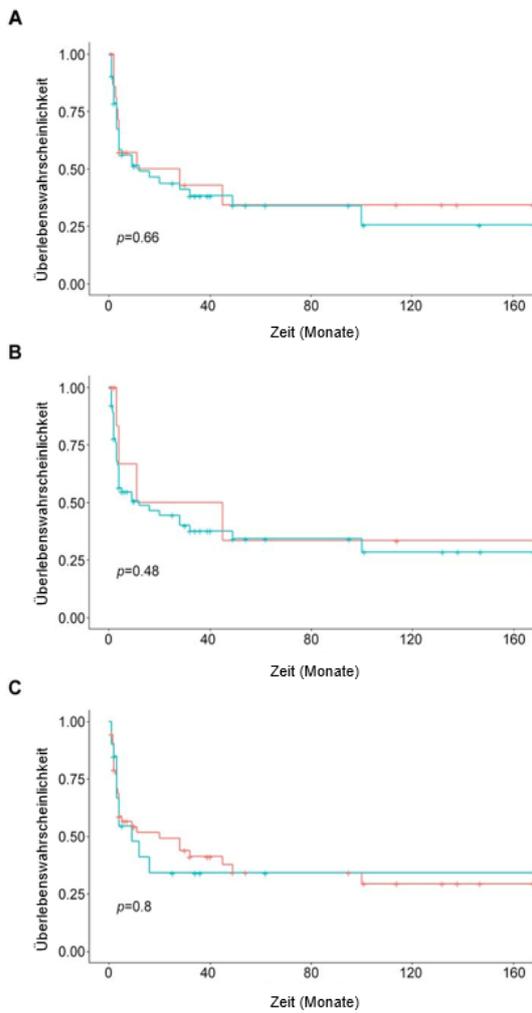


Abbildung 4, Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten mit unterschiedlichem Fettgewebsgehalt. A) Patienten mit hohem (grün) und normalem VAT (blau) ($p = 0,66$). B) Patienten mit hohem (grün) und normalem SAT (blau). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,48$). C) Patienten mit hohem (grün) und normalem VSR (blau) ($p = 0,80$)

Abbildung 5

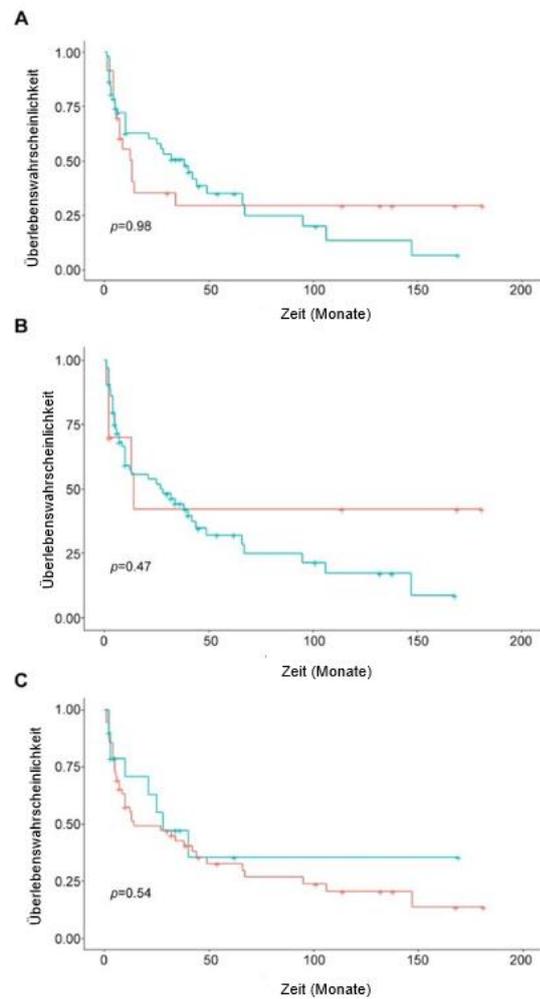


Abbildung 5, Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben von Patienten mit unterschiedlichem Fettgewebsgehalt. A) Patienten mit hohem (grün) und normalem VAT (blau) ($p=0,98$). B) Patienten mit hohem (grün) und normalem SAT (blau) ($p=0,47$). C) Patienten mit hohem (grün) und normalem VSR (blau) ($p = 0,54$)

5.3 Sarkopenie, DLT, ORR (Originalarbeit 3)

Unsere dritte Studie zeigte Folgendes: Die Patienten erhielten im Durchschnitt 4 Zyklen Chemotherapie, mit einer Spanne von 1–8 Zyklen. Insgesamt hatten 19 Patienten (31,1 %) einen progress of disease, 23 Patienten zeigten eine komplette Remission (37,7 % aller Patienten und 65,7 % der Patienten mit Therapieansprechen) und 12 Patienten hatten eine partielle Remission (19,7 % aller Patienten und 34,2 % der Patienten mit Therapieansprechen), während 3 Patienten eine stable disease aufwiesen (4,9 %). Bei 4 Patienten (6,6 %) war keine Behandlung möglich, daher wurde auch kein Follow-up durchgeführt.

Die mittleren Werte der analysierten Körperzusammensetzungsparameter waren wie folgt: VAT (viszerales Fettgewebe) $165 \pm 101,5 \text{ cm}^2$, SAT (subkutanes Fettgewebe) $190,8 \pm 82,5 \text{ cm}^2$, VSR (viszeraler Fett-Skelettmuskel-Verhältnis) $0,96 \pm 0,71$ und SMI (Skelettmuskel-Index) $45,8 \pm 9,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Bei 35 Patienten (57,4 %) wurde viszerale Fettleibigkeit festgestellt.

Bei 28 Patienten (45,9 %) trat eine DLT (dosislimitierende Toxizität) auf. Kein Körperzusammensetzungsparameter war mit dem Auftreten von DLT assoziiert (Tabelle 7 & 8).

Tabelle 7

Parameter	Patienten mit DLT, Mittelwert	Patienten ohne DLT, Mittelwert	p-Wert
SMA (cm ²)	130,48	141,58	0,25
SMI (cm ² /m ²)	44,92	48,07	0,25
Muskeldichte (HU)	31,91	31,10	0,86
Muskelgauge (AU)	1474,43	1517,79	0,80
VAT (cm ²)	151,46	186,53	0,21
SAT (cm ²)	185,43	197,93	0,58
TAT (cm ²)	353,18	401,64	0,25
IMAT (cm ²)	16,28	17,18	0,75
VSR (einheitenlos)	0,90	1,08	0,35
VATI (cm ² /m ²)	51,61	63,25	0,20
SATI (cm ² /m ²)	65,79	69,09	0,71
TATI (cm ² /m ²)	123,12	138,37	0,31
IMAT (HU)	- 61,80	- 62,01	0,87
VAT (HU)	- 95,56	- 96,14	0,80
SAT (HU)	- 99,12	- 100,33	0,62
SMI/VATI	1,93	1,04	0,32
SMI/TATI	0,49	0,40	0,40
FFM (cm ²)	45,20	48,53	0,25
FM (cm ²)	26,03	28,07	0,25

Tabelle 7, Körperzusammensetzungsparameter im Patienten mit und ohne DLT. AU willkürliche Einheit, DLT dosislimitierende Toxizität, FM Fettmasse, FFM fettfreie Masse, HU Hounsfield Units, IMAT intramuskuläres Fettgewebe, SAT subkutanes Fettgewebe, SATI Subkutanes-Fettgewebe-Index, SMA Skelett-Muskel-Areal, SMI Skelett-Muskel-Index, TAT totales Fettgewebe, TATI Totales-Fettgewebe-Index, VAT viszerales Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe

Tabelle 8

	Sarkopenie	Keine Sarkopenie	p-Wert
DLT + , <i>Patientenanzahl</i>	3	16	0,35*
Zyklenanzahl	3,36	4,07	0,22**
	VAT hoch	VAT normal	
DLT + , <i>Patientenanzahl</i>	15	4	0,23*
Zyklenanzahl	3,63	4,47	0,14**
	SAT hoch	SAT normal	
DLT + , <i>Patientenanzahl</i>	17	2	0,51*
Zyklenanzahl	3,90	3,89	0,99**
	VSR hoch	VSR normal	
DLT + , <i>Patientenanzahl</i>	6	13	0,56*
Zyklenanzahl	2,94	4,25	0,03**

Tabelle 8, DTL und Anzahl der Behandlungszyklen gemäß den dichotomisierten Körperzusammensetzungsparametern. * DTL nachgewiesen, Patientenanzahl; ** Anzahl der Behandlungszyklen (Mittelwert). DTL dosislimitierende Toxizität, SAT subkutanes Fettgewebe, VAT viszerales Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe

Patienten mit normalem VSR konnten jedoch im Vergleich zu Patienten mit hohem VSR mehr Chemotherapiezyklen erhalten (im Durchschnitt 4,25 vs. 2,94; $p = 0,03$). Es gab keine starken Zusammenhänge zwischen dichotomisierten Körperzusammensetzungsparametern und metrischen Parametern bei der DLT (Tabelle 9).

Tabelle 9

Parameter	OR	95% KI	p-Wert
SMI niedrig vs. hoch	1,96	(0,48-8,04)	0,35
VAT hoch vs. niedrig	2,16	(0,61-7,73)	0,24
VSR hoch vs. niedrig	1,43	(0,43-4,76)	0,56
SAT hoch vs. niedrig	1,75	(0,33-9,35)	0,51

Tabelle 9, Einfluss der Körperzusammensetzungsparametern auf die DLT, univariate Analyse. DLT dosislimitierende Toxizität, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, SAT subkutanes Fettgewebe, SMI Skelett-Muskel-Index, VAT viszerales Fettgewebe, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe

Es wurden jedoch höhere Muskel-Dichtewerte bei Patienten mit objektivem Therapieansprechen im Vergleich zu Patienten mit stabilen Krankheitsverläufen und/oder Progression festgestellt (Tabelle 10).

Tabelle 10

Parameter	Patienten mit objektivem Ansprechen, Mittelwerte	Patienten ohne objektivem Ansprechen, Mittelwerte	p-Wert
SMA (cm ²)	141,97	122,78	0,053
SMI (cm ² /m ²)	47,74	43,60	0,13
Muskeldichte (HU)	34,46	28,18	0,02
Muskelgauge (AU)	1658,66	1274,68	0,02
VAT (cm ²)	163,74	162,74	0,97
SAT (cm ²)	180,69	219,15	0,08
TAT (cm ²)	359,02	400,12	0,33
IMAT (cm ²)	14,59	18,23	0,15
VSR (einheitenlos)	1,02	0,75	0,15
VATI (cm ² /m ²)	55,01	56,20	0,90
SATI (cm ² /m ²)	62,59	78,50	0,06
TATI (cm ² /m ²)	122,70	141,06	0,21
IMAT (HU)	- 62,14	- 62,26	0,92
VAT (HU)	- 96,77	- 94,52	0,34
SAT (HU)	- 98,97	- 102,48	0,13
SMI/VATI	2,05	1,21	0,35
SMI/TATI	0,53	0,34	0,06
FFM (cm ²)	48,65	42,89	0,053
FM (cm)	26,28	28,01	0,33

Tabelle 10, Körperzusammensetzungsparameter im Patienten mit und ohne objektiven Ansprechen. AU willkürliche Einheit, FM Fettmasse, FFM fettfreie Masse, HU Hounsfield Units, IMAT intramuskuläres Fettgewebe, SAT subkutanes Fettgewebe, SATI Subkutanes-Fettgewebe-Index, SMA Skelett-Muskel-Areal, SMI Skelett-Muskel-Index, TAT totales Fettgewebe, TATI Totales-Fettgewebe-Index, VAT viszerales Fettgewebe, VATI Viszerales-Fettgewebe-Index, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe

Darüber hinaus war der Muskelquerschnitt bei Patienten mit objektivem Therapieansprechen ebenfalls höher. Andere Körperzusammensetzungsparameter waren mit dem objektiven Therapieansprechen nicht assoziiert.

Die Regressionsanalyse ergab, dass Sarkopenie das objektive Therapieansprechen vorhersagte, OR = 5,19 (95 % KI 1,35–19,94), $p = 0,02$ (univariate Regression), und OR = 4,23 (95% KI 1,03–17,38), $p = 0,046$ (multivariate Regression) (Tabelle 11).

Tabelle 11

Parameter	OR	95% KI	p-Werte
Univariate Analyse			
SMI hoch vs. niedrig	5,19	(1,35-19.94)	0,02
VAT hoch vs. niedrig	1,37	(0,44-4,29)	0,59
VSR hoch vs. niedrig	1,22	(0,35-4,29)	0,75
Multivariate Analyse (an Alter und Geschlecht angepasst)			
SMI hoch vs. niedrig	4,23	(1,03-17,38)	0,046

Tabelle 11, Einfluss der Körperzusammensetzungparametern auf das objektive Ansprechen. KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, SMI Skelett-Muskel-Index, VAT viszerales Fettgewebe, VSR Verhältnis von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe.

6 Diskussion

6.1 SMI, OS und PFS (Originalarbeit 1)

Die erste Studie untersuchte, ob muskelbasierte Körperzusammensetzungsparameter, die mit axialen CT-Bildern gemessen wurden, als prognostische Faktoren für PFS oder OS bei Patienten mit der Diagnose PCNSL wirken. In der Studie wurden zahlreiche Körperzusammensetzungsparameter wie SMI, Muskeldichte und SMG untersucht. Nach unserem besten Wissen ist die vorliegende Studie die bisher größte Studie, die Messungen der Sarkopenie bei PCNSL verwendet. Die Ergebnisse der Studie zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Messung der Körperzusammensetzung und PFS oder OS.

Während klinische Parameter allein möglicherweise nicht ausreichen, um Patienten nach Prognose und behandlungsassoziierten Risiken zu stratifizieren, können nicht-invasive objektive Bildgebungsmarker ein wichtiges zusätzliches Instrument sein. Bemerkenswerterweise sind die Ergebnisse früherer Studien widersprüchlich in Bezug auf die genaue Beschreibung von Sarkopenie und klinischen Ergebnissen bei hämatologischen Erkrankungen. Die Ergebnisse einer früheren Metaanalyse zeigten, dass Sarkopenie ein unabhängiger Prädiktor für OS bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Chemotherapie ist (48). Klinische Ergebnisse, wie Komplikationen und Krankenhausaufenthalt, wurden durch Sarkopenie bei Patienten mit Lymphomen nach autologer Transplantation negativ beeinflusst (49). Chu et al. (50) wiesen darauf hin, dass die Skelettmuskeldichte mit vollständigem Ansprechen und verbessertem Gesamtüberleben bei älteren Patienten assoziiert war (50). Takeoka et al. (19) fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Sarkopenie, gemessen mit SMI, und OS bei Patienten mit multiplen Myelom (19). Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der oben erwähnten Metaanalyse, dass Sarkopenie in der Leukämie-Untergruppe nicht mit OS assoziiert war (48). Neto et al. (51) hoben keine Wirkungen von Sarkopenie auf Mortalität und Toxizität bei Patienten mit Lymphom hervor, die sich einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterziehen (51). Die Ergebnisse einer multizentrischen Studie von Zilioli et al. (52) legten nahe, dass bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sarkopenie und PFS oder OS besteht (52). Auch in einer Subgruppenanalyse von Au et al. (53) war Sarkopenie bei Patienten mit hämatopoetischen Malignomen nicht mit Mortalität assoziiert. Darüber hinaus zeigten Besutti et al. (54), dass

eine verringerte Muskeldichte auf L3-Ebene mit OS bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom assoziiert war, aber nicht das SMI (54).

Derzeit liegen begrenzte Forschungsergebnisse zum potenziellen Einfluss von Körperzusammensetzungsparametern auf PCNSL in der klinischen Praxis vor. Furtner et al. (30) bewerteten die Relevanz von TMT als Proxy für Sarkopenie für das OS, und die Ergebnisse zeigten, dass ein niedriger TMT-Spiegel mit einem kürzeren OS assoziiert waren (HR 2,504; 95 % KI: 1,608–3,911; $p < 0,001$) (30).

Leone et al. (31) definierten Sarkopenie entweder als niedrigen L3-SMI oder niedrigen TMT, was eine Assoziation sowohl mit niedrigerem PFS (HR 4,40; 95 % KI: 1,66–11,61; $p = 0,003$) als auch HR 4,40; 95 % KI: 1,68–11,49; $p = 0,003$) und kürzeres OS (HR 3,16; 95 % KI: 1,09–9,11; $p = 0,034$ und HR 4,93; 95 % KI: 1,78–13,65; $p = 0,002$) (31). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit OS oder PFS in der vorliegenden Kohorte. Verglichen mit anderen Datensätzen können Unterschiede in den Patientenmerkmalen in der vorliegenden Kohorte für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein. Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein erhöhtes Alter auf. Beispielsweise betrug das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie 67,5 Jahre, verglichen mit 61 Jahren in der von Leone et al. durchgeführten Studie und 62,7 Jahren in der von Furtner et al. durchgeführten Studie (30,31). Darüber hinaus waren 35 von 73 (48,0 %) der an der vorliegenden Studie beteiligten Patienten sarkopenisch (bestimmt durch SMI), während nur 30,2 % der Patienten in der von Leone et al. (31) vorgestellten Kohorte einen SMI unterhalb der Schwelle aufwiesen. In der von Furtner et al. vorgestellten Kohorte waren nur 39,3 % der Patienten sarkopenisch im Sinne der TMT (30).

In der ersten Studie war die OS-Zeit von 10 Monaten niedriger als die von Furtner et al (30) diskutierte OS-Zeit von 31,9 Monaten. Darüber hinaus starben 63,9 % der Patienten in der vorliegenden Studie während des Beobachtungszeitraums, verglichen mit einer Überlebensrate von 57 % in der Studie von Leone et al.(31).

Insbesondere kann die OS-Zeit in der vorliegenden Kohorte zu kurz sein, um die Einflüsse der Sarkopenie auf beide klinischen Ergebnisse zu berücksichtigen. Hacker et al. untersuchten Patienten mit Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Überganges und berichteten, dass in Kohorten mit aggressiven Tumoreigenschaften und kurzen Überlebenszeiten der Effekt der Sarkopenie möglicherweise nicht zu relevanten Unterschieden im OS führt (55). In Tumorentitäten oder Kohorten mit einer verbesserten Gesamtprognose können Unterschiede in der Körperzusammensetzung zu relevanten

Unterschieden im Ergebnis führen. Die vorliegende Kohorte beweist daher nicht, dass es keinen Einfluss der Sarkopenie bei PCNSL auf beide klinischen Parameter gibt. Allerdings wird es innerhalb von Tumorentitäten Patientengruppen geben, die im Hinblick auf eine verlängerte Überlebenszeit nicht signifikant von körperlicher Betätigung profitieren. Über Überlebensparameter hinaus kann die Sarkopenie Einfluss auf Variablen haben, die in der vorliegenden Studie nicht gemessen wurden, wie z. B. die Lebensqualität oder andere funktionelle Parameter (56).

Die erste Studie weist zahlreiche Limitationen auf. Dies war eine Single-Center-Analyse mit einem retrospektiven Design und einer relativ kleinen Stichprobengröße. Weitere prospektive Studien zum Zusammenhang zwischen Sarkopenie und postoperativem Überleben sind erforderlich, um die erzielten Ergebnisse zu verifizieren. Darüber hinaus blieb der Zusammenhang zwischen LSMM und dem Überleben der Patienten im Mittelpunkt. Weitere klinische Parameter wurden nicht berücksichtigt. Beispielsweise wurden etablierte klinische Parameter, die das Überleben beeinflussen, wie die Beteiligung tiefer Hirnstrukturen, nicht analysiert (57,58). Darüber hinaus wurden Parameter für Alter und Geschlecht in der multivariaten Analyse adjustiert, da sich bereits in der Vergangenheit gezeigt hat, dass das Alter einen Einfluss hat. Patienten wurden von der vorliegenden Studie aufgrund fehlender Staging-CT-Scans oder fehlender klinischer Daten ausgeschlossen, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Auswahl führte. Bemerkenswerterweise waren Muskelindizes nicht mit Komorbiditäten assoziiert.

In dieser Arbeit wurde der SMI als Maß für LSMM verwendet und es wurden nur die von Prado et al. ermittelten Grenzwerte verwendet (37). Die Auswirkungen anderer LSMM-Messungen, wie PMI oder andere Grenzwerte, wurden nicht bewertet. Aus unserer Sicht sind die von Prado et al. (37) präsentierten Cut-Off-Werte im Vergleich zu denen von Martin et al. (59) praktikabler. Die Definitionen von Prado wurden für die internationale Definition der Sarkopenie übernommen (60). Wir haben es vorgezogen, Martins Definitionen nicht zu verwenden, da die Grenzwerte diskontinuierlich sind, was zu diagnostischen Ungenauigkeiten führt (61). Da der SMI bereits auf die Körpergröße normiert wurde, halten wir einen zusätzlichen BMI-Cut-off nicht für erforderlich. Andere Cut-off-Werte, beispielsweise basierend auf der Psoas-Muskelfläche oder dem Psoas-Muskelindex, sind bei onkologischen Patienten nicht so gut validiert (62). Wir haben uns daher entschieden, sie nicht anzuwenden. Ebenso sind Muskelmessungen auf anderen Ebenen nicht gut belegt. Eine Kombination aus Bildgebung und klinischen Tests könnte eine genauere Messung der niedrigen Skelettmuskelmasse ermöglichen. Allerdings haben alle klinischen Tests die Kehrseite der Subjektivität, da sie von den Antworten der Patienten oder des Untersuchers abhängig sind.

Der Vorteil bildgebender Verfahren liegt in ihrer Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit im klinischen Alltag. Der SMI misst keine Sarkopenie, sondern eine geringe Skelettmuskelmasse. Sie gilt als Proxy-Parameter für Sarkopenie. Sarkopenie ist jedoch ein komplexes Syndrom, das geringe Muskelkraft, geringe Muskelqualität und -quantität sowie geringe Muskelleistung umfasst. Bildgebungsparameter können die Muskelquantität und in geringerem Maße die Qualität berücksichtigen. Diese erfassen nicht das gesamte Syndrom. Weitere Studien sind gerechtfertigt, um zu sehen, ob eine Kombination von Parametern möglicherweise besser geeignet ist, um Risikopatienten zu identifizieren. Wir erachten jedoch LSMM, wie es bei routinemäßiger Bildgebung gemessen wird, als schnellen und nützlichen Marker, um auf Sarkopenie zu screenen und möglicherweise eine angemessene Behandlung einzuleiten.

6.2 Fettgewebeverteilung, OS und PFS (Originalarbeit 2)

In der zweiten Studie wurde die CT-definierte Körperzusammensetzung verwendet, um deren mögliche prognostische Relevanz bei PCNSL abzuklären. Ein wichtiges Ergebnis war, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit fettreichen Bereichen und Patienten mit fettarmen Bereichen sowohl für das SAT als auch für die VAT gab. Daher können Parameter des Fettgewebes nicht als Biomarker bei PCNSL verwendet werden.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die die prognostische Relevanz von LSMM und viszeralen Fettbereichen in verschiedenen medizinischen Bereichen untersuchten, wobei die Onkologie vorherrschend ist (37,44). Eine große Dachanalyse untersuchte Zusammenhänge zwischen LSMM und der onkologischen Prognose und ermittelte ein gepooltes Odds Ratio von 1,97 (95 % KI: 1,452,68) basierend auf drei Studien mit insgesamt 1.123 Patienten für Nicht-Rückfall-Mortalität (44).

Die eingeschlossenen Studien untersuchten sowohl Lymphome als auch Leukämiepatienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen (63). Die Behandlungsschemata unterschieden sich deutlich von extrakraniellen hämatologischen Erkrankungen. Aus diesem Grund besteht unbedingt Bedarf, die Zusammenhänge zwischen Körperzusammensetzungsparametern und Überlebensdaten bei PCNSL zu untersuchen.

LSMM gilt als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen, insbesondere in der Bauchchirurgie (47). Bei mehreren Tumorentitäten wie Magen- und Pankreaskarzinom besteht ein klarer Zusammenhang zwischen viszeraler Adipositas und kurz- und langfristigen

Komplikationen nach einer chirurgischen Behandlung (47). Viszerale Adipositas, definiert als eine große viszerale Fettfläche über 100 cm², wurde anhand von CT-Bildern als weiterer wichtiger Prognosefaktor identifiziert (47). Dieser Schwellenwert wurde in den meisten Studien zur Dichotomisierung des Mehrwertsteuerparameters verwendet. Es gibt jedoch auch andere Ansätze wie Tertile oder die Verwendung der VAT als metrischen Parameter. In der Klinik kann es durch einen dichotomisierten Ansatz besser eingesetzt werden.

In der Studie von Shin et al. in der 156 Patienten mit DLBCL untersucht wurden, die sich einer R-CHOP-Behandlung unterzogen, verwendeten sie einen Schwellenwert des dritten Tertile (64). Mit diesem Ansatz konnten starke Zusammenhänge zwischen hoher VAT und PFS sowie OS identifiziert werden (HR 2,13; 95 % KI: 1,12-4,0 bzw. HR 2,66; 95 % KI: 1,30-5,44) (64). Bemerkenswert ist, dass die VAT-Werte stark mit dem Überleben verbunden waren, während dies beim herkömmlichen BMI nicht der Fall war. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass die CT-basierte Körperzusammensetzung neue Daten lieferte, die über die klinischen Daten hinausgehen.

In der schon vorher genannten Studie von Takeoka et al.(19), die das multiple Myelom analysierte, war der subkutane Fettbereich mit einem schlechten OS verbunden (HR 4,05; p = 0,02), der viszerale Fettbereich hingegen nicht (19). Daher kann davon ausgegangen werden, dass für verschiedene hämatologische Erkrankungen unterschiedliche Parameter der Körperzusammensetzung identifiziert und im klinischen Alltag genutzt werden sollten.

Bei PCNSL wurden von der International Extranodal Lymphoma Study Group etablierte prognostische Faktoren vorgeschlagen, darunter Alter, Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel, Proteinkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) und Beteiligung tiefer Gehirnstrukturen (65,66). Der prognostische Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center nutzt das Alter und den Karnofsky-Leistungsstatus als wichtige Merkmale. Für die Bildgebung scheint der aus dem MRT abgeleitete Wert des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) ein vielversprechender bildgebender Biomarker zu sein, der zusätzlichen prognostischen Wert bieten kann (67).

LSMM ist ein weiterer relevanter Faktor bei PCNSL. Bisher wurde gezeigt, dass PFS (HR 4,40; 95 % KI: 1,66-11,61; p = 0,003) und OS (HR 3,16; 95 % KI: 1,09-9,11; p = 0,034) mit dem LSMM (durch CT auf L3-Ebene bestimmt) sowie mit der Schläfenmuskeldicke (durch Gehirn-MRT bestimmt) assoziiert waren (31).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Patienten mit Magenkarzinom in der vorher genannten Studie von Hacker et al.(55) berichtet, die sich einer palliativen systemischen Behandlung unterzogen (55). Bisher wurde nicht festgestellt, dass die VAT die Prognose bei Magenkarzinom vorhersagt (55).

Die zweite Studie zeigt ähnliche Einschränkungen wie die erste Studie. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines Zentrums und es kann zu einer Auswahlverzerrung gekommen sein. Zweitens war die Zeitverzögerung zwischen CT-Bildgebung und Behandlung unterschiedlich. Allerdings könnte die Wirkung der Behandlung auf die Körperzusammensetzung in kurzer Zeit vernachlässigt werden. Drittens unterschieden sich die Behandlungsschemata zwischen den Patienten, was den klinischen Alltag widerspiegelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Parameter des Fettgewebes bei Patienten mit PCNSL nicht mit OS und PFS assoziiert sind.

6.3 Sarkopenie, DLT, ORR (Originalarbeit 3)

Die dritte Studie verwendete CT-definierte Parameter der Körperzusammensetzung zur Vorhersage der DLT und des Behandlungsansprechens bei Patienten mit PCNSL. Ein wichtiges Ergebnis war, dass die Körperzusammensetzungsparameter nicht in der Lage waren, die DLT vorherzusagen, aber die Sarkopenie war stark mit der objektiven Ansprechrate verbunden. Daher kann die Beurteilung der Körperzusammensetzung bei PCNSL zur Vorhersage des Behandlungsverlaufs empfohlen werden.

Das aufstrebende Gebiet der Körperzusammensetzung nutzt für diagnostische Zwecke erfasste Querschnittsbildgebungsmodalitäten und kann neuartige quantitative Biomarker der Körperkonstitution liefern (37,40,41,44,46,63,68). Es wurde eine Vielzahl von Studien veröffentlicht, die die prognostische Relevanz von LSMM und Fettgewebe in der gesamten Medizin, vor allem in der Onkologie, untersuchten (37,40,41,44,46,63,68).

Bemerkenswerterweise untersuchten die meisten Studien die prognostischen Auswirkungen von Körperzusammensetzungsparametern, nicht jedoch ihre prädiktive Rolle (44). Für die direkte Therapieführung ist jedoch die prädiktive Rolle eines bildgebenden Biomarkers von großer Bedeutung. Ein neues Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass Sarkopenie stark mit einer objektiven Ansprechrate verbunden ist. Es liegen keine veröffentlichten Daten zu

möglichen Zusammenhängen zwischen der Körperzusammensetzung und der objektiven Ansprechrate vor.

Der Literatur zufolge sind Alter, Karnofsky-Leistungsindex, Geschlecht und Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie etablierte unabhängige Prognosefaktoren bei PCNSL (69). In Bezug auf prädiktive Bildgebungsmarker konnte eine aktuelle Studie die wichtige Rolle der dynamischen kontrastverstärkten MRT hervorheben, die mit der objektiven Ansprechrate korreliert (70). Allerdings ist die Beurteilung einer Sarkopenie ein Nebenprodukt der vorhandenen Bilddaten, im Gegensatz dazu ist eine dynamische kontrastverstärkte MRT eine zusätzliche Untersuchung, die mit einem weiteren Zeitaufwand angefertigt werden muss.

Für den identifizierten Zusammenhang zwischen Sarkopenie und objektiver Ansprechrate könnten mehrere Gründe verantwortlich sein. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass die Skelettmuskelfläche als Ersatzparameter für die Gesamtkörperkonstitution ein wichtiger Faktor für die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Chemotherapie ist. Daher war Sarkopenie in einer aktuellen Metaanalyse mit einer Gesamttherapietoxizität assoziiert, OR = 2,19; 95 %-KI: 1,78–2,68 (68). Dies wurde sowohl im kurativen als auch im palliativen Setting deutlich gezeigt. Darüber hinaus ergab die vorliegende Studie, dass auch die Muskelqualität, ausgedrückt durch Muskeldichte und Muskelgauge, mit der objektiven Ansprechrate verbunden ist. Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist schließlich, dass VSR ein interessanter Faktor für die Vorhersage der Anzahl der Chemotherapiezyklen bei Patienten mit PCNSL sein könnte.

Bisher untersuchten nur wenige Studien die prognostische Rolle der Körperzusammensetzung bei PCNSL. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass LSMM/Sarkopenie das progressionsfreie Überleben (HR 4,40; 95 % KI: 1,66–11,61; $p = 0,003$) und das Gesamtüberleben (HR 3,16; 95 % KI: 1,09–9,11, $p = 0,034$) vorhersagte (31). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet (30).

Laut Literatur stellt die Messung des Muskelstatus im CT auf L3-Ebene eine standardisierte Methode zur Quantifizierung der Skelettmuskulatur dar (71). Die verwendete Methode, die auch in der dritten Studie verwendet wurde, liefert zuverlässige und validierte Ergebnisse (41). Bei PCNSL wurden in früheren Studien unterschiedliche Messungen, Niveaus und Werte zur Schätzung der Sarkopenie verwendet. Bisher, wie vorher schon erwähnt, haben Leone et al. den Status der Skelettmuskulatur auf L3-Ebene sowie die durch MRT des Gehirns ermittelte Schläfenmuskeldicke gemessen (31). Furtner et al. verwendeten nur die Schläfenmuskeldicke (30). Es wurde gezeigt, dass die Schläfenmuskeldicke ein unabhängiger Prädiktor für die

Mortalität war (HR 2,5; 95 % KI: 1,6–3,9; $p < 0,001$) (30). Offensichtlich sind weitere Studien erforderlich, um zu bestätigen, dass die prognostische und prädiktive Rolle der temporalen Muskeldicke als Ersatzparameter des Muskelstatus den standardisierten Ansatz auf der Ebene von L3 ersetzen kann. Wichtig ist, dass jeder PCNSL-Patient ein Staging-CT benötigt, um extrakranielle Manifestationen auszuschließen (43); die Analyse der Körperzusammensetzung kann im klinischen Alltag durchgeführt werden, ohne dass neue Scans erforderlich sind.

Interessanterweise waren, wie bereits berichtet, eine verminderte Muskelqualität und ein erhöhter intermuskulärer Fettgehalt mit einer schlechten Prognose bei DLBCL verbunden (54). In unserer dritten Studie konnten jedoch keine Zusammenhänge zwischen DLT und/oder OR und intramuskulärem Fettgewebe gefunden werden.

Die dritte Studie ist, wie die andern zwei, nicht frei von Einschränkungen. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines Zentrums. Diese Tatsache könnte zu einem Selektionsbias geführt haben. Zweitens unterschied sich die Zeitverzögerung zwischen CT-Bildgebung und Behandlung aufgrund der klinischen Routine geringfügig. Allerdings könnte die Wirkung der Behandlung auf die Körperzusammensetzung in kurzer Zeit vernachlässigt werden. Drittens unterschied sich das Behandlungsregime zwischen den Patienten. Dies spiegelt jedoch den klinischen Alltag wider. Viertens könnte die Kontrastmittelphase einen Einfluss auf die HU-Messung der Muskel- und Fettdichte haben. Allerdings wurden alle Patienten in der portalvenösen Phase untersucht, was mögliche Verzerrungen verringern sollte. Darüber hinaus sind die absoluten HU-Unterschiede zwischen verschiedenen Kontrastmittelphasen relativ gering (72).

Abschließend kann man sagen, dass die Sarkopenie in PCNSL-Patienten stark mit der ORR assoziiert ist.

7 Zusammenfassung

Die Parameter der Körperzusammensetzung als Risikofaktoren in soliden Tumoren haben sich in den letzten Jahren etabliert. Die Rolle des Muskel- und Fettgewebes in hämatologischen Neoplasien wurde bislang noch nicht ausreichend untersucht. Die aus der Querschnittsbildgebung abgeleitete Beurteilung der Körperzusammensetzung hat aber als prognostischer Biomarker bei mehreren Tumorentitäten vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Unser Ziel war es, die Rolle der geringen Skelettmuskelmasse (LSMM) und der Fettgewebeverteilung für die Prognose der OS, der PFS, der dosislimitierenden Toxizität (DLT) und das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit primärem Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL) zu analysieren.

Es wurden in unserer Datenbank im Zeitraum zwischen 2012 und 2020 im Rahmen der drei Studien jeweils 72 Patienten in der Originalarbeit 1, 74 in der Originalarbeit 2, 61 in der Originalarbeit 3 unterschiedlichen Alters und Geschlechts mit ausreichenden klinischen und bildgebenden Daten identifiziert. Die Beurteilung der Körperzusammensetzung, einschließlich LSMM sowie viszeraler und subkutaner Fettbereiche, wurde an einem axialen Schnitt auf L3-Höhe durchgeführt, der aus Staging-Computertomographiebildern (CT) abgeleitet wurde. Die Messungen erfolgten halbautomatisch. Die DLT wurde während der Chemotherapie im klinischen Alltag beurteilt. Die objektive Ansprechrate (ORR) wurde anhand der folgenden Magnetresonanzbilder des Kopfes gemäß den Cheson-Kriterien gemessen.

In unseren ersten zwei Studien hat sich gezeigt, dass die Dichte und Menge an Muskel- und Fettgewebe, als einzelne Faktoren allein keine Prognose für Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vorhersagen können.

In der letzten Studie wurde gezeigt, dass keiner der Parameter der Körperzusammensetzung eine DLT vorhersagen konnte. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine höhere Muskelmasse und -dichte mit einem objektiven Therapieansprechen assoziiert sind.

Die Analyse der Skelettmuskulatur mittels Staging-CT sollte bei dieser Tumorentität in die klinische Routine integriert werden. Eine geringe Skelettmuskelmasse in der Computertomographie (CT) ist ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung bei Lymphomen des Zentralnervensystems.

8 Literaturverzeichnis

1. Grommes C, Deangelis LM: JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35: 2410–8.
2. Green K, Munakomi S, Hogg JP: Central Nervous System Lymphoma. Curr Diagn Pathol 2023; 3: 45–52.
3. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ: Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. Br J Cancer 2011; 105: 1414–8.
4. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al.: Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 1221–9.
5. Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL: Progress in central nervous system lymphomas. Br J Haematol 2014; 166: 311–25.
6. González-Aguilar A, Soto-Hernández JL: The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. Vol. 23, Current Opinion in Oncology. 2011; 648–53.
7. Cai Q, Fang Y, Young KH: Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. Vol. 12, Translational Oncology. Neoplasia Press, Inc. 2019; 523–38.
8. Scheichel F, Marhold F, Pinggera D, et al.: Influence of preoperative corticosteroid treatment on rate of diagnostic surgeries in primary central nervous system lymphoma: a multicenter retrospective study. BMC Cancer 2021; 21.
9. Pons-Escoda A, Naval-Baudin P, Velasco R, Vidal N, Majós C: Imaging of Lymphomas Involving the CNS: An Update-Review of the Full Spectrum of Disease with an Emphasis on the World Health Organization Classifications of CNS Tumors 2021 and Hematolymphoid Tumors 2022. American Journal of Neuroradiology 2023; .
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Vol. 114, Acta Neuropathologica. 2007; 97–109.
11. Haldorsen IS, Krakenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A: CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. American Journal of Neuroradiology 2009; 30: 744–51.
12. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM: Central nervous system lymphoma: Characteristic findings on traditional and advanced imaging. American Journal of Neuroradiology 2011; 32: 984–92.
13. Chojak R, Koźba-Gosztyła M, Polańska K, et al.: Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 160, Journal of Neuro-Oncology. Springer 2022; 753–61.

14. Von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M: Diagnostik und Therapie primärer ZNS-Lymphome: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419–26.
15. Ahn Y, Ahn HJ, Yoon DH, et al.: Primary central nervous system lymphoma: A new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res* 2017; 52: 285–92.
16. Gao Y, Wei L, Kim SJ, et al.: A Novel Prognostic Marker for Primary CNS Lymphoma: Lactate Dehydrogenase-to-Lymphocyte Ratio Improves Stratification of Patients Within the Low and Intermediate MSKCC Risk Groups. *Front Oncol* 2021; 11.
17. Löw S, Han CH, Batchelor TT: Primary central nervous system lymphoma. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd 2018.
18. Chindapasirt J: Sarcopenia in cancer patients. Vol. 16, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention 2016; 8075–7.
19. Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, et al.: Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 434–41.
20. Jung J, Lee E, Shim H, Park JH, Eom HS, Lee H: Prediction of clinical outcomes through assessment of sarcopenia and adipopenia using computed tomography in adult patients with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2021; 114: 44–52.
21. Choi H, Park YS, Na KJ, et al.: Association of adipopenia at preoperative pet/ct with mortality in stage i non-small cell lung cancer. *Radiology* 2021; 301: 645–53.
22. Karaçelik T, Kaya B, Korkmaz M, et al.: Prognostic Significance of Adipose Tissue Distribution and Metabolic Activity in PET/CT in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2022; .
23. Meng SJ, Yu LJ: Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Vol. 11, *International Journal of Molecular Sciences*. 2010; 1509–26.
24. Cho MR, Lee S, Song SK: A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci* 2022; 37.
25. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ: Testosterone and Sarcopenia. *World J Mens Health* 2018; 36: 192.
26. Ali S, Garcia JM: Sarcopenia, cachexia and aging: Diagnosis, mechanisms and therapeutic options - A mini-review. Vol. 60, *Gerontology*. S. Karger AG 2014; 294–305.
27. Go S II, Park MJ, Song HN, et al.: Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 567–76.
28. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, et al.: Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 817–23.

29. Furtner J, Nenning KH, Roetzer T, et al.: Evaluation of the temporal muscle thickness as an independent prognostic biomarker in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 566.
30. Furtner J, Nenning KH, Roetzer T, et al.: Evaluation of the temporal muscle thickness as an independent prognostic biomarker in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 1–10.
31. Leone R, Sferruzza G, Calimeri T, et al.: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol* 2021; 143.
32. Surov A, Wienke A: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2021; 40: 1155–60.
33. Bak SH, Kwon SO, Han SS, Kim WJ: Computed tomography-derived area and density of pectoralis muscle associated disease severity and longitudinal changes in chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Respir Res* 2019; 20.
34. Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, et al.: Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast Journal* 2018; 24: 278–84.
35. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, et al.: Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research* 2017; 23: 658–65.
36. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al.: Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015; 16: e322–32.
37. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629–35.
38. Schaff LR, Grommes C: Primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2022; 140: 971–9.
39. Tateishi K, Miyake Y, Nakamura T, Yamamoto T: Primary central nervous system lymphoma: clinicopathological and genomic insights for therapeutic development. *Brain Tumor Pathol* 2021; 38: 173–82.
40. Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X, Wang Z: Predictive Value of Preoperative Sarcopenia in Patients with Gastric Cancer: a Meta-analysis and Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018; 22: 1890–902.
41. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM: Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol* 2020; 30: 2199–208.
42. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, et al.: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034–43.
43. Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y, Chen T: Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res* 2021; 9: 32.

44. Xia L, Zhao R, Wan Q, et al.: Sarcopenia and adverse health-related outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med* 2020; 9: 7964–78.
45. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–6.
46. Borggreve AS, Den Boer RB, van Boxel GI, et al.: The predictive value of low muscle mass as measured on CT scans for postoperative complications and mortality in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9: 199.
47. Saravana-Bawan B, Goplen M, Alghamdi M, Khadaroo RG: The relationship between visceral obesity and post-operative complications: a meta-analysis. *J Surg Res* 2021; 267: 71–81.
48. Surov A, Wienke A: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2021; 40: 1155–60.
49. Caram M V., Bellile EL, Englesbe MJ, et al.: Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2855–62.
50. Chu MP, Liefers J, Ghosh S, et al.: Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 298–304.
51. Costa Neto A, Moraes BDGC, Rocha IMG, et al.: Association of Sarcopenia with Toxicities and Survival after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults with Lymphomas. *Blood* 2018; 132: 2158–2158.
52. Zilioli VR, Albano D, Arcari A, et al.: Clinical and prognostic role of sarcopenia in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: a multicentre experience. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12: 1042–55.
53. Au PC-M, Li H-L, Lee GK-Y, et al.: Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. *Osteoporos Sarcopenia* 2021; 7: S28–33.
54. Besutti G, Massaro F, Bonelli E, et al.: Prognostic Impact of Muscle Quantity and Quality and Fat Distribution in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. *Front Nutr* 2021; 8.
55. Hacker UT, Hasenclever D, Linder N, et al.: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 135–44.
56. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al.: Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 97–104.
57. Moulignier A, Lamirel C, Picard H, et al.: Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 2017; 89: 796–804.
58. Lin CH, Yang CF, Yang HC, et al.: Risk prediction for early mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Cancer* 2019; 10: 3958–66.

59. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, et al.: Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 1539–47.
60. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al.: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–95.
61. Taguchi S, Nakagawa T, Fukuhara H: Inconsistencies in currently used definitions of sarcopenia in oncology. *Annals of Oncology* 2020; 31: 318–9.
62. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFPM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T: Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 630–8.
63. Jia S, Qiao R, Xiao Y, et al.: Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignancies undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28: 3533–42.
64. Shin DY, Kim A, Byun BH, et al.: Visceral adipose tissue is prognostic for survival of diffuse large B cell lymphoma treated with frontline R-CHOP. *Ann Hematol* 2016; 95: 409–16.
65. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, et al.: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 266–72.
66. Han CH, Batchelor TT: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2017; 123: 4314–24.
67. Baek DW, Cho HJ, Bae JH, Sohn SK, Moon JH: Apparent diffusion coefficient as a valuable quantitative parameter for predicting clinical outcomes in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood Res* 2020; 55: 99–106.
68. Aurov MPDG: Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis *Clin Nutr* 2021; 40: 5298–310.
69. Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, et al.: Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: an LOC network study. *Neurology* 2020; 94: e1027–39.
70. Fu F, Sun X, Li Y, et al.: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict chemotherapeutic responses and survival in primary central-nervous-system lymphoma. *Eur Radiol* 2021; 31: 1863–71.
71. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.: Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 601.
72. Gohmann RF, Temiz B, Seitz P, et al.: Segmentation and characterization of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue on CT with and without contrast medium: influence of 2D- and 3D-segmentation. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11: 4258–68.

9 Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Publikationen

- **Vincenzo Ferraro**, Maximilian Thormann, Mattes Hinnerichs, Maciej Pech, Denise Wolleschak, Dimitrios Mougiakakos, Andreas Wienke, Alexandra Strobel, Vanja Zeremski, Alexey Surov & Jazan Omari; Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy. *Oncology letters*, 03.08.22 DOI: 10.3892/ol.2022.13475
(ab Seite 56)
- Mattes Hinnerichs, **Vincenzo Ferraro**, Vanja Zeremski, Dimitrios Mougiakakos, Jazan Omari , Maciej Pech, Caroline Bär, Andreas Wienke, Sylvia Saalfeld, Alexandra Strobel, Alexey Surov, Hans Jonas Meyer & Denise Wolleschak; Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma. *In vivo*, 11.2022 DOI: 10.21873/invivo.13021
(ab Seite 62)
- Alexey Surov, Hans Jonas Meyer, Mattes Hinnerichs, **Vincenzo Ferraro**, Vanja Zeremski, Dimitrios Mougiakakos, Sylvia Saalfeld, Andreas Wienke, Alexandra Strobel & Denise Wolleschak; CT-defined sarcopenia predicts treatment response in primary central nervous system lymphomas". *Eur Radiol.* 2023 May 13. doi: 10.1007/s00330-023-09712-y
(ab Seite 69)

Sarcopenia does not predict outcome in patients with CNS lymphoma undergoing systemic therapy

VINCENZO FERRARO^{1*}, MAXIMILIAN THORMANN^{1*}, MATTES HINNERICHS¹, MACIEJ PECH¹, DENISE WOLLESCHAK², DIMITRIOS MOUGIAKAKOS², ANDREAS WIENKE³, ALEXANDRA STROBEL³, VANJA ZEREMSKI², ALEXEY SUROV^{1*} and JAZAN OMARI^{1*}

¹University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine and ²Department of Hematology and Oncology, University Hospital Magdeburg, D-39120 Magdeburg; ³Institute of Medical Epidemiology, Biometry and Informatics, Martin-Luther-University, D-06112 Halle-Wittenberg, Germany

Received April 29, 2022; Accepted August 3, 2022

DOI: 10.3892/ol.2022.13475

Abstract. Low skeletal muscle mass as a proxy parameter for sarcopenia acts as a non-invasive imaging marker that is associated with poor prognosis in numerous types of cancer. The present study aimed to assess the influence of body composition parameters on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients diagnosed with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). A total of 98 patients with PCNSL treated at University Hospital Magdeburg (Magdeburg, Germany) from 2013-2019 were retrospectively studied. Patients with a pre-treatment staging computed tomography (CT) scan that included the third lumbar vertebra were reviewed for analysis. Skeletal muscle area (SMA), skeletal muscle index (SMI), mean muscle density and skeletal muscle gauge (SMG) were measured on the CT scan prior to treatment. Parameters were associated with OS and PFS. Overall, 72 patients were included in the present study. Results of the present study demonstrated that the median OS was 10 months (range, 1-181 months), and 37 patients (51.4%) presented with sarcopenia. Moreover, the median OS was 7 months in the sarcopenic group and 32 months in the non-sarcopenic group. Results of the present study further illustrated that SMI, SMA, density and SMG did not exert a significant effect on OS. Notably, the median PFS was 2.5 months

in the low SMI group and 10 months in the normal SMI group. Body composition parameters did not exert a significant effect on PFS. Overall, the results of the present study demonstrated that sarcopenia was not a risk factor for decreased OS or PFS in patients with PCNSL undergoing systemic treatment.

Introduction

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) are highly aggressive extranodal non-Hodgkin's lymphoma affecting the brain, eyes, leptomeninges or spinal cord (1-3). PCNSL account for ~3% of diagnosed brain tumors (1). High incidence rates are exhibited in immunocompromised patients, particularly among those infected with human immunodeficiency virus (4,5). PCNSL often exhibits a high chemosensitivity and radiosensitivity; however, only ~50% of patients demonstrate long-term control (1,2). Despite recent advances in treatment options, 5-year survival rates remain low and treatment-associated neurotoxicity is common (2,6). Notably, prognosis, age and performance status have been identified as treatment-independent factors, and have been introduced into applied clinical scoring systems (7,8).

Low skeletal muscle mass (LSMM) as a proxy parameter for sarcopenia acts as a non-invasive imaging tool for the prediction of prognosis in numerous cancers, including gastric, pancreatic and colorectal cancer (9-12). By contrast with other tools used to measure sarcopenia, LSMM is assessed using routine imaging. Frequently applied methods include detection of the skeletal muscle index (SMI) and the psoas muscle index (PMI). In addition, muscle density on computed tomography (CT) scans indicates lipid content, which is indicative of muscle quality (13). The skeletal muscle gauge (SMG) integrates both the muscle index and muscle density, and is associated with outcomes in patients with cancer (14,15).

Sarcopenia is an independent predictor of survival in hematologic diseases (9). In Non-Hodgkin's lymphoma, cachectic patients exhibited a shorter progression free survival (PFS) and overall survival (OS) than non-cachectic patients (16). Camus *et al* (17) demonstrated that a cachexia score, including adipopenia and sarcopenia, predicted OS in patients with diffuse large B-cell lymphoma (17).

Correspondence to: Dr Maximilian Thormann, University Clinic for Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Magdeburg, 44 Leipziger Street, D-39120 Magdeburg, Germany
E-mail: maximilian.thormann@med.ovgu.de

*Contributed equally

Abbreviations: CR, complete response; LSMM, low skeletal muscle mass; OS, overall survival; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; PFS, progression free survival; PMI, psoas muscle index; SMG, skeletal muscle gauge; SMI, low skeletal muscle index; TMT, temporal muscle thickness

Key words: primary central nervous system lymphoma, sarcopenia, overall survival, skeletal muscle index

The relevance of sarcopenia in PCNSL remains unknown. Low temporal muscle thickness (TMT) measured using T1w-magnetic resonance imaging (MRI) was associated with a shorter OS (18). In another cohort, both low TMT or SMI predicted reduced PFS and OS scores (19).

The present study aimed to evaluate whether baseline body composition parameters, such as SMI, muscle density and muscle gauge [measured using third lumbar vertebra (L3) cross-sectional CT images] were associated with OS and PFS in patients diagnosed with PCNSL.

Materials and methods

Study population. A total of 98 patients with PCNSL treated at a primary care center in Germany from 2013-2019 were retrospectively studied. Patients with a pre-treatment staging CT scan that included the L3 region were reviewed for analysis. The inclusion criteria were as follows: Histologically proven diagnosis of PCNSL (1), available CT scan, including the psoas muscle on the L3 level prior to treatment, and available clinical data regarding PFS and OS. The exclusion criteria were as follows: Missing pretreatment CT images, strong motion artifacts in CT scans and missing clinical data.

Patient characteristics, such as age, height and weight were collected from the internal hospital files. Patients were followed-up for at least two years or until death. The present retrospective study was approved by the institutional review board. Informed patient consent was waived given the retrospective nature of the study (ethics approval no. 145/21; Ethics Committee, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany).

Overall, 72 patients were included in the present study. A total of 37 patients were male and 35 were female. The median age was 68 years (range, 23-81 years), and median OS was 10 months (range, 1-181 months). Notably, 37 patients (51.4%) presented with sarcopenia. All patients were treated with high dose-methotrexate (MTX; 8 g/m). In 7 patients, additional whole brain radiotherapy was performed. OS was defined as survival within the observation period, and PFS was defined as the time frame until PCNSL growth occurred, determined using MRI.

Image analysis. All CT scans were obtained on a multi-detector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthineers, Germany; Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems Corporation, Japan). Patients were placed in the supine position. The CT protocol was as follows: Acquisition slice thickness, 1 mm with 5 mm reconstructions; tube voltage, 120 kV; automatic tube current modulation; pitch factor, 1.2; collimation, 0.6 mm and 90 ml i.v. administration of contrast medium (300 ml/mg; Accupaque).

Staging CT scans were used prior to therapy initiation. All images were assessed in consensus by two experienced radiologists who were blinded to the clinical course of the patients. Measurements of cross-sectional muscle were obtained semi-automatically on axial images at the L3 level in the soft tissue window (window, 45-250 HU) using ImageJ software (Fig. 1; version, 1.48v; National Institutes of Health). The mean muscle density was calculated using this software. SMI was calculated by dividing the SMA by the height of the patient. Sarcopenia was defined as an SMI <52.4 cm²/m² for

males and <38.5 cm²/m² for females (20). SMG was calculated by multiplying the muscle index and mean muscle density, as reported previously (18). SMG units are cm² x HU/m² but are reported as arbitrary units (AU) for simplicity.

Statistical analysis. SPSS (version, 25; IBM Corp.) was used for statistical analysis. Mean, standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR) were calculated for continuous variables. Influence of LSMM on OS was assessed using the log-rank test and a Cox proportional hazards regression. Odds ratios are presented together with 95% confidence intervals (CI). Multivariate regression analysis was adjusted for age and sex. P<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

OS. Results of the present study demonstrated that median OS was 7 months for the sarcopenic group and 32 months for the non-sarcopenic group (Fig. 2, Table I). Median SMI was 45.39 cm²/m² (SD, 7.54 cm²/m²) for survivors and 46.46 cm²/m² (SD, 9.91 cm²/m²) for non-survivors. There was no significant influence of sarcopenia on the values for survivors and non-survivors (Table II). Results of the present study also demonstrated no major difference in survival using the log-rank test (P=0.15; Fig. 1), and no influence of sarcopenia was demonstrated in the univariate analysis (HR, 0.61; 95% CI, 0.31-1.21; P=0.16). There was no influence of SMA (HR, 0.999; 95% CI, 0.99-1.01; P=0.89) or SMG (HR, 1.00; 95% CI, 0.999-1.00; P=0.07). The univariate analysis of muscle density demonstrated an influence on OS (HR, 0.97; 95% CI, 0.94-0.997; P=0.03). However, when adjusted for age and sex, there was no effect on OS in the multivariate analysis. (HR, 0.98; 95% CI, 0.94-1.02; P=0.23). Moreover, there was no significant effect of SMI on OS (Table III).

PFS. Results of the present study also demonstrated that the median PFS was 2.5 months for the low SMI group, and 10 months for the normal SMI group (Fig. 2, Table I). There were no significant differences between survivors and non-survivors (Table II), and there was no significant difference in PFS between the sarcopenic and non-sarcopenic groups, demonstrated using a log-rank test (P=0.18). Results of the present study also demonstrated that sarcopenia did not exert a significant effect on PFS, demonstrated using the univariate analysis (HR, 0.65; 95% CI, 0.33-1.27; P=0.20). Notably, there was no significant effect of SMI on PFS (Table III).

Discussion

The present study investigated whether muscle-based body composition parameters measured using cross-sectional CT images act as prognostic factors for PFS or OS in patients diagnosed with PCNSL. The present study investigated numerous body composition parameters, such as SMI, muscle density and SMG. To the best of our knowledge, the present study is the largest study employing measurements of sarcopenia in PCNSL to date. However, results of the present study did not demonstrate a significant association between body composition measurement with PFS or OS.

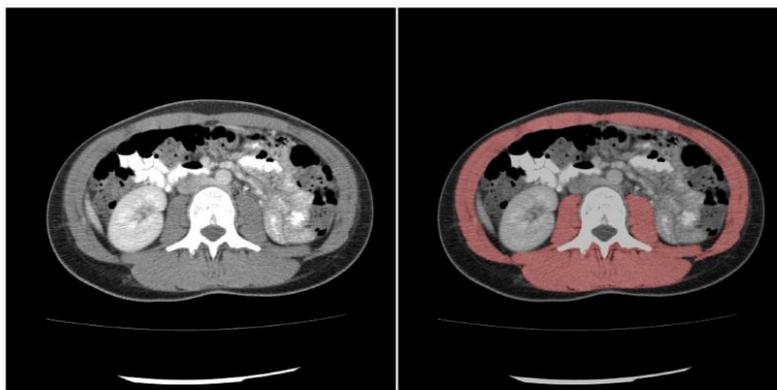


Figure 1. Example of cross-sectional muscle measurement at the L3 level. Area of skeletal muscle includes the psoas, paraspinal muscles (erector spinae, multifidus and quadratus lumborum) and abdominal wall muscles. Measured muscle areas are highlighted in red. L3, third lumbar vertebra. The patient had a skeletal muscle area of 112.1 cm², a skeletal muscle index of 35.8 cm²/m², an average muscle density of 32 HU and an skeletal muscle gauge of 1,164.6 AU.

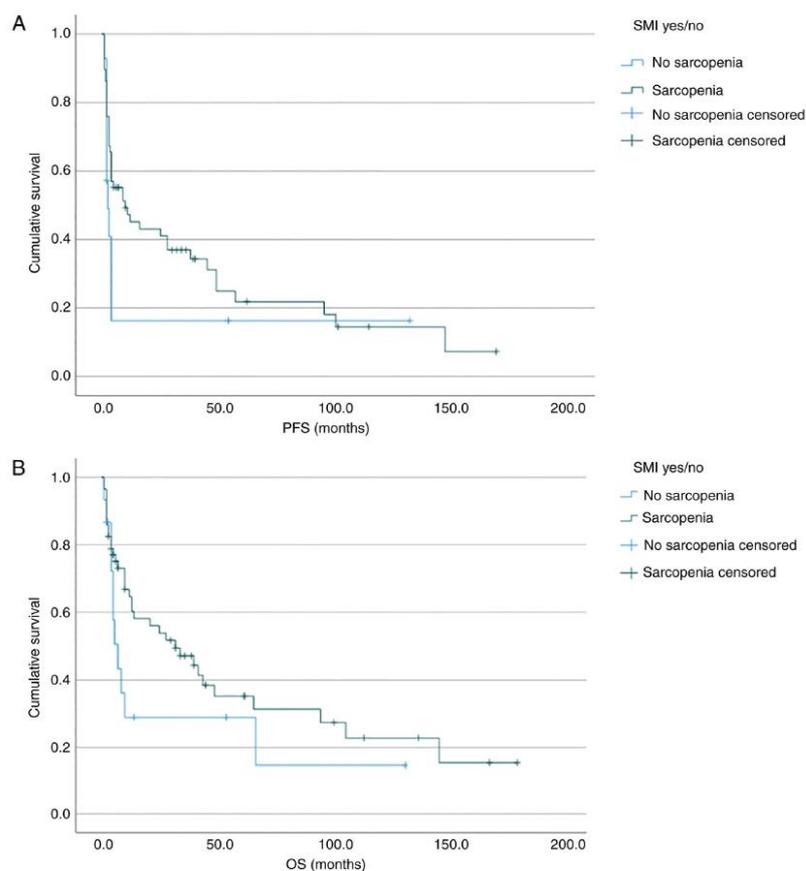


Figure 2. Kaplan-Meier curves for (A) PFS and (B) OS for patients with and without sarcopenia as measured by the SMI. There were no significant differences between groups (P=0.18 and P=0.15, respectively). PFS, progression free survival; OS, overall survival; SMI, skeletal muscle index.

Table I. PFS and OS for sarcopenic vs. non-sarcopenic patients.

Parameter	Low SMI	Normal SMI	P-value
PFS (months)	2.5	10	0.18
OS (months)	7	32	0.15

PFS, Progression free survival; OS, overall survival.

Table II. Measured values of body composition parameters for survivors and non-survivors.

A, Overall survival			
Values	Survivors, M ± SD	Non-survivors, M ± SD	P-value
SMA (cm ²)	133.67±31.00	137.21±33.66	0.69
SMI (cm ² /m ²)	45.21±6.35	46.62±9.64	0.48
Muscle density (HU)	33.20±8.65	31.61±10.05	0.54
Muscle gauge (AU)	1,514.97±511.02	1,496.56±598.91	0.91
B, Progression free survival			
Values	Survivors, M ± SD	Non-survivors, M ± SD	P-value
SMA (cm ²)	133.08±26.64	135.03±34.87	0.79
SMI (cm ² /m ²)	45.39±7.54	46.46±9.91	0.60
Muscle density (HU)	33.01±10.92	31.23±9.15	0.46
Muscle gauge (AU)	1,535.99±611.31	1,471.13±565.11	0.65

M ± SD, mean ± standard deviation; SMA, skeletal muscle area; SMI, skeletal muscle index.

While clinical parameters alone may not suffice to stratify patients according to prognosis and treatment-associated risks, non-invasive objective imaging markers may be an important additive tool. Notably, the results of previous studies are contradictory in detailing sarcopenia and clinical outcomes in hematologic diseases. Results of a previous meta-analysis demonstrated that sarcopenia is an independent predictor of OS in patients with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) after chemotherapy (9). Clinical outcomes, such as complications and hospital stay, were negatively affected by sarcopenia in patients with lymphoma after autologous transplant (21). Chu *et al* (22) indicated that skeletal muscle density was associated with complete response and improved OS in elderly patients (22).

However, Takeoka *et al* (23) did not find an association between sarcopenia, measured using SMI, and OS in patients with multiple myeloma (23). Moreover, results of the aforementioned meta-analysis demonstrated that sarcopenia was not associated with OS in the leukemia subgroup (9). Neto *et al* (24) did not highlight any effects of sarcopenia on mortality and toxicity in patients with lymphoma undergoing autologous

hematopoietic stem cell transplantation (24). Results of a multicenter study by Zilioli *et al* (25) suggested that there was no significant association between sarcopenia and either PFS or OS in patients with Hodgkin's lymphoma (25). Sarcopenia was also not associated with mortality in patients with hematopoietic malignancies in a subgroup analysis carried out by Au *et al* (26). In addition, Besutti *et al* (27) demonstrated that decreased levels of muscle density at the L3 level, but not SMI, were associated with OS in patients with diffuse large B-cell lymphoma (27).

Limited research into the potential influence of body composition parameters on PCNSL in clinical practice is available at present. Furtner *et al* (18) assessed the relevance of TMT as a proxy of sarcopenia for OS, and the results demonstrated that low levels of TMT were associated with shorter OS (HR 2.504; 95% CI, 1.608-3.911; P<0.001) (18). Leone *et al* (19) defined sarcopenia as either low L3-SMI or low TMT, demonstrating an association with both lower PFS (HR, 4.40; 95% CI, 1.66-11.61; P=0.003 and HR, 4.40; 95% CI, 1.68-11.49; P=0.003, respectively) and shorter OS (HR, 3.16; 95% CI, 1.09-9.11; P=0.034 and HR, 4.93; 95% CI, 1.78-13.65; P=0.002, respectively) (19). By contrast, results of the present study did not demonstrate a significant association with either OS or PFS in the present cohort. Compared with other datasets, differences in patient characteristics in the present cohort may account for the disparate results. Patients included in the present study exhibited an increased age. For example, the median age in the present study was 67.5 years, compared with 61 years in the study carried out by Leone *et al* and 62.7 years in the study carried out by Furtner *et al* (18,19). Moreover, 35/73 (48.0%) of the patients involved in the present study were sarcopenic (determined by SMI), while only 30.2% patients in the cohort presented by Leone *et al* (19) demonstrated an SMI below the threshold. In the cohort presented by Furtner *et al*, only 39.3% patients were sarcopenic as defined by TMT (18). In the present study, the OS time of 10 months was lower than the OS time of 31.9 months discussed by Furtner *et al* (18). In addition, 63.9% patients in the present study died during the observation period, compared with a 57% survival rate in the study carried out by Leone *et al* (19).

Notably, OS time in the present cohort may be too short to account for influences of sarcopenia on either clinical outcome. Hacker *et al* studied patients with gastric and gastroesophageal junction cancer, and reported that in cohorts with aggressive tumor characteristics and short survival times, the effect of sarcopenia may not lead to relevant differences in OS (28). In tumor entities or cohorts with an improved overall prognosis, differences in body composition may translate into relevant differences in outcome. The present cohort therefore does not prove that there is no influence of sarcopenia in PCNSL on either clinical parameter. However, within tumor entities, there will be patient groups that will not significantly profit from physical exercise in terms of prolonged survival time. Beyond survival parameters, sarcopenia may exert an influence on variables not measured in the present study, such as quality of life or other functional parameters (29).

The present study exhibits numerous limitations. This was a single center analysis with a retrospective design and a relatively small sample size. Further prospective studies on the relationship between sarcopenia and post-operative survival

Table III. Regression results for progression free survival and overall survival.

Parameters	Univariate			Multivariate		
	HR	CI 95%	P-value	HR	CI 95%	P-value
Low vs. high SMI	0.61	(0.31, 1.21)	0.16			
SMA	0.999	(0.99, 1.01)	0.89			
SMI	0.997	(0.96, 1.03)	0.85			
Muscle density	0.97	(0.94, 0.997)	0.03	0.98	(0.94, 1.02)	0.23
Muscle gauge	1.00	(0.999, 1.00)	0.07			

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals.

are required to verify the results obtained. Moreover, the association between LSMM and patient survival remained the key focus, and further clinical parameters were not considered. For example, well-established clinical parameters that influence survival, such as involvement of deep brain structures, were not analyzed (30,31). Moreover, parameters for age and sex were adjusted for in the multivariate analysis, as age has previously been shown to exert an effect. Patients were excluded from the present study due to missing staging CT scans or missing clinical data, potentially leading to selection bias. Notably, muscle indices were not associated with comorbidities.

In this work SMI was used as a measure of LSMM and only the cut-off values determined by Prado *et al* were used (20). The effects of other measurements of LSMM, such as PMI, or other cut-off values, were not evaluated. In our view, the cut-off values presented by Prado *et al* (20). are more practicable when compared to those by Martin *et al* (32). The definitions by Prado have been adopted in the international definition of sarcopenia (33). We preferred not to use Martin's definitions because the cut-off values are discontinuous, leading to diagnostic inaccuracies (34). As the SMI has already been normalized by body height, we do not deem an additional BMI cut-off necessary. Other cut-off values, for example those based on the psoas muscle area or psoas muscle index, are not as well validated in oncologic patients (35). We therefore chose not to apply them. Similarly, muscle measurements on other levels are not well substantiated. A combination of imaging and clinical tests might provide a more accurate measurement of low skeletal muscle mass. However, every clinical test carries with it the downside of subjectivity, in that they are dependent on patients' answers or the examiner. The advantage of imaging tests are their reproducibility and reliability in a routine clinical setting.

SMI does not measure sarcopenia, but low skeletal muscle mass. It is regarded as a proxy parameter for sarcopenia. Yet sarcopenia is a complex syndrome, including low muscle strength, low muscle quality and quantity and low muscle performance. Imaging parameters can account for muscle quantity and to a lesser extent for quality. These do not capture the entire syndrome. Further studies are warranted to see whether a combination of parameters might be better suited to identify patients at risk. However, we deem LSMM as measured on routine imaging a rapid and useful marker to screen for sarcopenia and potentially initiate adequate treatment.

In conclusion, results of the present study did not demonstrate a significant association between sarcopenia and clinical outcomes in patients with PCNSL. However, further studies are required to determine whether sarcopenia exerts an influence in other patient subgroups, after receiving certain treatments or when other measurements of body composition are applied.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

No funding was received.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

VF, MT, JO, ASu performed the study conception and design, data acquisition, data interpretation, drafting and revision of manuscript. MP performed data interpretation and analysis and revision. AW and ASt performed data acquisition, data interpretation, data analysis and revision. MH, DW, DM and VZ performed data acquisition and revision. ASu and DW confirm the authenticity of all the raw data. All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The present retrospective study was approved by the institutional review board. Informed patient consent was waived given the retrospective nature of the study (approval no. 145/21; Ethics Committee, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany).

Patient consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, Schlegel U, Siegal T, Soussain C, Abacioglu U, *et al*: Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: Guidelines from the European association for neuro-oncology. *Lancet Oncol* 16: e322-e332, 2015.
- Grommes C and DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 2410-2418, 2017.
- Batchelor T and Loeffler JS: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 1281-1288, 2006.
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA and McCarthy BJ: Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 105: 1414-1418, 2011.
- Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, Burkholder GA, Reid EG, Rodriguez B, Deeks SG, *et al*: Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 105: 1221-1229, 2013.
- Han CH and Batchelor TT: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 123: 4314-4324, 2017.
- Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M and DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma: The memorial sloan-kettering cancer center prognostic model. *J Clin Oncol* 24: 5711-5715, 2006.
- Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, *et al*: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-272, 2003.
- Surov A and Wienke A: Sarcopenia predicts overall survival in patients with malignant hematological diseases: A meta-analysis. *Clin Nutr* 40: 1155-1160, 2021.
- Kamarajah SK, Bundred J and Tan BHL: Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 22: 10-22, 2019.
- Mintziras I, Miligkos M, Wächter S, Manoharan J, Maurer E and Bartsch DK: Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 59: 19-26, 2018.
- Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, Zhang Q and Li Z: Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 33: 1419-1427, 2018.
- Bak SH, Kwon SO, Han SS and Kim WJ: Computed tomography-derived area and density of pectoralis muscle associated disease severity and longitudinal changes in chronic obstructive pulmonary disease: A case control study. *Respir Res* 20: 226, 2019.
- Weinberg MS, Shachar SS, Muss HB, Deal AM, Popuri K, Yu H, Nyrop KA, Alston SM and Williams GR: Beyond sarcopenia: Characterization and integration of skeletal muscle quantity and radiodensity in a curable breast cancer population. *Breast J* 24: 278-284, 2018.
- Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, Benbow JM and Muss HB: Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 23: 658-665, 2017.
- Karmali R, Alrifai T, Fughhi IAM, Ng R, Chukkapalli V, Shah P, Basu S, Nathan S, Szymanski-Grant K, Gordon LI, *et al*: Impact of cachexia on outcomes in aggressive lymphomas. *Ann Hematol* 96: 951-956, 2017.
- Camus V, Lanic H, Kraut J, Modzelewski R, Clatot F, Picquet JM, Contentin N, Lenain P, Groza L, Lemasle E, *et al*: Prognostic impact of fat tissue loss and cachexia assessed by computed tomography scan in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol* 93: 9-18, 2014.
- Furtner J, Nennig KH, Roetzer T, Gesperger J, Seebrecht L, Weber M, Grams A, Leber SL, Marhold F, Sherif C, *et al*: Evaluation of the temporal muscle thickness as an independent prognostic biomarker in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel)* 13: 566, 2021.
- Leone R, Sferuzza G, Calimeri T, Steffanoni S, Conte GM, De Cobelli F, Falini A, Ferreri AJM and Anzalone N: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol* 143: 109945, 2021.
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L and Baracos VE: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: A population-based study. *Lancet Oncol* 9: 629-635, 2008.
- Caram MV, Bellile EL, Englesbe MJ, Terjmanian M, Wang SC, Griggs JJ and Couriel D: Sarcopenia is associated with autologous transplant-related outcomes in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56: 2855-2862, 2015.
- Chu MP, Lieffers J, Ghosh S, Belch A, Chua NS, Fontaine A, Sangha R, Turner RA, Baracos VE and Sawyer MB: Skeletal muscle density is an independent predictor of diffuse large B-cell lymphoma outcomes treated with rituximab-based chemoimmunotherapy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 298-304, 2017.
- Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, Yamamura R, Araki T, Seura H, Okamura T, Koh H, Nakamae H, Hino M and Ohta K: Prognostic Effect of low subcutaneous adipose tissue on survival outcome in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16: 434-441, 2016.
- Neto AC, Moraes BDGC, Rocha IMG, Bezerra FA, Medeiros GOC, Alves LBO, Rossetti RAM, Fayh APT, Mariano LCB and Rocha V: Association of sarcopenia with toxicities and survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with lymphomas. *Blood* 132 (Suppl 1): S2158, 2018.
- Zilioli VR, Albano D, Arcari A, Merli F, Coppola A, Besutti G, Marcheselli L, Gramegna D, Muzi C, Manicone M, *et al*: Clinical and prognostic role of sarcopenia in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: A multicentre experience. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12: 1042-1055, 2021.
- Au PC, Li HL, Lee GK, Li GH, Chan M, Cheung BM, Wong IC, Lee VH, Mok J, Yip BH, *et al*: Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. *Osteoporos Sarcopenia* 7 (Suppl 1): S28-S33, 2021.
- Besutti G, Massaro F, Bonelli E, Braglia L, Casali M, Versari A, Ligabue G, Pattacini P, Cavuto S, Merlo DF, *et al*: Prognostic impact of muscle quantity and quality and fat distribution in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Front Nutr* 8: 620696, 2021.
- Hacker UT, Hasenclever D, Linder N, Stocker G, Chung HC, Kang YK, Moehler M, Busse H and Lordick F: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11: 135-144, 2020.
- Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, Mario J, Trotschel FM, Greer JA, Gallagher ER, Jackson VA, Kambadakone A, Hong TS, *et al*: Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer. *Oncologist* 23: 97-104, 2018.
- Moullignier A, Lamirel C, Picard H, Lebrette MG, Amiel C, Hamidi M, Polivka M, Mikol J, Cochereau I and Pialoux G: Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 89: 796-804, 2017.
- Lin CH, Yang CF, Yang HC, Fay LY, Yeh CM, Kuan AS, Wang HY, Gau JP, Hsiao LT, Chiou TJ, *et al*: Risk prediction for early mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Cancer* 10: 3958, 2019.
- Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB and Baracos VE: 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, 2013.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, *et al*: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 12: 489-495, 2011.
- Taguchi S, Nakagawa T and Fukuhara H: Inconsistencies in currently used definitions of sarcopenia in oncology. *Ann Oncol* 31: 318-319, 2020.
- Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen RFFM, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM and Van Gorp T: Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8: 630-638, 2017.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Prognostic Impact of Quality and Distribution of Adipose Tissue in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma

MATTES HINNERICHS¹, VINCENZO FERRARO¹, VANJA ZEREMSKI², DIMITRIOS MOUGIAKAKOS², JAZAN OMARI¹, MACIEJ PECH¹, CAROLINE BÄR¹, ANDREAS WIENKE^{3,4}, SYLVIA SAALFELD^{5,6}, ALEXANDRA STROBEL^{3,4}, ALEXEY SUROV¹, HANS JONAS MEYER^{7*} and DENISE WOLLESCHAK^{2*}

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

²Department of Hematology and Oncology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany;

³Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany;

⁴Profile Area Clinical Studies & Biostatistics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany;

⁵Department for Simulation and Graphics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany;

⁶Research Campus STIMULATE, Magdeburg, Germany;

⁷Diagnostic and Interventional Radiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Abstract. *Background/Aim:* Body composition assessment has shown promising results as a prognostic biomarker as depicted by cross-sectional imaging of several tumor entities including lymphomas. The present study sought to elucidate the prognostic relevance of subcutaneous and visceral fat tissue (SAT and VAT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Patients and Methods:* Overall, 74 patients (36 female patients, 46.7%) with a mean age of 64.2±12.8 years (range=23-81 years) were identified in the database with sufficient clinical and imaging data and included into this retrospective study. Fat area assessment was performed on one axial slice on L3-height derived from staging computed tomography (CT) images. Subcutaneous, visceral, and intramuscular adipose tissues (SAT, VAT, IMAT) were estimated. Also, density of SAT, VAT, and IMAT were estimated. Finally, the ratio VAT/SAT (VSR) was calculated. Overall and progression-free survival (OS and PFS) were

used as study end points. *Results:* In the observation period, overall, 47 patients (63.5%) died. Mean OS was 33.8±45.4 months and mean PFS was 26.6±42.7 months. The mean VAT value was 162±99.5 cm², the mean SAT was 202.4±103.3 cm², the mean VSR was 0.92±0.69. The hazard ratios (HRs) for overall survival were 0.87 for high VAT, 1.52 for SAT, and 0.73 for VSR in univariable analysis. For PFS it was 0.24 for VAT, 1.11 for SAT, and 1.07 for VSR. No values achieved statistical significance. Similar results were shown in Kaplan-Meier analysis for OS and PFS, respectively. *Conclusion:* Parameters of adipose tissue are not associated with OS and PFS in patients with PCNSL.

*These Authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Professor Alexey Surov, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, 39108 Germany. Tel: +49 3916701, e-mail: Alexey.Surov@med.ovgu.de

Key Words: Body composition, visceral fat tissue, CT, cerebral lymphoma.

Primary central nervous system (CNS) lymphoma (PCNSL) is an aggressive extra-nodal lymphoma exclusively involving the brain, spinal cord, cranial nerves, leptomeninges, and eyes (1, 2). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of this entity (1, 2). The incidence of PCNSL appears to be increasing in recent years according to epidemiological studies with an age-adjusted incidence of PCNSL of 0.16 per 100,000 (2). The highest rates were observed among older patients above 65 years.

CNS infiltration secondary to systemic DLBCLs or lymphomas occurring in immunodeficient patients is excluded from this disease entity and has a different prognosis (1, 2). To exclude other lymphoma types with a secondary CNS infiltration and intraocular involvement, several diagnostic examinations, including a computed tomography (CT) are performed for staging purposes (1-3). Conventional therapy for PCNSL is still divided into induction and consolidation phase with high dose methotrexate combined with rituximab and temozolomide (1).



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

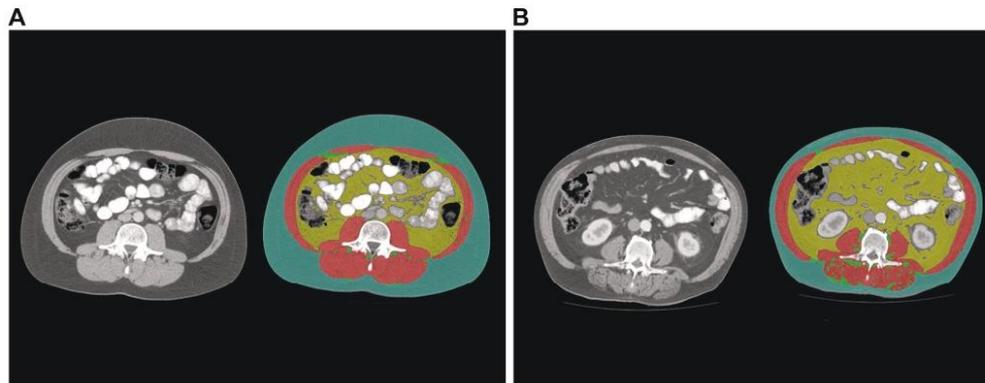


Figure 1. Estimation of adipose tissues: visceral adipose tissue (VAT, yellow colored), subcutaneous adipose tissue (SAT, green colored), intramuscular adipose tissue (IMAT, clear green colored). Skeletal muscles are colored in red. A) Representative images from patients with high VAT and SAT. B) Representative images from patients with high VAT and low SAT.

An emergent research field is body composition assessment utilizing cross-sectional imaging (4-7). By this approach, skeletal muscle area and fat areas can be calculated, which are important to assess sarcopenia and visceral obesity (6, 7). This is especially useful as the cross-sectional imaging is performed for diagnostic staging purposes and could, by this analysis, provide novel biomarkers without any further costs or radiation exposure.

There is growing evidence that these parameters are of predictive and prognostic relevance throughout oncology (4-8). Moreover, sarcopenia/low skeletal muscle mass (LSMM) can be a factor for treatment toxicity of chemotherapy and should be acknowledged as an important factor in oncologic patients (9). The importance of sarcopenia and visceral obesity as independent prognostic factors for oncologic patients is increasingly based on large studies and meta-analyses (4-7). However, there is still paucity of data regarding these novel CT-defined body composition parameters in patients with PCNSL. Therefore, the present study sought to elucidate the prognostic capabilities of CT-defined fat areas in PCNSL on overall and progression-free survival (OS, PFS).

Patients and Methods

Patient acquisition. This retrospective study was approved by the institutional review board. All patients with PCNSL were retrospectively assessed in one university hospital. Overall, 74 patients (36 female patients, 46.7%) with a mean age of 64.2 ± 12.8 years (range=23-81 years) were identified in the database with sufficient clinical and imaging data. All PCNSLs were histopathologically confirmed by stereotactic biopsy before admission of steroids.

Clinical parameters. For clinical parameters, the following parameters were retrieved from the clinical records. OS was defined as the survival within the observation period. PFS was determined as the time frame up to growth progression of the PCNSL, as defined by magnetic resonance imaging (MRI).

Treatment regimes typically recommended included systemic therapy for patients suitable for or capable of tolerating high doses of chemotherapy, whereas for unfit patients, 24-36 Gy of whole brain radiotherapy (WBRT) with a boost to gross disease for a total of 45 Gy is indicated. The first recommendation is high dose-methotrexate (MTX) at 8 g/m^2 with rituximab (R) and temozolomide or a reduced dose of 3.5 g/m^2 MTX with R, vincristine and procarbazine (R-MVP) as well as WBRT (1-3).

Imaging technique. All CT scans were obtained on a multidetector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare, Germany or Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems, Ottawa, Japan). Patients were positioned in supine position. The CT protocol was as follows: acquisition slice thickness 1 mm with 5 mm reconstructions, tube voltage 120 kV, automatic tube current modulation, pitch factor 1.2, collimation 0.6 mm.

Imaging acquisition was performed prior to therapy initiation. All images were assessed in consensus by two experienced radiologists (VF and AS) who were blinded to the clinical course of the patients. Measurements were performed on axial images at the L3 level in the soft tissue window (window of 45 to 250 HU) on a dedicated workstation (Infiniti PACS, Version 3.0, Infiniti Healthcare, Korea).

Subcutaneous, visceral, and intramuscular adipose tissues (SAT, VAT, IMAT) were semiautomatically measured with the freely available ImageJ software 1.48v (National Institutes of Health Image program). Also, density of SAT, VAT and IMAT were estimated. Finally, the ratio VAT/SAT (VSR) was calculated. One axial slice on the mid of the third lumbar vertebral (L3) was used, as it is commonly performed in the literature (6-8). The fat area was semiautomatically measured using the HU threshold levels of -190 and -30 HU, as proposed in similar studies (6-8).

Table I. Comparison of the investigated fat parameters between survivors and non-survivors.

Values	Survivors	Non-survivors	p-Value
VAT (cm ²)	178.29±104.84	155.87±97.14	0.36
SAT (cm ²)	189.98±119.51	210.51±95.13	0.43
TAT	385.59±185.89	381.43±158.49	0.92
IMAT (cm ²)	17.32±11.99	15.41±9.00	0.49
VSR (unitless)	1.12±0.79	0.84±0.64	0.11
VATI (cm ² /m ²)	59.48±32.29	53.43±32.31	0.45
SATI (cm ² /m ²)	65.54±41.63	74.34±36.31	0.35
TATI (cm ² /m ²)	130.92±61.37	133.22±57.30	0.87
IMAT density (HU)	-61.64±5.27	61.10±4.96	0.67
VAT density (HU)	-94.44±8.01	-94.59±8.28	0.94
SAT density (HU)	-96.86±9.32	-99.56±7.89	0.20

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

The proposed threshold value of 100 cm² was utilized as a cut-off value to determine visceral obesity, as used in previous studies (6-8). High SAT was defined as 100 cm² and high VSR was defined as 1.1. Figure 1 displays images from two representative patients with different fat area contents for illustrative purposes.

Statistical analysis. The statistical analysis and graphics creation were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0: IBM, New Armonk, NY, USA). Collected data were evaluated by means of descriptive statistics (absolute and relative frequencies). Group differences were calculated with the Mann-Whitney and Fisher exact tests, when suitable. Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. In all instances, *p*-values <0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

During the observation period, overall, 47 patients (63.5%) died. In the overall patient sample, the mean OS was 33.8±45.4 months and the mean PFS was 26.6±42.7 months. Table I provides an overview of the investigated fat parameters according to survival.

An overview of the investigated fat parameters in accordance with OS and PFS is given in Table II and Table III. None of the analyzed parameters of the adipose tissue differed between the subgroups.

For patients with visceral obesity, the mean OS was 40 months, whereas for patients without it was 12 months (*p*=0.65). For patients with high SAT, the mean OS was 25 months and for those with normal SAT it was 14 months (*p*=0.39). Finally, patients with high VSR had a mean OS of 28 months and in patients with normal VSR, the mean OS was 13 months (*p*=0.39).

Table II. Associations between parameters of adipose tissue and overall survival (univariable analysis).

Parameters	HR	95%CI	p-Value
VAT high vs. low	0.87	(0.47-1.62)	0.65
VSR high vs. low	0.73	(0.35-1.52)	0.40
SAT high vs. low	1.52	(0.58-3.99)	0.40
VAT (metric)	1.00	(0.997-1.0003)	0.93
SAT (metric)	1.001	(0.998-1.003)	0.52
TAT (metric)	1.00	(0.999-1.002)	0.69
IMAT (metric)	1.01	(0.98-1.04)	0.59
VSR (metric)	0.85	(0.51-1.40)	0.51
VATI (metric)	1.00	(0.99-1.009)	0.95
SATI (metric)	1.003	(0.996-1.01)	0.43
TATI (metric)	1.001	(0.996-1.006)	0.60
IMAT HU (metric)	1.02	(0.96-1.08)	0.51
VAT HU (metric)	1.002	(0.97-1.04)	0.89
SAT HU (metric)	0.99	(0.96-1.02)	0.54

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

Table III. Associations between parameters of adipose tissue and progression-free survival (univariable analysis).

Values	HR	95%CI	p-Value
VAT high vs. low	0.24	(0.68-2.25)	0.48
VSR high vs. low	1.07	(0.58-1.96)	0.84
SAT high vs. low	1.11	(0.50-2.48)	0.79
VAT (metric)	1.00	(0.997-1.0003)	0.93
SAT (metric)	1.001	(0.998-1.003)	0.52
TAT (metric)	1.00	(0.999-1.002)	0.69
IMAT (metric)	1.01	(0.98-1.04)	0.59
VSR (metric)	0.85	(0.51-1.40)	0.51
VATI (metric)	1.00	(0.99-1.009)	0.95
SATI (metric)	1.003	(0.996-1.01)	0.43
TATI (metric)	1.001	(0.996-1.006)	0.60
IMAT HU (metric)	1.02	(0.96-1.08)	0.51
VAT HU (metric)	1.002	(0.97-1.04)	0.89
SAT HU (metric)	0.99	(0.96-1.02)	0.54

HU: Hounsfield units; VAT: visceral adipose tissue; SAT: subcutaneous adipose tissue; TAT: total adipose tissue; IMAT: intramuscular adipose tissue; VSR: visceral subcutaneous ratio; VATI: visceral adipose tissue index; SATI: subcutaneous adipose tissue index; TATI: total adipose tissue index.

Regarding PFS, patients with visceral obesity had a mean PFS of 4 months and it was 5 months in patients with normal VAT (*p*=0.46). Patients with high SAT achieved a mean PFS of 5 months and patients with normal SAT had a mean PFS of 4 months (*p*=0.78). Finally, patients with high VSR showed a mean PFS of 4 months and in patients with normal

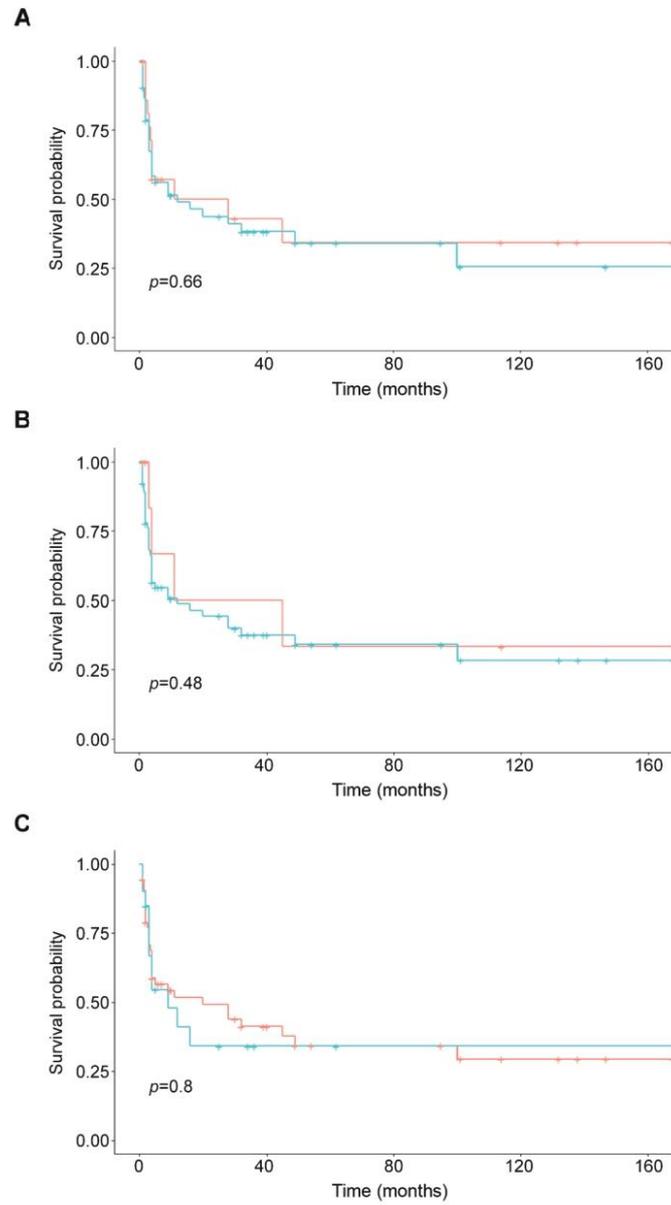


Figure 2. Kaplan-Meier curves of the overall survival of patients with different adipose tissue contents. A) Patients with high (green) and normal VAT (blue) ($p=0.66$). B) Patients with high (green) and normal (blue) SAT. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0.48$). C) Patients with high (green) and normal (blue) VSR ($p=0.80$).

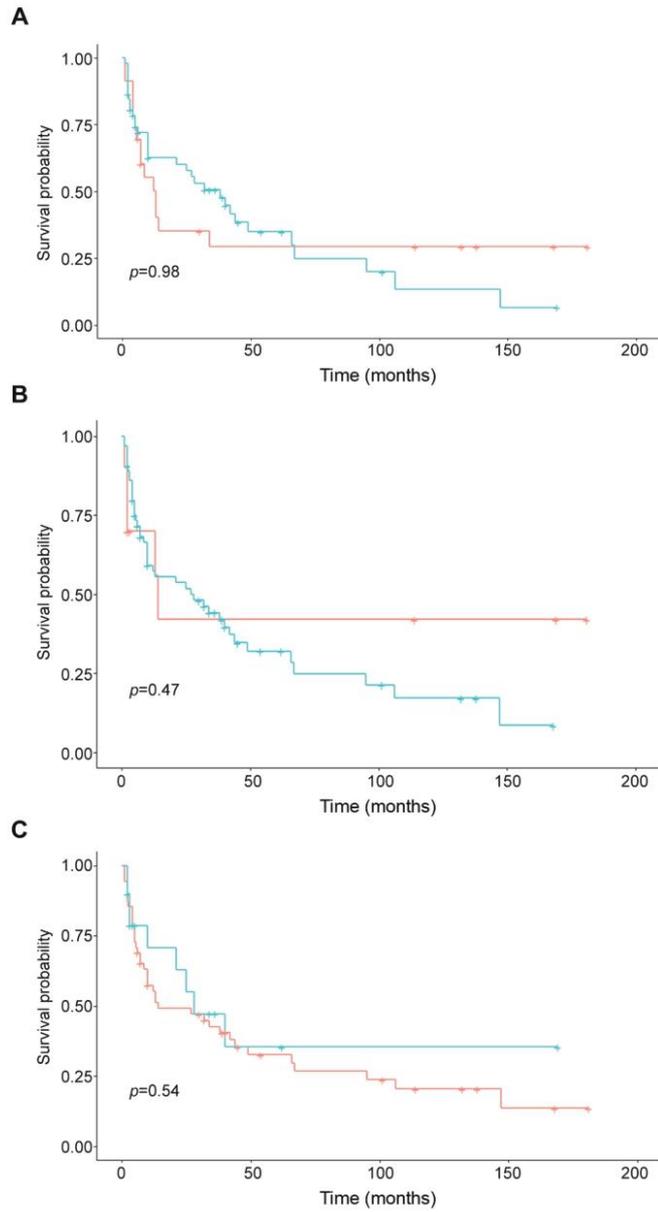


Figure 3. Kaplan-Meier curves of the progression-free survival of patients with different adipose tissue contents. A) Patients with high (green) and normal (blue) VAT ($p=0.98$). B) Patients with high (green) and normal (blue) SAT ($p=0.47$). C) Patients with high (green) and normal (blue) VSR ($p=0.54$).

VSR it was 5 months ($p=0.83$). The Kaplan-Meier curves display the survival data (Figure 2 and Figure 3).

Discussion

This study employed CT-defined body composition to elucidate its possible prognostic relevance in PCNSL. As a key finding, there were no statistically significant differences between patients with high fat areas compared to those with low fat areas for SAT as well as VAT. Therefore, parameters of adipose tissue cannot be used as biomarkers in PCNSL.

There has been a plethora of studies investigating the prognostic relevance of LSMM and visceral fat areas throughout different medical areas with predominance in oncology (4-8).

A large umbrella analysis studied associations between LSMM and oncological prognosis and identified a pooled odds ratio of 1.97 (95%CI=1.45-2.68) based on 3 studies comprising overall 1,123 patients for non-relapse mortality (4).

The included studies investigated lymphomas as well as leukemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (10). Treatment regimes differed significantly from extracranial hematological disorders. That is why there is definite need to investigate the associations between body composition parameters and survival data in PCNSL.

LSMM is established as an independent risk factor for postoperative complications, especially in abdominal surgery (11). In several tumor entities, such as gastric and pancreatic cancer, there is a clear link between visceral obesity and short- and long-term complications after surgical treatment (11).

Visceral obesity, defined as a high visceral fat area above 100 cm², was identified to be another important prognostic factor derived from CT images (11). This threshold was used in most studies to dichotomize the VAT parameter. However, there are also other approaches such as tertiles or using the VAT as a metric parameter. In the clinic, it can be better used using a dichotomized approach.

As such, in the study by Shin *et al.* investigating 156 patients with DLBCL undergoing R-CHOP treatment, they employed a threshold value of the third tertile (12). With this approach, strong associations between high VAT and PFS as well as OS could be identified (HR=2.13, 95%CI=1.12-4.0 and HR=2.66, 95%CI=1.30-5.44, respectively) (12). Notably, VAT assessment was strongly associated with survival, whereas conventional BMI was not. This finding emphasizes that CT-based body composition provided novel data beyond clinical data.

In another study that analyzed multiple myeloma, the subcutaneous fat area was associated with a poor OS (HR=4.05; $p=0.02$), whereas visceral fat area was not (13). Therefore, one can assume that for different hematological disorders, different body composition parameters should be identified and utilized in clinical routine.

In PCNSL, established prognostic factors have been proposed by the International Extranodal Lymphoma Study group comprising age, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS), serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, cerebrospinal fluid (CSF) protein concentration, and involvement of deep brain structures (14, 15). The Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic score utilizes age and Karnofsky performance status as important features. For imaging, the apparent diffusion coefficient value (ADC) derived from MRI seems to be a promising imaging biomarker, which can provide additional prognostic value (16).

LSMM is another relevant factor in ICNSL. So far, it has been shown that PFS (HR=4.40, 95%CI=1.66-11.61, $p=0.003$) and OS (HR=3.16, 95%CI=1.09-9.11) were associated with LSMM defined by CT on L3 level as well as temporal muscle thickness derived by brain MRI (17). One can conclude that the effects of sarcopenia are more important regarding the prognosis in PCNSL compared to fat areas, as sarcopenia is a key factor of chemotoxicity, which can lead to changes in systemic treatment.

Similar results have also been reported in gastric cancer patients undergoing palliative systemic treatment (18). So far, VAT has not been found to predict prognosis in gastric cancer (18).

The present study is not free from limitations. First, it is a retrospective analysis of one center, and there may be selection bias. Second, the time delay between CT imaging and treatment differed. However, the effect of treatment on body composition might be neglected in a short time frame. Third, treatment regimes differed between the patients, which reflects the daily clinical routine.

In conclusion, parameters of adipose tissue are not associated with OS and PFS in patients with PCNSL.

Conflicts of Interest

The Authors report no conflicts of interest concerning this study.

Authors' Contributions

MH, VF, HJM, VZ, DM, JO, MP, and AS designed the study and analysis. Clinical data were acquired by MH, KM, ERS, JR, and MRA. The study was supervised by AS, DW, AW, SS, and AS. The manuscript was prepared by AS with input from all Authors.

References

- Schaff LR and Grommes C: Primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 2021. PMID: 34699590. DOI: 10.1182/blood.2020008377
- Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y and Chen T: Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res* 9(1): 32, 2021. PMID: 33957995. DOI: 10.1186/s40364-021-00282-z

- 3 Tateishi K, Miyake Y, Nakamura T and Yamamoto T: Primary central nervous system lymphoma: clinicopathological and genomic insights for therapeutic development. *Brain Tumor Pathol* 38(3): 173-182, 2021. PMID: 34255226. DOI: 10.1007/s10014-021-00408-z
- 4 Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, Cui Y, Shen X and Wu X: Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med* 9(21): 7964-7978, 2020. PMID: 32924316. DOI: 10.1002/cam4.3428
- 5 Borggreve AS, den Boer RB, van Boxel GI, de Jong PA, Veldhuis WB, Steenhagen E, van Hillegersberg R and Ruurda JP: The predictive value of low muscle mass as measured on CT scans for postoperative complications and mortality in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 9(1): 199, 2020. PMID: 31940770. DOI: 10.3390/jcm9010199
- 6 Yang Z, Zhou X, Ma B, Xing Y, Jiang X and Wang Z: Predictive value of preoperative sarcopenia in patients with gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Surg* 22(11): 1890-1902, 2018. PMID: 29987739. DOI: 10.1007/s11605-018-3856-0
- 7 Albano D, Messina C, Vitale J and Sconfienza LM: Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol* 30(4): 2199-2208, 2020. PMID: 31834509. DOI: 10.1007/s00330-019-06573-2
- 8 Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L and Baracos VE: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9(7): 629-635, 2008. PMID: 18539529. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- 9 Surov A, Pech M, Gessner D, Mikusko M, Fischer T, Alter M and Wienke A: Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis. *Clin Nutr* 40(10): 5298-5310, 2021. PMID: 34536638. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.08.023
- 10 Jia S, Qiao R, Xiao Y, Qin D, Zhao W, Zhao Y, Liu X and Dong B: Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignancies undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 28(8): 3533-3542, 2020. PMID: 32090284. DOI: 10.1007/s00520-020-05359-3
- 11 Saravana-Bawan B, Goplen M, Alghamdi M and Khadaroo RG: The relationship between visceral obesity and post-operative complications: a meta-analysis. *J Surg Res* 267: 71-81, 2021. PMID: 34130241. DOI: 10.1016/j.jss.2021.04.034
- 12 Shin DY, Kim A, Byun BH, Moon H, Kim S, Ko YJ, Kim MJ, Lee HR, Kang HJ, Na II, Park S, Lee SS and Yang SH: Visceral adipose tissue is prognostic for survival of diffuse large B cell lymphoma treated with frontline R-CHOP. *Ann Hematol* 95(3): 409-416, 2016. PMID: 26658607. DOI: 10.1007/s00277-015-2571-0
- 13 Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, Yamamura R, Araki T, Seura H, Okamura T, Koh H, Nakamae H, Hino M and Ohta K: Prognostic effect of low subcutaneous adipose tissue on survival outcome in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16(8): 434-441, 2016. PMID: 27263047. DOI: 10.1016/j.clml.2016.04.010
- 14 Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E and Cavalli F: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21(2): 266-272, 2003. PMID: 12525518. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.139
- 15 Han CH and Batchelor TT: Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 123(22): 4314-4324, 2017. PMID: 28950405. DOI: 10.1002/encr.30965
- 16 Baek DW, Cho HJ, Bae JH, Sohn SK and Moon JH: Apparent diffusion coefficient as a valuable quantitative parameter for predicting clinical outcomes in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood Res* 55(2): 99-106, 2020. PMID: 32408414. DOI: 10.5045/br.2020.2020032
- 17 Leone R, Sferruzza G, Calimeri T, Steffanoni S, Conte GM, De Cobelli F, Falini A, Ferreri AJM and Anzalone N: Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: The role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol* 143: 109945, 2021. PMID: 34492625. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109945
- 18 Hacker UT, Hasenclever D, Linder N, Stocker G, Chung HC, Kang YK, Moehler M, Busse H and Lordick F: Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(1): 135-144, 2020. PMID: 31464089. DOI: 10.1002/jcsm.12484

Received August 14, 2022

Revised August 24, 2022

Accepted August 25, 2022



CT-defined sarcopenia predicts treatment response in primary central nervous system lymphomas

Alexey Surov^{1,2} · Hans Jonas Meyer³ · Mattes Hinnerichs² · Vincenzo Ferraro² · Vanja Zeremski⁴ · Dimitrios Mouggiakakos⁴ · Sylvia Saalfeld^{5,6} · Andreas Wienke⁷ · Alexandra Strobel⁷ · Denise Wolleschak⁴

Received: 30 October 2022 / Revised: 13 February 2023 / Accepted: 12 March 2023
© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Radiology 2023

Abstract

Objective Body composition assessment derived from cross-sectional imaging has shown promising results as a prognostic biomarker in several tumor entities. Our aim was to analyze the role of low skeletal muscle mass (LSMM) and fat areas for prognosis of dose-limiting toxicity (DLT) and treatment response in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL).

Methods Overall, 61 patients (29 female patients, 47.5%) with a mean age of 63.8 ± 12.2 years, range 23–81 years, were identified in the data base between 2012 and 2020 with sufficient clinical and imaging data. Body composition assessment, comprising LSMM and visceral and subcutaneous fat areas, was performed on one axial slice on L3-height derived from staging computed tomography (CT) images. DLT was assessed during chemotherapy in clinical routine. Objective response rate (ORR) was measured on following magnetic resonance images of the head accordingly to the Cheson criteria.

Results Twenty-eight patients had DLT (45.9%). Regression analysis revealed that LSMM was associated with objective response, OR = 5.19 (95% CI 1.35–19.94, $p = 0.02$) (univariable regression), and OR = 4.23 (95% CI 1.03–17.38, $p = 0.046$) (multivariable regression). None of the body composition parameters could predict DLT. Patients with normal visceral to subcutaneous ratio (VSR) could be treated with more chemotherapy cycles compared to patients with high VSR (mean, 4.25 vs 2.94, $p = 0.03$). Patients with ORR had higher muscle density values compared to patients with stable and/or progressive disease ($34.46 \pm$ vs $28.18 \pm$ HU, $p = 0.02$).

Conclusions LSMM is strongly associated with objective response in patients with PCNSL. Body composition parameters cannot predict DLT.

Clinical relevance statement Low skeletal muscle mass on computed tomography (CT) is an independent prognostic factor of poor treatment response in central nervous system lymphoma. Analysis of the skeletal musculature on staging CT should be implemented into the clinical routine in this tumor entity.

Key Points

- Low skeletal muscle mass is strongly associated with the objective response rate.
- No body composition parameters could predict dose-limiting toxicity.

Keywords Sarcopenia · Tomography, X-ray computed · Lymphoma

Alexey Surov and Hans Jonas Meyer contributed equally for the work.

✉ Alexey Surov
Alexey.Surov@gmx.de

¹ Department of Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling University Hospital, Ruhr University, Bochum, Germany

² Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany

³ Department of Radiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

⁴ Department of Hematology and Oncology, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁵ Department for Simulation and Graphics, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁶ Research Campus STIMULATE, Magdeburg, Germany

⁷ Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics, and Informatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Abbreviations

CI	Confidence interval
CR	Complete response
CT	Computed tomography
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLT	Dose-limiting toxicity
FFM	Fat-free mass
FM	Fat mass
HU	Hounsfield unit
IMAT	Intramuscular adipose tissue
L	Lumbar
LSMM	Low skeletal muscle mass
MRI	Magnetic resonance imaging
OR	Odds ratio
ORR	Objective response rate
PCNSL	Primary central nervous system lymphoma
PD	Progressive disease
SAT	Subcutaneous adipose tissue
SMA	Skeletal muscle area
SMI	Skeletal muscle index
TAT	Total adipose tissue
VAT	Visceral adipose tissue
VSR	Visceral to subcutaneous ratio
WBRT	Whole-brain radiotherapy

Background

Primary central nervous system (CNS) lymphoma (PCNSL) is an aggressive extranodal lymphoma exclusively involving the brain, spinal cord, cranial nerves, leptomeninges, and eyes [1]. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of this entity [1]. The incidence of PCNSL is increasing in recent years with a reported age-adjusted incidence of PCNSL of 0.16 per 100,000 [2]. The highest incidence rate was observed among older patients over 65 years. To exclude other lymphoma types with a secondary CNS infiltration, computed tomography (CT) is performed for staging purposes among other diagnostic modalities [1]. PCNSL has different diagnostic implications, treatment regimes, and outcomes compared to lymphoma occurring in the other part of the body, which results in separate observations and studies of this entity [1, 2].

Nowadays, assessment of body composition represents an emergent research field in general medicine, in particular in radiology and oncology [3–7]. So far, the skeletal muscle area and fat areas, most commonly subcutaneous and visceral fat areas, can be quantified on radiological images. Parameters of body composition can predict relevant outcomes in oncology [3–8]. For instance, low skeletal muscle mass (LSMM) is an important factor for occurrence of

treatment toxicity [8]. However, data regarding body composition in PCNSL are still scarce to date.

Therefore, the aim of the present study was to elucidate the prognostic role of CT-defined body composition parameters on dose-limiting toxicity (DLT) and treatment response in patients with PCNSL.

Methods**Patient acquisition**

This retrospective study was approved by the institutional review board (Nr. 145/21, Ethics Committee, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany).

All patients with PCNSL were retrospectively assessed within the time period 2012 to 2020 in one university hospital. Overall, 61 patients (29 female patients, 47.5%) with a mean age of 63.8 ± 12.2 years, range 23–81 years, were identified in the data base with sufficient clinical and imaging data. In every case, the diagnosis of PCNSL was confirmed by histopathological examination after stereotactic biopsy before admission of steroids.

Inclusion criteria for the present study were as follows:

- -contrast-enhanced staging CT at baseline diagnosis
- -histopathological diagnosis after biopsy or surgery
- -first-line standard treatment with radio-chemotherapy

Exclusion criteria were as follows:

- -no available staging CT or no contrast-enhanced CT
- -secondary CNS involvement lymphoma
- -second- or third-line treatment.

Objective response rate

All patients were initially evaluated with magnetic resonance imaging (MRI) of the brain during clinical routine. Response was assessed based on serial brain MRI, beginning within 4 weeks from initiation of induction treatment and reassessed every month thereafter for 4–6 months when possible. Patients then underwent CNS imaging with MRI every 3 months for the first year and followed clinically after stable findings on imaging. No MRIs were performed during steroid therapy. Measurable lesions were required to be at least 2 cm in diameter. Treatment response was defined as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD). As such, complete response (CR) was defined as complete disappearance of contrast enhancement on MRI. Partial response (PR) is defined as a 50% decrease

in enhancing tumor diameters. Progressive disease (PD) is defined as 25% increase in the enhancing lesions and appearance of any new CNS or non-CNS site of disease. Any other situation was characterized as stable disease (SD). Objective response was defined as CR or PR, as previously described [10].

Treatment

Conventional therapy for PCNSL is divided into induction and consolidation phase. In 2020, the National Comprehensive Cancer Network guidelines recommend systemic therapy for patients suitable for or capable of tolerating high-dose chemotherapy, while for unfit patients, 24–36 Gy of whole-brain radiotherapy (WBRT) with a boost to gross disease for a total of 45 Gy is indicated, as first recommendation is a high-dose methotrexate at 8 g/m² with rituximab and temozolomide or a reduced dose of 3.5 g/m² methotrexate with rituximab, vincristine, and procarbazine as well as WBRT [1–3].

Dose-limiting toxicity

DLT was defined as any treatment-related grade 3 or 4 hepatic toxicity (i.e., aminotransferase levels exceeding 5.1 or 10 times the normal reference values) or any grade ≥ 4 hematologic toxicity (neutrophils $< 500/\text{mm}^3$, hemoglobin $< 5 \text{ g/dL}$, platelets $< 25 \times 10^9/\text{L}$) during the first treatment course, according to the Radiation Therapy Oncology Group criteria [11]. The DLT was evaluated following 3 months of post-treatment follow-up.

Imaging technique

All CT scans were obtained on a clinical multidetector CT scanner of different vendors (Siemens Somatom Definition AS + , Siemens Healthcare or Canon Aquilion Prime, Canon Medical Systems). The analyzed CT images were obtained before any form of treatment at the baseline staging CT. The CT protocol was as follows: acquisition slice thickness 1 mm with 5-mm reconstructions, tube voltage 120 kV, automatic tube current modulation, pitch factor 1.2, collimation 0.6 mm. In all cases, contrast media was given and the CT scan was acquired in portal venous phase after 40 s after intravenous injection.

All images were assessed in consensus by two experienced radiologists (V.F. and A.S.) who were blinded to the clinical course of the patients. Measurements were performed on axial images in the soft tissue window (window of 45 to 250 HU) on a dedicated workstation (Infinitt PACS, version 3.0, Infinitt Healthcare).

Body composition quantification

Parameters of body composition were semiautomatically measured with the freely available ImageJ software 1.48v (National Institutes of Health Image Program). One axial slice on the mid of the third lumbar vertebra (L3) was used according to the previous descriptions [4, 6]. Skeletal muscle area (SMA) was calculated with the threshold values of -29 and 150 HU [6]. SMA was divided by the height squared to calculate the skeletal muscle index (SMI). For sarcopenia definition, the SMI threshold proposed by Prado et al was used: $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for male and $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for female patients [7].

Fat areas were measured using the HU threshold levels of -190 and -30 HU [6]. Visceral adipose tissue (VAT) was measured as the intra-abdominal fat and subcutaneous adipose tissue (SAT) as the fat area located subcutaneously. Visceral to subcutaneous ratio (VSR) was calculated as a ratio of visceral to subcutaneous fat.

The proposed threshold value of 100 cm^2 was utilized as a cut-off value to determine visceral and/or subcutaneous obesity [12]. High VSR was defined as 1.1. Figures 1a and b display two representative patients for illustrative purposes.

Statistical analysis

The statistical analysis and graphics creation were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0; IBM corporation). Collected data were evaluated by means of descriptive statistics (means, absolute and relative frequencies). Group differences were calculated with the Mann–Whitney-U- test and Fisher exact test, when suitable. Uni- and multivariable regression analysis was used to elucidate possible associations. In all instances, *p* values were interpreted exploratorily.

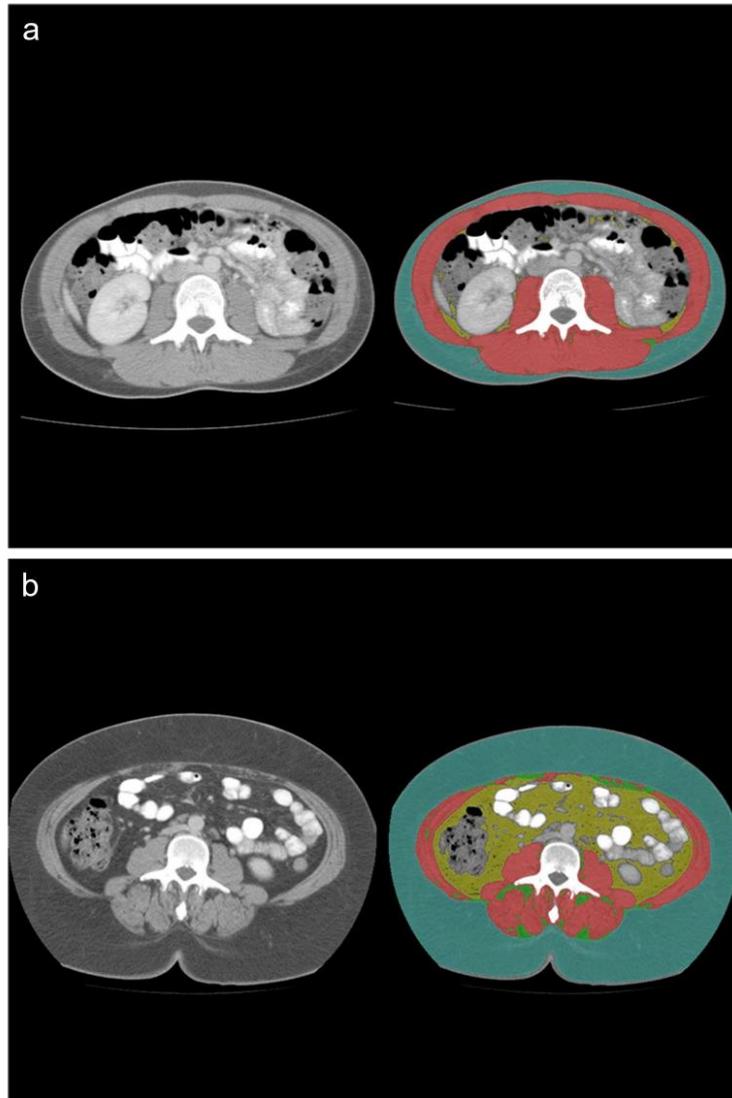
Results

The patients received in median 4 cycles of chemotherapy, range 1–8 cycles.

Overall, 19 patients (31.1%) had progressive disease, 23 patients showed complete response (37.7% of all patients and 65.7% of patients with treatment response), and 12 patients had partial response (19.7% of all patients and 34.2% of patients with treatment response), and 3 patients had stable disease (4.9%). For 4 patients (6.6%), no treatment was possible, and therefore no follow-up was performed.

The mean values of the analyzed body composition parameters were as follows: VAT, $165 \pm 101.5 \text{ cm}^2$; SAT, $190.8 \pm 82.5 \text{ cm}^2$; VSR, 0.96 ± 0.71 ; SMI, $45.8 \pm 9.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Visceral obesity was identified in 35 patients (57.4%).

Fig. 1 Representative cases of the patient sample. Red, skeletal muscle area; blue, subcutaneous adipose tissue area; yellow, visceral adipose tissue area; green, intramuscular adipose tissue area. **a** Case with high skeletal muscle area and normal adipose tissue areas. **b** Case with high visceral and subcutaneous fat areas and low skeletal muscle area



Associations between body composition and DLT

DLT occurred in 28 patients (45.9%). No body composition parameter was associated with occurrence of DLT (Tables 1 and 2).

However, patients with normal VSR could receive more chemotherapy cycles compared to patients with high VSR (mean 4.25 vs 2.94, $p=0.03$). There were no strong associations between dichotomized body composition parameters and metric parameters on DLT (Table 3).

Table 1 Body composition parameters in patients with and without DLT

Body composition parameters	Patients with DLT, mean values	Patients without DLT, mean values	<i>p</i> value
SMA	130.48	141.58	0.25
SMI	44.92	48.07	0.25
Muscle density	31.91	31.10	0.86
Muscle gauge	1474.43	1517.79	0.80
VAT	151.46	186.53	0.21
SAT	185.43	197.93	0.58
TAT	353.18	401.64	0.25
IMAT	16.28	17.18	0.75
VSR	0.90	1.08	0.35
VATI	51.61	63.25	0.20
SATI	65.79	69.09	0.71
TATI	123.12	138.37	0.31
IMAT HU	-61.80	-62.01	0.87
VAT HU	-95.56	-96.14	0.80
SAT HU	-99.12	-100.33	0.62
SMI/VATI	1.93	1.04	0.32
SMI/TATI	0.49	0.40	0.40
FFM	45.20	48.53	0.25
FM	26.03	28.07	0.25

Associations between body composition and ORR

Patients with objective response had higher muscle density values compared to patients with SD and/or PD (Table 4). Moreover, muscle gauge was also higher in patients with objective response. Other body composition parameters were not associated with objective response.

Regression analysis revealed that sarcopenia predicted OR, OR = 5.19 (95% CI 1.35–19.94) *p* = 0.02 (univariable

Table 2 DLT and number of cycles according to the dichotomized body composition parameters

	Sarcopenia	Non-sarcopenia	<i>p</i> values
DLT+, <i>n</i>	3	16	0.35*
Number of cycles	3.36	4.07	0.22**
	High VAT	Normal VAT	
DLT+, <i>n</i>	15	4	0.23*
Number of cycles	3.63	4.47	0.14**
	High SAT	Normal SAT	
DLT+, <i>n</i>	17	2	0.51*
Number of cycles	3.90	3.89	0.99**
	High VSR	Normal VSR	
DLT+, <i>n</i>	6	13	0.56*
Number of cycles	2.94	4.25	0.03**

*DLT+, *n*, number of patients

**Number of cycles: mean

Table 3 Influence of body composition parameters on DLT (univariable analysis)

Body composition parameter	OR	95% CI	<i>p</i> value
SMI low vs high	1.96	(0.48, 8.04)	0.35
VAT high vs low	2.16	(0.61, 7.73)	0.24
VSR high vs low	1.43	(0.43, 4.76)	0.56
SAT high vs low	1.75	(0.33, 9.35)	0.51

Low SMI, M < 52.4 and F < 38.5

High VAT, > 100

High SAT, > 100

High VSR, > 1.1

regression), and OR = 4.23 (95% CI 1.03, 17.38), *p* = 0.046 (multivariable regression) (Table 5).

Discussion

The present study used CT-defined body composition parameters for prediction DLT and treatment response in patients with PCNSL. As a key finding, body composition parameters were not able to predict DLT but sarcopenia was strongly associated with objective response. Therefore, assessment of body composition in PCNSL can be recommended for prediction of treatment course.

Table 4 Body composition parameters in patients with and without objective response

Body composition parameters	Patients with objective response, mean values	Patients without objective response, mean values	<i>p</i> value
SMA	141.97	122.78	0.053
SMI	47.74	43.60	0.13
Muscle density	34.46	28.18	0.02
Muscle gauge	1658.66	1274.68	0.02
VAT	163.74	162.74	0.97
SAT	180.69	219.15	0.08
TAT	359.02	400.12	0.33
IMAT	14.59	18.23	0.15
VSR	1.02	0.75	0.15
VATI	55.01	56.20	0.90
SATI	62.59	78.50	0.06
TATI	122.70	141.06	0.21
IMAT HU	-62.14	-62.26	0.92
VAT HU	-96.77	-94.52	0.34
SAT HU	-98.97	-102.48	0.13
SMI/VATI	2.05	1.21	0.35
SMI/TATI	0.53	0.34	0.06
FFM	48.65	42.89	0.053
FM	26.28	28.01	0.33

Table 5 Influence of body composition parameters on objective response

Body composition parameter	OR	95% CI	<i>p</i> values
Univariable analysis			
SMI high vs low	5.19	(1.35, 19.94)	0.02
VAT high vs low	1.37	(0.44, 4.29)	0.59
VSR high vs low	1.22	(0.35, 4.29)	0.75
Multivariable analysis (adjusted for age and sex)			
SMI high vs low	4.23	(1.03, 17.38)	0.046

The emerging field of body composition utilized cross-sectional imaging modalities acquired for diagnostic purposes and can provide novel quantitative biomarkers of the constitution of the body [3–9]. A plethora of studies were published investigating the prognostic relevance of LSMM and adipose tissue throughout medicine, predominantly in oncology [3–9].

Notably, most studies tested the prognostic implications of body composition parameters but not their predictive role [3]. However, for direct treatment guidance, the predictive role of an imaging biomarker is of great importance. As a novel finding of the present study, sarcopenia is strongly associated with objective response. There are no published data regarding possible associations between body composition and objective response.

According to the literature, established independent prognostic factors in PCNSL are age, Karnofsky performance index, sex, and response to induction chemotherapy [13]. Regarding predictive imaging markers, a recent study could highlight the important role of dynamic contrast-enhanced MRI, which was correlated with objective response [14]. However, assessment of sarcopenia is a by-product of existing imaging data, whereas dynamic contrast-enhanced MRI must be obtained additionally with a further time consumption.

Several reasons could cause the identified association between sarcopenia and objective response. It was clearly shown that skeletal muscle area as a surrogate parameter for overall body constitution is an important factor for chemotherapy tolerance and effectiveness. As such, in a recent meta-analysis, sarcopenia was associated with overall therapy toxicity, OR = 2.19, 95% CI 1.78–2.68 [8]. This was clearly shown as well as in curative as palliative setting. Furthermore, the present study identified that also muscle quality expressed by muscle density and muscle gauge was associated with objective response. Finally, an important finding of the present study is that VSR might be an interesting factor to predict the number of chemotherapy cycles in patients with PCNSL.

Previously, only few studies analyzed the prognostic role of body composition in PCNSL. In a recent study, it has

been shown that LSMM/sarcopenia predicted progression-free survival (HR = 4.40, 95% CI 1.66–11.61, $p = 0.003$) and overall survival (HR = 3.16, 95% CI 1.09–9.11, $p = 0.034$) [15]. Similar results were reported also by other authors [16].

According to the literature, measure of the muscle status on CT at the L3 level represents a standardized method to quantify the skeletal musculature [17]. The employed method, also used in the present study, provides reliable and validated results [6]. In PCNSL, previous investigations used different measurements, levels, and values for estimation of sarcopenia. So far, Leone et al measured skeletal muscle status on the L3 level as well as temporal muscle thickness derived by brain MRI [15]. Furtner et al used only the temporal muscle thickness [16]. It was shown that temporal muscle thickness was an independent predictor of mortality (HR = 2.5, 95% CI 1.6–3.9, $p < 0.001$) [16]. Clearly, further studies are needed to compare the prognostic and predictive role of temporal muscle thickness as a surrogate parameter of muscle status in comparison to the standardized approach on the level of L3. Importantly, every patient with PCNSL needs a staging CT to rule out extracranial manifestations [2]; analysis of body composition can be performed in clinical routine without the need for new scans.

Interestingly, as reported previously, reduced muscle quality and increased intermuscular fat were associated with poor prognosis in DLBCL [18]. However, in the present study, no associations between DLT and/or objective response and intramuscular adipose tissue could be found.

The present study is not free from limitations. First, it is a retrospective analysis of one center. This fact might result in a selection bias. Second, the time delay between CT imaging and treatment differed slightly due to clinical routine. However, the effect of treatment on body composition might be neglected in a short time frame. Third, treatment regime differed between the patients. However, this reflects the daily clinical routine. Fourth, contrast media phase could have an influence on HU measurement of the muscle and fat density. However, all patients were investigated in portal venous phase, which should reduce possible bias. Beyond that, the absolute HU differences between different contrast media phases are relatively small [19].

In conclusion, sarcopenia is strongly associated with objective response in patients with PCNSL. None of body composition parameters can predict DLT in PCNSL.

Funding The authors state that this work has not received any funding.

Declarations

Guarantor The scientific guarantor of this publication is Alexey Surov.

Conflict of interest The authors of this manuscript declare no relationships with any companies, whose products or services may be related to the subject matter of the article.

Statistics and biometry One of the authors has significant statistical expertise.

Informed consent Written informed consent was waived by the institutional review board.

Ethical approval Institutional review board approval was obtained.

Study subjects or cohorts overlap No study subjects or cohorts have been previously reported.

Methodology

- retrospective
- observational
- performed at one institution

References

1. Schaff LR, Grommes C (2022) Primary central nervous system lymphoma. *140(9):971–979*
2. Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y, Chen T (2021) Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res 9(1):32*
3. Xia L, Zhao R, Wan Q et al (2020) Sarcopenia and adverse health-related outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med 9(21):7964–7978*
4. Borggreve AS, den Boer RB, van Boxel GI et al (2020) The predictive value of low muscle mass as measured on CT scans for postoperative complications and mortality in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med 9(1):199*
5. Yang Z, Zhou X, Ma B et al (2018) Predictive value of preoperative sarcopenia in patients with gastric cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Gastrointest Surg 22(11):1890–1902*
6. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM (2020) Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol 30(4):2199–2208*
7. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ (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(7):629–635*
8. Surov A, Pech M, Gessner D et al (2021) Low skeletal muscle mass is a predictor of treatment related toxicity in oncologic patients. A meta-analysis *Clin Nutr 40(10):5298–5310*
9. Jia S, Qiao R, Xiao Y et al (2020) Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignances undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer 28(8):3533–3542*
10. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol 23(22):5034–43*
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys 31(5):1341–1346*
12. Saravana-Bawan B, Goplen M, Alghamdi M, Khadaroo RG (2021) The relationship between visceral obesity and post-operative complications: a meta-analysis. *J Surg Res 267:71–81*
13. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H et al (2020) Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: an LOC network study. *Neurology 94(10):e1027–e1039*
14. Fu F, Sun X, Li Y et al (2021) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict chemotherapeutic responses and survival in primary central-nervous-system lymphoma. *Eur Radiol 31(4):1863–1871*
15. Leone R, Sferruzza G, Calimeri T et al (2021) Quantitative muscle mass biomarkers are independent prognosis factors in primary central nervous system lymphoma: the role of L3-skeletal muscle index and temporal muscle thickness. *Eur J Radiol 143:109945*
16. Furtner J, Nennung KH, Roetzer T et al (2021) Evaluation of the temporal muscle thickness as an independent prognostic biomarker in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancers (Basel) 13(3):566*
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al (2019) Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing 48(4):601*
18. Besutti G, Massaro F, Bonelli E et al (2021) Prognostic impact of muscle quantity and quality and fat distribution in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Front Nutr 8:620696*
19. Gohmann RF, Temiz B, Seitz P et al (2021) Segmentation and characterization of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue on CT with and without contrast medium: influence of 2D- and 3D-segmentation. *Quant Imaging Med Surg 11(10):4258–4268*

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

11 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Stellenwert der Skelettmuskulatur als prognostischer Parameter bei Patienten mit primärem zerebralem Lymphom“

im Zentrum für Radiologie der Uniklinik Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. A. Surov

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 11.11.2023

Unterschrift

12 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

