

**Deep Learning basierte Körperkompositionsanalyse zur
Outcome-Prädiktion bei Patienten mit
fortgeschrittenem Pankreas-Karzinom während einer
Hochintensiven fokussierten Ultraschall-Therapie**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Christoph Kloth

aus Bonn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Julian A. Luetkens

2. Gutachter: PD Dr. med. Nils Heim

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.01.2026

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methode	8
1.3 Ergebnis	12
1.4 Diskussion	16
1.5 Zusammenfassung	18
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	19
2. Veröffentlichung	25
3. Erklärung zum Eigenanteil	26

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CPH	Cox proportional hazard
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FMF	Anteil der Muskelverfettung, Englisch: Fatty muscle fraction
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall , Englisch: High-intensity focused ultrasound
HR	Hazard ratio
IMFF	Anteil intermuskulärer Verfettung, Englisch: Intermuscular fat fraction
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie
SMI	Skelettmuskelindex, Englisch: Skeletal muscle index
SMRD	Skelettmuskeldichte, Englisch: Skeletal muscle radio density

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom steht in Deutschland mit einer Inzidenz von ca. 20.300 Neuerkrankungen pro Jahr, was ungefähr 18 auf 100.000 Einwohner entspricht, in der deutschen Krebsstatistik bei den Männern an der 9. und bei Frauen an der 7. Stelle (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019/ 2020). Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung onkologischer Patienten in den letzten Jahren, konnten die Überlebensraten von Patienten mit Pankreaskarzinom nicht signifikant verbessert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Studienlage bei ungefähr 8 - 9 %, womit das Pankreaskarzinom in Deutschland zu den Krebserkrankungen mit der niedrigsten Überlebensrate zählt (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2019/ 2020). Lediglich im Frühstadium kann durch chirurgische Resektion eine Heilung erzielt werden. Der Großteil der Pankreaskarzinome ist bei Diagnosestellung bereits inoperabel (Sofuni et al., 2022; Naumann et al., 2019).

95 % der Pankreaskarzinome sind Adenokarzinome, welche durch maligne Entartung aus dem exokrinen Anteil des Pankreas entstehen. Weitere seltene Varianten sind das Azinuszellkarzinom, das adenosquamöse Karzinom, das sarkomatoide Karzinom sowie das anaplastische Karzinom (Hruban RH et al., 2019). Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist weitestgehend ungeklärt.

Histologisch zeigen sich atypische gangartige Drüsenstrukturen mit Schleimproduktion, Hypovaskularisation und ausgeprägter interstitieller Fibrose. Die Besonderheit des Adenokarzinoms ist das sehr dichte desmoplastische Stroma, bestehend aus nicht neoplastischen Zellen wie Fibroblasten, Immunzellen und Gefäßen. Dieses Stroma erhöht den interstitiellen Druck im Tumor und verhindert ein Eindringen von Chemotherapeutika in die Zelle (Hruban RH et al., 2019). Typische Vorläuferläsionen sind die pankreatischen intraepithelialen Neoplasien PanIN I-III, die intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) und die muzinös-zystischen Neoplasien. Der sehr langsame Progress zum invasiven Karzinom ist kennzeichnend für alle drei

Läsionen. Ein sehr hohes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken ergibt sich aus einzelnen seltenen hereditären Erkrankungen mit Keimbahnmutationen, wie der hereditären chronischen Pankreatitis und der hereditären Mamma- und Ovarialkarzinome mit Mutationen in BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Genen (Maisonnette P et al., 2019). Zudem zählen Rauchen, Alkoholkonsum und Adipositas zu weiteren Risikofaktoren.

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom leiden häufig am Tumorkachexie Syndrom (Dhanapal et al., 2011). Typisch für dieses Syndrom sind u.a. Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit, welche durch reduzierte Nahrungsaufnahme, Schmerzen, Fatigue, Depressionen und/ oder Nebenwirkungen der Chemotherapie resultieren. Ein gesteigerter Metabolismus mit gesteigertem Glucose- und Proteinverbrauch bei fortgeschrittenem Karzinom wird ebenfalls als Ursache gesehen (Naumann et al., 2019; Fearon et al., 2002). Folglich geht die Tumorkachexie einher mit Gewichtsverlust, Sarkopenie und einem reduzierten Allgemeinzustand bei gleichzeitig verminderter Lebenserwartung und Lebensqualität (Naumann et al., 2019; Dhanapal et al., 2011).

Ein etablierter Score zur Einschätzung des Allgemeinzustandes und der physischen Voraussetzungen von Patienten ist der ECOG-Status. Auf einer Skala von 0-5 werden die Patienten entsprechend ihrer Arbeitsfähigkeit, Selbstständigkeit und Mobilität eingestuft (Oken et al., 1982). Anhand dieser Parameter konnte in verschiedenen Studien eine sehr gute Einschätzung hinsichtlich der Prognose und des Outcomes von Patienten mit Pankreaskarzinom und anderen Krebsarten erfolgen (Kalser et al., 1985; Demirelli et al., 2021).

Zur Diagnostik bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom oder einem gesicherten Pankreaskarzinom kommen die CT mit Kontrastmittel mit nativer, arterieller und portalvenöser Phase, oder das MRT in Kombination mit der MRCP in Betracht. Zur Komplettierung des Stagings können die ÖGD und das PET-CT ergänzt werden (Lee et al., 2014).

Die Therapie der Wahl besteht bei resektablem Pankreaskarzinom und fehlenden Fernmetastasen in der vollständigen chirurgischen Resektion der Veränderung. Nach erfolgter R0-Resektion liegt der aktuelle Konsens in einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin oder FU/ Folinsäure. Bei fortgeschrittenen oder nicht resektablen

Karzinomen ist ein sequentielles Behandlungskonzept aus Chemo- und Radiochemotherapie möglich. Die aktuell anerkanntesten palliativen Therapieregime in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind zum einen FOLFIRINOX (5-FU/ LV, Irinotecan und Oxaliplatin), welches im Vergleich zu alleiniger Gabe von Gemcitabin die Überlebensrate von 6,8 Monaten auf 11,1 Monate erhöhen konnte, zum anderen eine Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel mit einer Verlängerung der Überlebenszeit von 6,7 Monaten auf 8,5 Monate (Conroy, et al., 2011; Von Hoff et al., 2013; Wang-Gillam et al., 2016). Trotz dieser neuen Therapieverfahren bleibt die 1-Jahr-Überlebensrate bei lediglich 18% - 20%. Darüber hinaus stellen die lokale Tumorkontrolle sowie die Reduzierung von Schmerzen und Nebenwirkungen Herausforderungen dar (Wood et al., 2022).

Angesichts dieser Problematik hat die derzeitige Forschung ein großes Interesse weitere Therapieoptionen anbieten zu können, um die Lebenszeit und -qualität von Betroffenen zu verbessern. In diesem Zusammenhang wird aktuell im Rahmen von klinischen Studien in verschiedenen Zentren weltweit die Behandlung mit einem Hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) evaluiert. Bei diesem Verfahren werden Schallwellen mit Frequenzen im niedrigen Megahertz-Bereich in einem Fokus gebündelt, und bewirken im Brennpunkt, welcher intraläsional liegt, Temperaturen bis zu 90°C. Die Folge ist eine Gewebnekrose mit Abbau oder Abstoßung durch den Körper (Jenne et al., 2012). Im Vergleich zu anderen Therapieverfahren zeigen sich nicht nur eine bessere Kontrolle krankheitsassoziierter Nebenwirkungen, wie zum Beispiel weniger Schmerzen und reduzierte Tumorgröße, sondern auch ein verlängertes Überleben und damit ein besseres onkologisches Outcome (Sofuni et al., 2022; Marinova et al., 2019; Marinova et al., 2021).

Vor Beginn einer HIFU-Therapie liegt bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in der Regel eine Computertomographie (CT) vor, welche im Rahmen von Verlaufskontrollen durchgeführt wurde. Diese CT-Untersuchungen erlauben, neben dem primär diagnostischen Zweck, auch die opportunistische, dichtbasierte Quantifizierung von Körperkompartimenten. Im Rahmen von Analysen zur Körperkonstitution, insbesondere in Bezug auf die Verteilung der Masse von Muskulatur und Fettgewebe, konnte in den letzten Jahren in verschiedenen Studien zu diesem Thema bei verschiedenen kardiometabolischen und malignen Erkrankungen ein

eindeutiger Zusammenhang zwischen der Körperkomposition im CT und der Outcomeprädiktion ermittelt werden. Bei unterschiedlichen Patientenkohorten wurde gezeigt, dass der zur Verfügung stehende opportunistische Bildgebungssatz prognostische Aussagen über das Gesamtüberleben und die Ansprechraten ermöglicht (Luetkens et al., 2020; Martin et al., 2013; Faron et al., 2020). Neben der Messung der reinen Muskelmasse als Indikator für Sarkopenie kann über eine Muskeldichtemessung auch eine Myosteatose, also die Infiltration von Fett in das inter- (IMFF) und intramuskuläre (FMF) Gewebe analysiert werden (Rollins et al., 2016; Correa-de-Araujo et al., 2020; Murray et al., 2017; Luetkens et al., 2020). Mittels Deep Learning ist es möglich, diese Parameter der Körperzusammensetzung automatisiert aus CT-Untersuchungen zu ermitteln, wodurch die klinische Anwendbarkeit solcher Analysen erheblich erleichtert und beschleunigt wird (Nowak et al., 2020; Nowak et al., 2022; Magudia et al., 2021). Bisher wurde der prognostische Wert der bildbasierten Beurteilung von Sarkopenie und Myosteatose bei Patienten mit Pankreaskarzinom, die eine Chemotherapie oder chirurgische Resektion erhalten, nachgewiesen, nicht jedoch bei Patienten, die sich einer HIFU-Therapie unterziehen (Naumann et al., 2019; Rollins et al., 2016; Bundred et al., 2019; Basile et al., 2019; Sugimoto et al., 2018).

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte bei Patienten mit fortgeschrittenem/palliativem Pankreaskarzinom unter HIFU-Therapie die Durchführbarkeit und das klinische Potenzial einer Deep Learning basierten, automatisierten Analyse der Körperzusammensetzung aus den routinemäßigen Verlaufs-CT's in Höhe der Arteria mesenterica superior auf ihren Fett-Muskel-Anteil analysiert, und entsprechende Veränderungen in Zusammenhang mit dem Outcome gesetzt werden. In der aktuellen Literatur finden sich zu genau dieser konkreten Fragestellung keine validen Daten.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 153 konsekutiven Patienten, welche sich zwischen Mai 2004 und Februar 2020 am Universitätsklinikum Bonn einer

palliativen HIFU-Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms unterzogen haben, retrospektiv ausgewertet. Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus einer prospektiv angelegten Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin sowie der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn genehmigte diese retrospektive Studie mit Verzicht auf eine schriftliche Einverständniserklärung. Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten, die frühestens innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der HIFU-Intervention ein Staging-CT-Scan erhalten haben. Von den 153 möglichen Patienten wurden 11 Patienten, zum einen aufgrund unvollständiger anthropometrischer Parameter, wie Körpergröße und Körpergewicht zum Zeitpunkt des Staging-CT, ausgenommen, und zum anderen wegen fehlender präinterventioneller CT-Scans. Damit ergab sich ein finales Studienkollektiv von insgesamt 142 Patienten. Die Krankenakten der Patienten wurden ausgewertet, um relevante klinische Ausgangsvariablen zu ermitteln. Die Patienteninformationen wurden retrospektiv aus einer elektronischen Patientenakte (ORBIS, Version 08043701.01010.DACHL, Dedalus HealthCare GmbH) und dem DICOM-Viewer (IMPAX, Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) erhoben. Die Krankenakten enthielten, neben den Operationsberichten, histologische und elektrophysiologische Befunde, den Aufnahmebefund, den Entlassungsbrief und Berichte über den weiteren ambulanten Verlauf. Anhand dieser Informationen wurde eine Excel-Tabelle erstellt (siehe Tabelle 1).

Tab. 1:

Klinische Merkmale der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die in unserem Zentrum mittels HIFU behandelt wurden.

Legende: n = 142, PTCD = perkutane transhepatische Cholangiodrainage, UICC = Union for International Cancer Control, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Nowak et al., 2023, modifiziert nach Kloth)

		alle	weiblich	männlich			alle	weiblich	männlich
Ort der Erkrankung					Gallendrainage				
Kopf u./ o. Schwanz		48 (34%)	25 (34%)	23 (33%)	Metallischer Stent		20 (14%)	11 (16%)	9 (13%)
Kopf		60 (42%)	28 (38%)	32 (47%)	Kunststoff Stent		14 (10%)	9 (12%)	5 (7%)
Kopf und Körper		34 (24%)	20 (28%)	14 (20%)	PTCD		1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
UICC Stadium					Metastasen				
Stadium II		2 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	Hepatische		65 (46%)	32 (44%)	33 (48%)
Stadium III		52 (37%)	26 (36%)	26 (38%)	Pulmonale		12 (8%)	7 (10%)	5 (7%)
Stadium IV		83 (58%)	44 (60%)	39 (56%)	Lymphknoten		36 (25%)	18 (25%)	18 (26%)
Rezidiv n. Whipple		5 (4%)	1 (1%)	4 (6%)	Peritoneal		31 (22%)	16 (22%)	15 (22%)
ECOG					Vorherige Therapien				
Status = 0		42 (30%)	15 (21%)	27 (39%)	Chemotherapie		116 (82%)	60 (82%)	56 (81%)
Status = 1		76 (53%)	41 (56%)	35 (51%)	Radiotherapie		9 (6%)	2 (3%)	7 (10%)
Status ≥ 2		24 (17%)	17 (23%)	7 (10%)	Whipple-OP		5 (4%)	1 (1%)	4 (6%)

1.2.2 Bildanalyse

Zum Zwecke einer Analyse der Körperzusammensetzung, vergleichbar mit vorangegangenen Studien, wurden CT-Querschnitte auf Höhe der Arteria mesenterica superior mit dem zugehörigen Bandscheibenfach exportiert, um so das entsprechende Muskelkompartimentvolumen des Musculus erector spinae zu analysieren (Faron et al., 2019b; Luetkens et al., 2020; Nowak et al., 2020). Anstelle einer vollmetrischen Messung wurden für jeden Patienten 2D-Einzelschichtbilder manuell auf Höhe der Arteria mesenterica superior aus dem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (IMPAX, Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) auf eine radiologische Arbeitsstation transferiert. Der Vorteil liegt hier bei der Notwendigkeit lediglich eines einzelnen Bildes zwecks Evaluation, anstelle eines kompletten 3D-Datensatzes (Faron et al., 2019b; Irlbeck et al., 2010). Im Anschluss wurden die 2D-Einzelschichtbilder mit Unterstützung eines institutseigenen Deep Learning Algorithmus vollautomatisch segmentiert. Der verwendete Deep Learning Algorithmus wurde mit Hilfe des Open Source Convolutional Neural Networks (CNN) „Deep Medic“ erstellt, welches sich für die automatisierte Analyse der Körperzusammensetzung eignet (Nowak et al., 2020). Die segmentierten

Bilder wurden von einem Radiologen (Prof. Dr. med. Julian Luetkens), der über eine langjährige Erfahrung in der Analyse der Körperzusammensetzung verfügt, visuell überprüft und gegebenenfalls adjustiert. Dabei hatte der Radiologe keine Kenntnisse zu weiteren Daten der Patienten. Ein exemplarisches Bild ist in Abbildung 1 der Originalpublikation abgebildet. Zur Beurteilung der Muskelgröße wurde der „Skelettmuskelindex“ (SMI) aus der Gesamtfläche des Muskelkompartiments und der Körpergröße berechnet, wie er bereits häufig bei muskelbasierten Körperzusammensetzungsanalysen verwendet wird (Naumann et al., 2019; Rollins et al., 2016; Murray et al., 2017; Basile et al., 2019; Faron et al., 2021). Mit Hilfe der ermittelten Marker SMRD und FMF konnte außerdem die Myosteatose beurteilt werden (Rollins et al., 2016; Luetkens et al., 2020). Der Marker FMF spiegelt das Ausmaß der intramuskulären Fettinfiltration wider, in dem die Fläche des fetthaltigen degenerierten Muskels zur kombinierten Fläche von magerem Muskel und fetthaltigem degeneriertem Muskel in Beziehung gesetzt wird. Da SMRD und FMF allerdings nicht das intermuskuläre Fett erfassen, wird diese Fraktion (IMFF) aus dem Prozentsatz des reinen intramuskulären Fettgewebes extrahiert. Jene genannten Parameter konnten durch Differenzierung der unterschiedlichen Gewebetypen mittels Hounsfield Skala aus den segmentierten CT-Daten erhoben werden. Mit den in Abbildung 1 der Originalpublikation genannten Formeln wurden die entsprechenden Werte ermittelt.

1.2.3 Statistische Analyse

Zu Beginn wurden die Patienten nach Geschlecht, Alter, BMI (geteilt beim Mittelwert, 21,8 kg/m²) und ECOG (Score 0, 1, $\geq$ 2) in Untergruppen aufgeteilt. Die entnommenen Patientendaten wurden im Anschluss in einer Excel-Tabelle dokumentiert, und zur Wahrung des Datenschutzes mittels Nummernzuteilung anonymisiert.

Die statistische Analyse der Kaplan-Meier-Methode und CPH-Analyse wurde mit SPSS (27.0.0, IBM) durchgeführt.

In Abhängigkeit von der Normalverteilung wurden Unterschiede in den Subgruppen Geschlecht, Alter und BMI mit dem Mann-Whitney-U-Test, Unterschiede der Subgruppe ECOG hingegen mit dem Kruska-Wallis H-Test ermittelt (Virtanen et al., 2020).

Anschließend wurden die Unterschiede in Bezug auf die Überlebenszeit in den einzelnen Subgruppen in klinische und bildgebende Merkmale aufgeteilt und in einer Kaplan-Meier Analyse mit Log-Rank-Testung abgebildet. Hierzu wurden alle oben genannten Parameter, mit Ausnahme von Geschlecht und ECOG, nach ihren geschlechts-spezifischen Mittelwerten aufgeteilt. Eine Untersuchung mittels univariablen und multivariablen CPH Modells erfolgte schließlich mit allen klinischen und bildgebenden Parametern.

1.3 Ergebnisse

Das vorliegende retrospektive Patientenkollektiv rekrutierte sich aus 153 Patienten des Universitätsklinikums Bonn, die sich im Zeitraum von Mai 2004 bis Februar 2020 einer HIFU-Therapie unterzogen hatten. Aufgrund fehlender Angaben bezüglich Körpergrößen und/ oder Gewicht zum Zeitpunkt der CT-Untersuchungen, oder gänzlich fehlender CT-Untersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Intervention, mussten von den 153 geeigneten konsekutiven Patienten 11 Patienten ausgeschlossen werden. Von den folglich 142 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, waren 73 weiblich mit einem Durchschnittsalter von $64,1 \pm 10,5$ Jahre (Spanne 38 - 87,5). Die spezifischen klinischen Merkmale der untersuchten Patienten werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 2 veranschaulicht die Medianwerte sowie die Interquartilabstände für Alter, BMI, SMI, SMRD, FMF und IMFF, die wiederum in Untergruppen nach Geschlecht, Durchschnittsalter, durchschnittlichem BMI und ECOG eingeteilt wurden. Nach eingehender Begutachtung konnten die folgenden signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden: Männliche Patienten wiesen im Vergleich zu weiblichen Patientinnen einen höheren BMI und SMI auf. Studienteilnehmende mit einem niedrigeren ECOG-Score hatten sowohl einen höheren BMI als auch einen höheren SMI. Patienten mit einem BMI oberhalb des Durchschnitts ($21,8 \text{ kg/m}^2$) zeigten einen höheren SMI und einen höheren IMFF auf. Ebenfalls einen höheren IMFF, aber auch einen höheren FMF und einen niedrigeren SMRD zeigten Patienten, die älter als das Durchschnittsalter von 63,3 Jahren waren. Abbildung 2 der Originalpublikation

veranschaulicht Violine und Boxplots für SMI, BMI und IMFF unterteilt nach Geschlecht, ECOG-Score, Durchschnittsalter und durchschnittlichem BMI.

Tabelle 3 stellt die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebenszeiten dar. Zudem werden die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test für diejenigen Untergruppen der Patientenkohorte, die nach klinischen und bildgebenden Parametern unterteilt wurden, dargestellt. Die durchschnittliche Überlebenszeit bei allen Patienten lag bei insgesamt 185 Tagen (IQR: 99-404). Eine Überlebenszeit von mehr als 2 Jahren erreichten nur 10 Studienteilnehmende. Eine kürzere Überlebenszeit ist assoziiert mit einem niedrigen SMI und mit einem höheren ECOG-Score. Abbildung 3 der Originalpublikation stellt die entsprechenden 3-Jahres-Kaplan-Meier-Überlebenskurven dar. Tabelle 4 der Originalpublikation zeigt die Hazard-Ratios und p-Werte der univariablen und multivariablen CPH-Modelle. Dass ein höherer ECOG-Score, ein niedrigerer BMI und ein niedrigerer SMI mit einem erhöhten Patientenrisiko einhergehen, konnte in den univariablen CPH-Analysen für das 1-, 2- und 3- Jahres-Überleben aufgezeigt werden. Ebenfalls einhergehend mit einem erhöhten Patientenrisiko waren unter Berücksichtigung aller Parameter und nach Auswertung der multivariablen CPH-Analysen für das 1-Jahres-Überleben, ein höherer ECOG-Score, ein niedrigerer SMI, ein niedrigerer IMFF und ein höherer FMF. Bezüglich des 2- und 3-Jahres-Überleben in den multivariablen CPH-Modellen blieben lediglich ECOG und FMF signifikant.

Tab. 2:

Medianwerte und Interquartilbereiche der Untergruppen, aufgeteilt nach den klinischen Parametern Geschlecht, Alter, BMI und ECOG Leistungsstatus, sowie Überlebensstatus nach 1 und 2 Jahren. Zwischen den unterschiedlichen Untergruppen wurden die Assoziationen zu Alter, BMI, Überlebensstatus, SMI, SMRD, FMF und IMFF mit dem Mann-Whitney-U-Test, und für ECOG, mit dem Kruskal-Wallis-H-Test getestet. Signifikante Unterschiede mit einem p-Wert $\leq 0,05$ sind fett gedruckt.

(Nowak et al., 2023, modifiziert nach Kloth)

Subgruppe		Alter	BMI	SMI	SMRD	FMF	IMFF
Geschlecht	Männlich	63.9	22.6	13.5	45.1	17.3	4.3
		{55.8-72.5}	{21.3-24.4}	{11.7-15.8}	{40.7-50.2}	{10.5-22.6}	{2.2-7.9}
	Weiblich	62.1	20.5	11.7	44.1	17.1	5.2
		{56.8-73.2}	{19.4-22.7}	{10.1-12.9}	{37.6-47.8}	{13.6-27.1}	{3.3-8.2}
	p-Wert	0,64	< 0,01	< 0,01	0,24	0,4	0,08
Alter	> 63.3	-	22.0	12.3	41.0	21.9	5.8
			{20.0-24.2}	{10.8-15.0}	{35.5-45.2}	{16.8-32.2}	{3.9-9.1}
	≤ 63.3	-	21.8	12.5	48.4	13.2	3.3
			{19.8-23.0}	{10.8-14.2}	{43.9-51.7}	{9.7-18.6}	{1.9-6.2}
	p-Wert	-	0,43	0,54	< 0,01	< 0,01	< 0,01
BMI	> 21.8	64.3	-	13.5	43.9	19.1	5.3
		{56.6-73.3}		{12.1-15.7}	{38.7-49.1}	{12.5-27.9}	{3.2-9.0}
	≤ 21.8	62.0	-	11.2	46.5	15.8	3.9
		{56.6-71.7}		{9.4-12.9}	{40.6-49.8}	{11.8-22.5}	{2.0-7.2}
	p-Wert	0,63	-	< 0,01	0,17	0,14	0,01
ECOG	= 0	61.3	22.6	13.7	45.1	16.5	4.7
		{54.6-67.1}	{20.8-26.1}	{11.7-16.3}	{40.6-48.9}	{11.8-23.9}	{2.9-8.9}
	= 1	64.9	21.6	12.4	44.9	17.0	5.0
		{56.7-73.4}	{19.6-23.2}	{10.7-14.2}	{39.5-50.0}	{12.0-26.0}	{2.9-6.9}
	≥ 2	62.0	21.1	11.9	43.2	18.2	4.0
		{59.2-74.6}	{19.4-22.9}	{9.8-12.5}	{36.2-48.0}	{12.0-28.6}	{2.3-8.7}
	p-Wert	0,17	0,03	0,01	0,47	0,74	0,94
Nach > 1 Jahr	Verstorben	61.8	21.5	12.2	45.1	16.8	4.6
		{56.6-73.2}	{19.6-23.4}	{10.5-13.7}	{38.8-50.1}	{11.9-26.7}	{2.3-7.8}
	Überlebt	64.3	22.5	13.5	44.1	18.8	4.9
		{55.6-71.6}	{20.8-25.0}	{10.9-16.6}	{39.9-48.8}	{11.6-25.6}	{3.0-7.8}
	p-Wert	0,96	0,02	0,01	0,97	0,95	0,65
Nach > 2 Jahren	Verstorben	62.1	21.8	12.3	45.1	17.1	4.9
		{56.6-73.2}	{19.8-23.6}	{10.7-14.2}	{38.5-50.0}	{11.8-27.1}	{2.4-7.9}
	Überlebt	61.9	24.4	14.3	44.1	19.5	4.7
		{56.1-65.3}	{22.3-27.9}	{12.6-15.6}	{42.7-47.6}	{14.3-21.2}	{4.2-5.1}
	p-Wert	0,47	0,02	0,10	0,83	0,77	0,74

Tab. 3:

Auswertung der Prädiktoren für das 1-, 2- und 3-Jahres-Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer ultraschallgesteuerten HIFU-Behandlung unterzogen, anhand der Kaplan-Meier-Analyse. Die Unterschiede in der Überlebenszeit wurden mit dem Log-Rank-Test getestet. Für jede Variable wurden die Patienten in Untergruppen eingeteilt. Für die klinischen Parameter wurden die Patienten entsprechend dem geschlechtsspezifischen Median (SSM) aufgeteilt. Die Medianen Überlebenszeiten für jede Untergruppe sind mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Signifikante Unterschiede mit einem p-Wert $\leq 0,05$ sind fett gedruckt.

Legende: BMI = Body-Mass-Index, SMI = Skeletal muscle index, FMF = Fatty muscle fraction, SMRD = Skeletal muscle radio density, IMFF = Intermuscular fat fraction (Nowak et al., 2023, modifiziert nach Kloth)

klinische Parameter	Subgruppe	N	Anzahl der Ereignisse in ...			Mediane Überlebenszeit in Tagen	p-Wert Log-Rank-Test		
			1 Jahr	2 Jahren	3 Jahren		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Geschlecht	Männlich	69	40	60	62	222 {122-322}	0,10	0,23	0,21
	Weiblich	73	53	63	65	185 {161-208}			
Alter	$\leq$ SSM	72	51	63	67	188 {138-238}	0,47	0,87	0,69
	$>$ SSM	70	42	60	60	196 {152-240}			
BMI	$\leq$ SSM	73	51	66	68	171 {138-204}	0,18	0,21	0,17
	$>$ SSM	69	42	57	59	241 {120-362}			
ECOG	= 0	42	21	31	33	353 {283-423}	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	= 1	76	51	70	72	187 {118-256}			
	≥ 2	24	21	22	22	75 {40-154}			
SMI	$\leq$ SSM	72	50	66	68	161 {116-205}	0,04	0,02	0,01
	$>$ SSM	70	43	57	59	265 {174-356}			
FMF	$\leq$ SSM	72	51	64	66	173 {138-207}	0,26	0,22	0,16
	$>$ SSM	70	42	59	61	206 {152-260}			
SMRD	$\leq$ SSM	72	43	60	62	213 {161-265}	0,23	0,13	0,09
	$>$ SSM	70	50	63	65	175 {140-210}			
IMFF	$\leq$ SSM	72	48	63	64	173 {136-210}	0,49	0,52	0,72
	$>$ SSM	70	45	60	63	222 {132-312}			

1.4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 142 konsekutive Patienten, welche an fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erkrankten und sich neben weiteren palliativen Massnahmen einer US-geführten HIFU-Therapie unterzogen, rekrutiert. Bei den Patienten erfolgte eine Untersuchung der prognostischen Werte von CT-Bildgebungsmarkern für Sarkopenie und Myosteatose, im Vergleich zur klinischen Bewertung des körperlichen Zustandes, anhand des ECOG-Scores. Mit Unterstützung einer automatisierten Deep Learning Methode können die routinemäßigen klinischen CT-Daten extrahiert werden, und aus den so vorliegenden CT-Bildgebungen quantitative Bewertungen entsprechender Gewebekompartimente ermittelt werden (Nowak et al., 2020, Nowak et al., 2021, Faron et al., 2019b). In der Literatur konnte die Relevanz der Ergebnisse der vorliegenden Studie bereits bei anderen Tumorentitäten und Therapieverfahren dargestellt werden. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass bei verschiedenen Krebsarten die Körperzusammensetzung sowie die ermittelten Prognosefaktoren eine Aussage bezüglich des Outcomes zulassen (Daly et al., 2017; Faron et al., 2019b; Faron et al., 2020; Martin et al., 2013). Ebenfalls konnte in Studien gezeigt werden, dass die Bewertung des allgemeinen körperlichen Zustands der Patienten anhand des ECOG-Scores einen starken prognostischen Wert für Patienten mit Pankreas- oder Magenkarzinom, die mit Chemo- oder Chemoradiotherapie behandelt werden, hat (Kalser et al., 1985; Demirelli et al., 2021).

In früheren Studien, welche den ECOG-Score für Patienten mit chemotherapeutisch und/ oder chirurgischer Resektion behandeltem Pankreaskarzinom ausgewertet haben, konnte wiederum gezeigt werden, dass eben dieser keinen so starken prognostischen Wert darstellt (Basile et al., 2019; Sugimoto et al., 2018). Von Bedeutung ist jedoch, dass in diesen Studien, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, nur zwei ECOG-Gruppen berücksichtigt (ECOG=0 und ≥ 1) wurden. Betrachtet man im Vergleich die hier vorliegenden Ergebnisse, welche auch ECOG-Gruppen ≥ 2 berücksichtigen, zeigt sich, dass der ECOG-Score sowohl in der Kaplan-Meier- als auch in der CPH- Analyse ein starker Prädiktor für das Überleben der Patienten nach einer HIFU-Therapie ist. Dies ist ein Hinweis darauf, dass eine erhöhte Sterblichkeit unmittelbar und im Besonderen mit einem ECOG-Score von ≥ 2 verbunden sein könnte. Die signifikanten Hazard Ratios von

BMI und SMI in der univariablen CPH-Analyse, ihr geringer prognostischer Wert in den multivariablen CPH-Analysen, und ihre beobachteten Assoziationen mit ECOG legen nahe, dass ein Teil der Informationen von BMI und SMI bereits gut durch ECOG widergespiegelt wird. Außerdem zeigt sich bezüglich des kurzfristigen Überlebens, dass der prognostische Wert des SMI in der Kaplan-Meier-Analyse für das 1-Jahres-Überleben basierend auf der Beurteilung der Muskelgröße in der CT-Bildgebung vor der HIFU-Behandlung zusätzliche Informationen liefert.

Neben der Quantifizierung der Muskelgröße durch den SMI, welcher typischerweise für die bildbasierte Bewertung der Sarkopenie verwendet wird, haben wir zudem Marker für die Bewertung der Myosteatose in Form von SMRD, FMF und IMFF untersucht. Einerseits ist bemerkenswert, dass alle Myosteatosemarker, im Gegensatz zum SMI, mit dem Alter assoziiert waren. Diese Zunahme der Myosteatose im Alter konnte in unserer Studie, wie auch bereits in früheren Studien, nachgewiesen werden (Correa-de-Araujo et al., 2020). Andererseits konnten die Marker der Myosteatose keine Assoziation mit dem ECOG-Score, dem Geschlecht oder dem BMI aufzeigen. SMI und BMI hingegen zeigten eine Assoziation mit dem Geschlecht und dem ECOG-Score.

Mit Hilfe der Hounsfield-Einheiten kann die Dichte der Muskulatur im CT angegeben werden, welche als Marker der Myosteatose gilt. In einer früheren Studie an mit inoperablem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten und erhaltener palliativen Chemotherapie konnte in univariablen CPH-Analysen eine prognostische Bedeutung aufgezeigt werden (Rollins et al., 2016). Für das Patientenkollektiv unserer Studie jedoch wurde weder in der Kaplan-Meier-Analyse noch in der CPH-Analyse ein prognostischer Wert für SMRD festgestellt. Außerdem untersuchten wir zur Bewertung der inter- und intramuskulären Fettinfiltration bei Myosteatose auch die beiden Marker FMF und IMFF, welche keinen prognostischen Wert, isoliert in der Kaplan-Meier-Analyse oder der univariablen CPH-Analyse betrachtet, zeigten. Sowohl FMF als auch IMFF waren zusammen mit dem SMI jedoch signifikante Prädiktoren, wenn sie in der multivariablen CPH-Analyse mit klinischen Parametern für das 1-Jahres-Überleben kombiniert wurden. Darüber hinaus zeigte sich FMF als einziger bildbasierter Marker, der zusammen mit dem ECOG-Score in den multivariablen COX-Modellen für das 2- und 3- Jahresüberleben, einen prädiktiven Wert behielt.

Interessanterweise wurde festgestellt, dass sich IMFF als protektiver Prädiktor bei Hazard-Ratios unter 1 zeigt. Gegensätzlich hierzu zeigt sich FMF, bei welchem das Patientenrisiko mit zunehmenden Werten ansteigt. Die Verbindung des schützenden Prädiktors IMFF mit dem BMI, lässt folglich den Rückschluss zu, dass das kurzfristige Überleben durch größere intramuskuläre Fettdepots und einen damit einhergehenden besseren Ernährungszustand verlängert wird. Von Bedeutung zeigt sich die Beobachtung, welche sowohl in unserer als auch in anderen Studien beschrieben wurde, dass Myosteatose und Sarkopenie nicht gleichbedeutend sind, und dass sich durch die Bewertung der Myosteatose große Chancen ergeben, zusätzliche wichtige Informationen zu erlangen (Correa-de-Araujo et al., 2021).

1.5 Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist ein maligner Tumor, der prinzipiell mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Die Therapie, wenn möglich, mittels chirurgischer Resektion und anschließender Chemo- oder Radiochemotherapie, zeigt sich häufig frustan, weshalb die meisten Patienten in palliative Therapiekonzepte überführt werden. Eines dieser palliativen Konzepte ist die in unserem Patientenkollektiv angewandte HIFU-Therapie. Da bereits in früheren Studien festgestellt wurde, dass die Körperzusammensetzung bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen einen Einfluss auf die Prognose hat, spielt die Analyse der Körperkonstitution in unserer Studie ebenfalls eine besondere Bedeutung. Das Ziel unserer retrospektiven Studie war, neben der Ermittlung des Allgemeinzustands der Patienten, den prognostischen Wert einer Computertomographie-basierten Analyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die eine HIFU-Therapie erhielten, mithilfe eines Deep-Learning-Ansatzes zu bestimmen.

Die Computertomographien, welche zur Kontrolle des Krankheitsprogresses durchgeführt werden, erlauben neben den diagnostischen Möglichkeiten, auch eine dichte-basierte Quantifizierung von Körperkompartimenten. Mit Unterstützung der automatisierten Deep-Learning-basierten Methode konnten Parameter zur Abschätzung

von Sarkopenie und Myosteatose aus den CT-Untersuchungen abgeleitet und mit klinischen Parametern verglichen werden.

In unserer Studie zeigte sich, dass bildbasierte Marker für Sarkopenie und Myosteatose, die aus prätherapeutischen CT-Scans abgeleitet werden, einen prognostischen Wert für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter palliativer HIFU-Therapie haben.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die bildbasierte Bewertung der Myosteatose bei der Beurteilung des körperlichen Zustands eines Patienten, zusammen mit dem ECOG-Score, eine größere Rolle spielen könnte als einfache Messungen der Muskelgröße.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Basile D, Parnofiello A, Vitale MG, Cortiula F, Gerratana L, Fanotto V, Lisanti C, Pelizzari G, Ongaro E, Bartoletti M, Garattini SK, Andreotti VJ, Bacco A, Iacono D, Bonotto M, Casagrande M, Ermacora P, Puglisi F, Pella N, Fasola G, Aprile G, Cardellino GG. The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Apr;10(2):368-377.

Bundred J, Kamarajah SK, Roberts KJ. Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019 Dec;21(12):1603-1612.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bannoun J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25.

Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, Elena JW, Esser KA, Ferrucci L, Harris-Love MO, Kritchevsky SB, Lorbergs A, Shepherd JA, Shulman GI, Rosen CJ. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol*. 2020 Aug 7;11:963.

Murray TÉ, Williams D, Lee MJ. Osteoporosis, obesity, and sarcopenia on abdominal CT: a review of epidemiology, diagnostic criteria, and management strategies for the reporting radiologist. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Sep;42(9):2376-2386.

Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, Donnellan P, Cushen SJ, O'Sullivan K, Twomey M, Woodlock DP, Redmond HP, Ryan AM. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2017 Jan;116(3):310-317.

Dhanapal R, Saraswathi T, Govind RN. Cancer cachexia. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 Sep;15(3):257-60.

Demirelli B, Babacan NA, Ercelep Ö, Öztürk MA, Kaya S, Tanrıku E, Khalil S, Hasanov R, Alan Ö, Telli TA, Koca S, Arıbal ME, Kuzan B, Dane F, Yumuk PF. Modified Glasgow Prognostic Score, Prognostic Nutritional Index and ECOG Performance Score Predicts Survival Better than Sarcopenia, Cachexia and Some Inflammatory Indices in Metastatic Gastric Cancer. *Nutr Cancer*. 2021;73(2):230-238.

Faron A, Luetkens JA, Schmeel FC, Kuetting DLR, Thomas D, Sprinkart AM. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol (NY)*. 2019b May;44(5):1907-1916.

Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Kuetting DLR, Fimmers R, Block W, Meyer C, Thomas D, Attenberger U, Luetkens JA. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular

carcinoma: Outcome prediction with MRI derived fat-free muscle area. *Eur J Radiol.* 2020 Apr;125:108889.

Faron A, Opheys NS, Nowak S, Sprinkart AM, Isaak A, Theis M, Mesropyan N, Endler C, Sirokay J, Pieper CC, Kuetting D, Attenberger U, Landsberg J, Luetkens JA. Deep Learning-Based Body Composition Analysis Predicts Outcome in Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 9;11(12):2314.

Fearon KC, Moses AG. Cancer cachexia. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):73-81.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2019/2020. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2023;8: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [abgerufen am 10.01.2025]

Hruban RH, Gaida MM, Thompson E, Hong SM, Noë M, Brosens LA, Jongepier M, Offerhaus GJA, Wood LD. Why is pancreatic cancer so deadly? The pathologist's view. *J Pathol.* 2019 Jun;248(2):131-141.

Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond).* 2010 Apr;34(4):781-7.

Jenne JW, Preusser T, Günther M. High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications. *Z Med Phys.* 2012 Dec;22(4):311-22.

Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer.* 1985 Jul 15;56(2):397-402.

Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28;20(24):7864-77.

Luetkens JA, Faron A, Geissler HL, Al-Kassou B, Shamekhi J, Stundl A, Sprinkart AM, Meyer C, Fimmers R, Treede H, Grube E, Nickenig G, Sinning JM, Thomas D. Opportunistic Computed Tomography Imaging for the Assessment of Fatty Muscle Fraction Predicts Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2020 Jan 21;141(3):234-236.

Magudia K, Bridge CP, Bay CP, Babic A, Fintelmann FJ, Troschel FM, Miskin N, Wrobel WC, Brais LK, Andriole KP, Wolpin BM, Rosenthal MH. Population-Scale CT-based Body Composition Analysis of a Large Outpatient Population Using Deep Learning to Derive Age-, Sex-, and Race-specific Reference Curves. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):319-329.

Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Presse Med*. 2019 Mar;48(3 Pt 2):e113-e123.

Marinova M, Huxold HC, Henseler J, Mücke M, Conrad R, Rolke R, Ahmadzadehfar H, Rauch M, Fimmers R, Luechters G, Cuhls H, Radbruch L, Schild HH, Strunk H. Clinical Effectiveness and Potential Survival Benefit of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Patients with Advanced-Stage Pancreatic Cancer. *Ultraschall Med*. 2019 Oct;40(5):625-637.

Marinova M, Feradova H, Gonzalez-Carmona MA, Conrad R, Tonguc T, Thudium M, Becher MU, Kun Z, Gorchev G, Tomov S, Strassburg CP, Attenberger U, Schild HH, Dimitrov D, Strunk HM. Improving quality of life in pancreatic cancer patients following high-intensity focused ultrasound (HIFU) in two European centers. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):5818-5829.

Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, 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*. 2013 Apr 20;31(12):1539-47.

Naumann P, Eberlein J, Farnia B, Liermann J, Hackert T, Debus J, Combs SE. Cachectic Body Composition and Inflammatory Markers Portend a Poor Prognosis in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemoradiation. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 26;11(11):1655.

Nowak S, Faron A, Luetkens JA, Geißler HL, Praktiknjo M, Block W, Thomas D, Sprinkart AM. Fully Automated Segmentation of Connective Tissue Compartments for CT-Based Body Composition Analysis: A Deep Learning Approach. *Invest Radiol*. 2020 Jun;55(6):357-366.

Nowak S, Theis M, Wichtmann BD, Faron A, Froelich MF, Tollens F, Geißler HL, Block W, Luetkens JA, Attenberger UI, Sprinkart AM. End-to-end automated body composition analyses with integrated quality control for opportunistic assessment of sarcopenia in CT. *Eur Radiol*. 2022 May;32(5):3142-3151.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.

Rollins KE, Tewari N, Ackner A, Awwad A, Madhusudan S, Macdonald IA, Fearon KC, Lobo DN. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr*. 2016 Oct;35(5):1103-9.

Sugimoto M, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ, Smoot RL, Chari ST, Moynagh MR, Petersen GM, Carter RE, Takahashi N. Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018 May;22(5):831-839.

Sofuni, A., Asai, Y., Mukai, S., Yamamoto, K., & Toi, T. High-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *J. Med. Ultrason.* 2022; <https://doi.org/10.1007/s10396-022-01208-4>

Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, Burovski E, Peterson P, Weckesser W, Bright J, van der Walt SJ, Brett M, Wilson J, Millman KJ, Mayorov N, Nelson ARJ, Jones E, Kern R, Larson E, Carey CJ, Polat İ, Feng Y, Moore EW, VanderPlas J, Laxalde D, Perktold J, Cimrman R, Henriksen I, Quintero EA, Harris CR, Archibald AM, Ribeiro AH, Pedregosa F, van Mulbregt P; SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):261-272.

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braithe F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Feb 6;387(10018):545-557.

Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology.* 2022 Aug;163(2):386-402.e1.

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Nowak S, Kloth C, Theis M, Marinova M, Attenberger UI, Sprinkart AM, Luetkens JA. Deep learning-based assessment of CT markers of sarcopenia and myosteatosi s for outcome assessment in patients with advanced pancreatic cancer after high-intensity focused ultrasound treatment. Eur Radiol. 2024 Jan;34(1):279-286. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37572195; PMCID: PMC10791981.

<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09974-6>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Bonn unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Julian Luetkens durchgeführt.

Die Planung der wissenschaftlichen Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Julian Luetkens und Frau Prof. Dr. Dr. Milka Marinova.

Die Datenerhebung erfolgte eigenständig mit Unterstützung von Prof. Dr. Julian Luetkens und Prof. Dr. Dr. Milka Marinova.

Auch die Auswertung und Analyse der Ergebnisse erfolgte eigenständig mit Unterstützung von Prof. Dr. Julian Luetkens, Prof. Dr. Dr. Milka Marinova und Dr. Sebastian Nowak.

Die abschließende Interpretation der Ergebnisse erfolgte gemeinschaftlich, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Julian Luetkens, Prof. Dr. Dr. Milka Marinova und Dr. Sebastian Nowak.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Christoph Kloth