

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

Analyse der Osteopenie und Sarkopenie als prognostische Marker bei  
cholangiozellulärem Karzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Linda Wittig

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Günter Niegisch

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

**Jördens MS, Wittig L**, Heinrichs L, Keitel V, Schulze-Hagen M, Antoch G, Knoefel WT, Fluegen G, Luedde T, Loberg C, Roderburg C, Loosen SH. Sarcopenia and Myosteatorsis as Prognostic Markers in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Undergoing Palliative Treatment. J Clin Med. 2021 Sep 23;10(19):4340

**Jördens MS, Wittig L**, Loberg C, Heinrichs L, Keitel V, Schulze-Hagen M, Antoch G, Knoefel WT, Fluegen G, Loosen SH, Roderburg C, Luedde T. Bone Mineral Density Is a Predictor of Mortality in Female Patients with Cholangiocellular Carcinoma Undergoing Palliative Treatment. Biomedicines. 2022 Jul 11;10(7):1660

## Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Sarkopenie und Osteopenie als Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben palliativer Cholangiokarzinom-Patienten zu untersuchen. Es existieren aktuell wenige valide prognostische Marker für diese seltene Erkrankung. Bisher haben sich diese beiden Entitäten als Prädiktoren für das Überleben bei anderen onkologischen Erkrankungen bewiesen, jedoch noch nicht für diese spezielle Gruppe an Patienten. Daher soll diese Arbeit die Lücke schließen. Es wird untersucht in welchem Ausmaß, sowie unter welchen anderen Einflussfaktoren, eine Sarkopenie und Osteopenie das Gesamtüberleben der Kohorte und geschlechterspezifischen Subgruppen verringern. Mit Hilfe von Software-unterstützter Analyse von opportunistischen CT-Scans wurden die Knochendichte, der Skelettmuskelindex L3SMI, der Psoas-Muskel-Index L3PMI und die Muskeldichte MMA auf Höhe des ersten bzw. dritten Lendenwirbelkörpers gemessen und anhand errechneter optimaler *cut-off*-Werte untersucht. Dies hat den Zweck, zukünftig CCC-erkrankte Patienten zur Diagnosestellung auf diese Parameter zu screenen und deren Überleben mit Verbesserung der körperlichen Konstitution positiv zu beeinflussen. Die vorliegende Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine verringerte Muskelmasse ( $L3SMI < 39,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), eine verminderte Muskelqualität ( $MMA < 30,51 \text{ HE}$ ) und eine verminderte Knochendichte ( $< 167 \text{ HE}$ ) unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben der Kohorte waren. Die prognostische Relevanz der Parameter konnte in uni- und multivariaten Cox-Regressions-Analysen bestätigt werden. Darüber hinaus wurden geschlechtsspezifische Trennwerte ermittelt und Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen sich die Knochendichte in der Kohorte der Frauen als prädiktiver Marker herausstellte und der L3SMI als prognostisch relevant für die Männer. Für die MMA zeigte sich kein Geschlechterunterschied. Die Daten zeigen, dass aus routinemäßig angefertigten CT-Scans eine einfache Ermittlung der Parameter L3SMI, MMA und Knochendichte möglich ist und in Bezug auf die Prognose des individuellen Patienten wertvolle Informationen erhält. Sarkopenie und Osteopenie sind valide prädiktive Marker in Bezug auf das Gesamtüberleben von Patienten in palliativer Behandlung eines cholangiozellulären Karzinoms und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Auswertung sollten berücksichtigt werden.

## Abstract

The aim of this work is to investigate sarcopenia and osteopenia as factors influencing overall survival of palliative cholangiocarcinoma patients. Few valid prognostic markers currently exist for this rare disease. To date, these two markers have been shown to be predictors of survival in other oncologic diseases, but not yet for this group of patients, thus this work will fill the gap. The extent to which sarcopenia and osteopenia reduce overall cohort and gender-specific subgroup survival, as well as other influencing factors, will be investigated. Opportunistic CT-Scans were used for software-supported measurements of bone mineral density, skeletal muscle index L3SMI, psoas muscle index L3PMI and mean muscle density MMA on the first and third lumbar vertebra and these were examined using calculated optimal cut-off values. Screening CCC-afflicted patients for their body composition and positively influencing their survival by improving their physical constitution should be purpose in the future. This study concluded that decreased muscle mass ( $L3SMI < 39.24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), impaired muscle quality ( $MMA < 30.51 \text{ HE}$ ) and decreased bone mineral density ( $< 167 \text{ HE}$ ) were independent predictors of overall survival in our cohort. The prognostic relevance of the parameters in univariate and multivariate Cox regression analyses were confirmed. In addition, sex-specific cut-off values were determined and subgroup analyses in which bone mineral density emerged as a predictive marker in the women's cohort and L3SMI as prognostically relevant for the men were performed. No gender difference was shown for MMA. The data displays that routinely obtained CT scans contain easily accessible valuable information of the body composition which can help to determine the prognosis of the individual patient. Sarcopenia and osteopenia are valid predictive markers in relation to overall survival of patients undergoing palliative treatment for cholangiocellular carcinoma and sex-specificity of these markers should be considered.

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CA19-9	<i>Carbohydrate antigen 19-9</i>
CCA	<i>cholangiocarcinoma</i>
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DICOM	<i>Digital imaging and communication in medicine</i>
dCCA	<i>distal cholangiocarcinoma</i>
DXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>
ECOG	<i>Eastern Co-operative of Oncology Group</i>
EGFR	<i>epithelial growth factor receptor</i>
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatiografie
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield-Einheiten
HU	<i>Hounsfield units</i>
iCCA	<i>intrahepatic cholangiocarcinoma</i>
ICD	<i>International statistical classification of diseases and related health problems</i>
IL-6	Interleukin-6
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
L3PMI	Psoas-Muskel-Index auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3

L3SMI	Skelettmuskelindex auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3
LWK	Lendenwirbelkörper
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MMA	mittlere Muskeldichte auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	Stickstoff-Monoxid
PACS	<i>Picture archiving and communication system</i>
PBC	primär biliäre Cholangitis
pCCA	<i>perihilar cholangiocarcinoma</i>
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
QCT	Quantitative Computertomografie
ROI	<i>Region of interest</i>
SATI	Index für subkutanes Fett auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3, <i>subcutaneous adipose tissue index</i>
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TATI	Index für subkutanes und viszerales Fett auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3, <i>total adipose tissue index</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VATI	Index für viszerales Fett auf Höhe von Lendenwirbelkörper 3, <i>visceral adipose tissue index</i>
WHO	<i>world health organisation</i>

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Das cholangiozelluläre Karzinom.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ätiopathogenese und Risikofaktoren .....	1
1.1.3	Einteilung und Histologie .....	4
1.1.4	Diagnostik.....	5
1.1.5	Klassifikation.....	6
1.1.6	Therapie und Prognose .....	9
1.2	Osteopenie und Osteoporose .....	11
1.2.1	Definition.....	11
1.2.2	Pathophysiologie .....	12
1.2.3	Messung der Knochendichte .....	12
1.2.4	Klinische Relevanz .....	14
1.3	Sarkopenie.....	14
1.3.1	Definition.....	14
1.3.2	Pathophysiologie .....	16
1.3.3	Messung der Muskelmasse und -qualität .....	17
1.3.4	Klinische Relevanz .....	17
1.4	Ziele der Arbeit.....	18
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Patientenkohorte .....	19
2.2	Methodik.....	22
2.2.1	Datenerhebung .....	22
2.2.2	Analyse der Knochendichte .....	22
2.2.3	Analyse der Körperzusammensetzung .....	23
2.3	Statistik.....	27
2.4	Ethikvotum .....	28
3	Ergebnisse .....	28
3.1	Eigenschaften der Patientenkohorte .....	28
3.2	Analyse der Sarkopenie als prognostischer Marker .....	29
3.2.1	Skelettmuskelindex L3SMI und Psoas-Muskelindex L3PMI.....	29
3.2.2	Mittlere Skelettmuskeldichte .....	36
3.2.3	Kombination von L3SMI und MMA .....	39
3.3	Analyse der Osteopenie als prognostischer Marker .....	40
3.3.1	Analyse der Knochendichte .....	40
3.3.2	Kombination von Knochendichte und L3SMI/MMA.....	47
3.4	Analyse des Fettgewebes als prognostischer Marker .....	48
4	Diskussion.....	50

5	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	59
---	---	----

# 1 Einleitung

## 1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist mit 15-20 % aller hepatobiliären Neubildungen [1] der zweithäufigste primäre Lebertumor nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) und repräsentiert 3 % aller gastrointestinalen Neoplasien [2]. Die globalen Inzidenzraten des CCC und die Verteilung der anatomischen Subtypen haben eine hohe regionale Heterogenität, die sich durch die unterschiedliche Exposition mit Risikofaktoren oder genetischen Variationen erklärt [3]. Die niedrigsten Inzidenzen finden sich in Australien (0,1/100.000) und die höchsten Inzidenzraten in Süd-Ost-Asien vor allem in Thailand aufgrund der dort hohen Prävalenz einer Infektion mit Leberegel (113/100.000) [4, 5]. Innerhalb Europas variieren die Inzidenzraten zwischen 0,4 und 1,8 Fällen pro 100.000, wobei die Mortalität männlicher Patienten in der EU zwischen 1990 und 2010 von 0,79 auf 1,1 pro 100.000 stieg. Der höchste Anstieg war hier in Österreich, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien zu verzeichnen [1, 6]. Zur Jahrtausendwende stiegen die Inzidenzraten für das intrahepatische CCC in Westeuropa an, während die Raten für extrahepatische Manifestationen stagnierten bis sanken [1]. Gründe für diese Trendwende wurden bisher noch nicht identifiziert [1], allerdings wird diskutiert, dass die Implementierung einer neuen Auflage der ICD-Klassifikation für das CCC und eine damit einher gehende Fehlklassifikation eine Rolle spielen könnte [7, 8]. Das Durchschnitts-Alter bei der Diagnose eines CCC ist weltweit >50 Jahre, wobei der Median in westlichen Industrienationen bei 65 Jahren liegt [1, 4]. Auch das Geschlecht beeinflusst die Inzidenz: die Männer-zu-Frauen-Ratio liegt bei 1,2-1,5:1 [1].

### 1.1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Das cholangiozelluläre Karzinom hat seinen Ursprung in der malignen Transformation von Cholangiozyten, welche vermutlich aus hepatischen Progenitor-Zellen entstehen [1]. Neben Cholestase ist chronische Inflammation einer der auslösenden Faktoren für die Karzinogenese [1, 4]. Eine Vielzahl an Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinasen und Gallensäuren können zu den Veränderungen in der Proliferation, Apoptose, Seneszenz und

Zellzyklus-Regulation führen, welche für die CCC-Entstehung verantwortlich sind [4]. Proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) aktivieren induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthasen, was zu einem Überschuss an Stickstoffmonoxid (NO) führt. NO vermittelt oxidative DNA-Schädigungen, inhibiert DNA-Reparatur-Enzyme und induziert die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2) [9]. Durch proinflammatorische Signalwege werden hepatobiliäre Transporter herunterreguliert, was zur Cholestase beiträgt [9]. Gallensäuren und Oxysterol, ein Abbauprodukt von Cholesterin, aktivieren wiederum epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) und steigern die COX-2-Expression [10]. COX-2 hat die Eigenschaften, das Wachstum und die Apoptose-Resistenz des Karzinoms zu dysregulieren und darüber hinaus pro-onkogene Signalwege zu fördern [1]. Aus dieser Kaskade lassen sich die Risikofaktoren für das CCC ableiten: Konditionen, die zu einer chronischen Inflammation und/oder Cholestase führen. Einer der bekanntesten gesicherten Risikofaktoren für das cholangiozelluläre Karzinom ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), eine Autoimmunkrankheit, die zur Fibrosierung und dadurch zur Verengung der Gallenwege führt und welche mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 5-10 % für ein CCC einhergeht [7, 8]. Darüber hinaus ist vor allem die in Asien endemische parasitäre Infektion mit Leberegeln ein anerkannter Risikofaktor: die Arten *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) und *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*) besiedeln die Gallengänge von Säugetieren und sorgen durch die chronische Irritation der Cholangiozyten für eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber endogenen und exogenen Karzinogenen (siehe Abb. 1) [8].

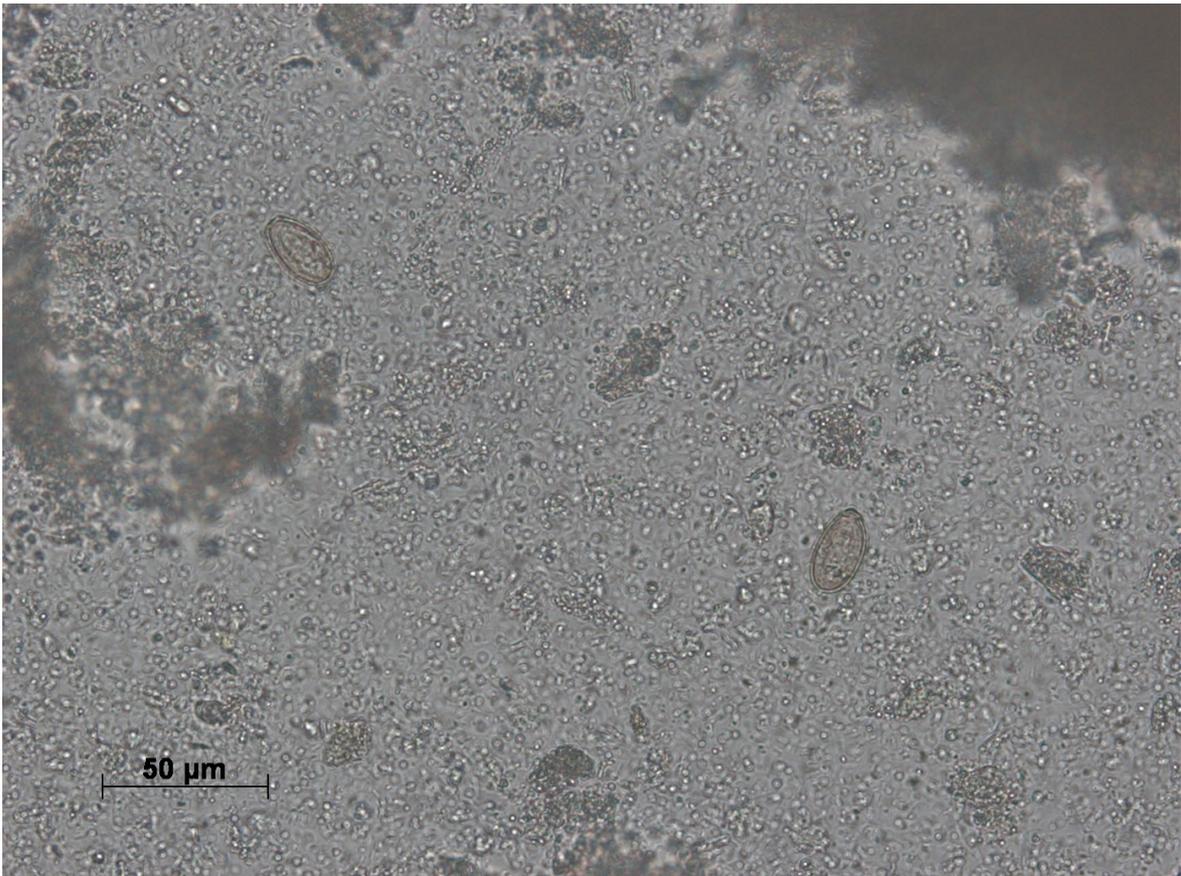


Abb. 1: Eier von **Ophistorchis Viverrini**, gebräuchliche Bezeichnung: **Südostasiatischer Leberegel** (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. rer. nat. Martha Holtfreter und Herrn Dr. med. Hans Martin Orth, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, UKD)

Des Weiteren wird beschrieben, dass kongenitale Störungen wie das Caroli-Syndrom, die mit zystisch erweiterten intra- und extrahepatischen Gallengängen einher gehen, etablierte Risikofaktoren für ein CCC sind [4]. Vor allem Gallangangszysten Typ I (solitär, extrahepatisch) und Typ IV (intra- und extrahepatisch) sind mit einem erhöhten CCC-Risiko und Lebenszeit-Inzidenzen von 6-30 % assoziiert [5]. In asiatischen Ländern gilt die Hepatolithiasis, also das Vorhandensein von Gallensteinen in intrahepatischen Gallenwegen, als weiterer Risikofaktor für ein intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA) mit einer Prävalenz von 2-10 % [5, 8]. Abschließend zu erwähnen ist Thorotrast, ein in den 1930er bis 1940er Jahren eingesetztes Kontrastmittel, welches das Risiko für die Entstehung eines CCC 300-fach erhöht [7]. Neben diesen gesicherten Risikofaktoren gibt es noch eine Reihe von potenziellen Risikofaktoren, deren Vorhandensein die Entstehung eines CCC begünstigen könnten. Darunter fallen u.a. chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Choledocholithiasis und Cholangitis, chronische virale Hepatitiden und die Leberzirrhose (siehe Tabelle 1) [8]. Insgesamt ist zu erwähnen, dass die meisten cholangiozellulären Karzinome, vor allem in

westlichen Nationen, sporadisch und in Abwesenheit von identifizierbaren Risikofaktoren entstehen [1, 7].

Tabelle 1: **Risikofaktoren für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms**, modifiziert nach [1, 8]

Gesicherte Risikofaktoren	Potenzielle Risikofaktoren
Primär sklerosierende Cholangitis	Leberzirrhose
Hepatobiliäre Parasiten	Hepatitis B + C
Hepatoolithiasis	Diabetes mellitus / Übergewicht
Caroli-Syndrom	Chronischer Alkoholabusus (>80 g/d)
Choledochus-Zysten (Typ I und IV)	Tabak
Thorotrast	Choledocholithiasis / Cholangitis
	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
	Toxine

(g/d = Gramm pro Tag)

### 1.1.3 Einteilung und Histologie

Cholangiozelluläre Karzinome sind eine heterogene Gruppe von malignen epithelialen Tumoren der Gallengänge ausgehend von Cholangiozyten [4, 7]. Auf Basis ihrer anatomischen Lage innerhalb der Gallenwege werden sie in das intrahepatische (iCCA), perihiläre (pCCA) und distale CCC (dCCA) eingeteilt [11]. Das iCCA ist innerhalb des hepatischen Parenchyms lokalisiert, Tumore distal der zweiten Aufzweigung des rechten und linken Gallenganges bis hin zum Ductus cysticus bezeichnet man als pCCA und distal davon gelegene Malignitäten bis zur Ampulla Vateri als dCCA [1, 4]. Perihiläre Tumore sind die häufigste Entität und werden anhand ihres Ausbreitungsmusters auch nach Bismuth-Corlette klassifiziert (siehe Tabelle 2) [4].

Tabelle 2: **Klassifikation des pCCA nach Bismuth-Corlette**, modifiziert nach [5]

Grad	Anatomische Lokalisation
I	Ductus hepaticus communis distal der Hepaticus-Gabel
II	Hepaticus-Gabel beteiligt
IIIa	Hepaticus-Gabel und rechter Ductus hepaticus
IIIb	Hepaticus-Gabel und linker Ductus hepaticus
IV	Hepaticus-Gabel sowie linker und rechter Ductus hepaticus oder multifokal

Anhand des makroskopischen Wachstumsmusters unterteilt man das CCC pathologisch in masse-bildend, periduktal-infiltrierend oder intraduktal-papillär, wobei das iCCA vornehmlich masse-bildend und das pCCA typischerweise periduktal-infiltrierend wächst

[1]. Histopathologisch sind 90-95 % aller CCC mäßig bis gering differenzierte Adenokarzinome mit charakteristischer Muzin-Expression und stark desmoplastischem Stroma [1] (siehe Abb. 2).

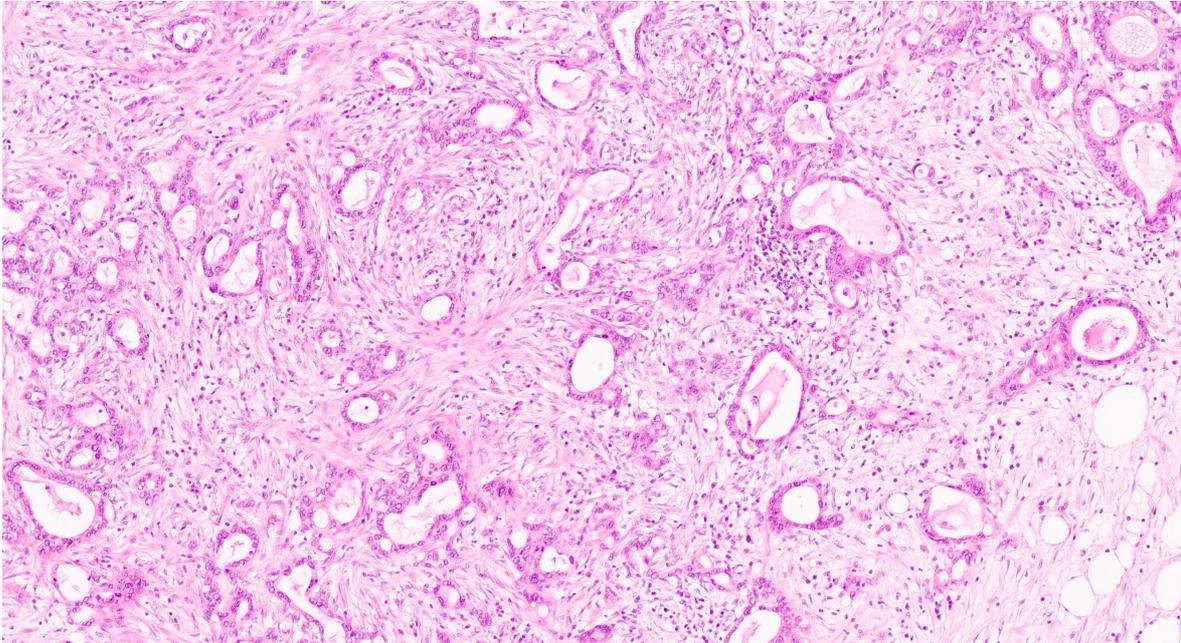


Abb. 2: **Histomorphologie eines intrahepatischen Cholangiokarzinoms in Hämatoxylin-Eosin-Färbung** (mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. I. Esposito, Institut für Pathologie, UKD)

#### 1.1.4 Diagnostik

Die klinische Präsentation von Patienten mit einem Cholangiokarzinom ist unspezifisch und erschwert dadurch eine frühzeitige Erkennung [4, 5]. Patienten mit einem intrahepatischen CCC klagen häufig über Kachexie, abdominelle Schmerzen, Nachtschweiß und Fatigue [7], während sich das perihiläre oder distale CCC zu 90 % lagebedingt durch einen schmerzlosen Ikterus und/oder eine akuten Cholangitis äußern [1]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik kommt eine Vielzahl an Differenzialdiagnosen in Betracht und somit ist eine kombinierte Interpretation von verschiedenen diagnostischen Modalitäten erforderlich [1]. Den größten Stellenwert in der Diagnostik hat eine Schichtbildgebung (CT/MRT), vor allem um die Differenzialdiagnose zwischen iCCA und hepatozellulärem Karzinom zu stellen, welches häufig auf Grund seiner charakteristischen Kontrastmittelaufnahme abzugrenzen ist [7]. Darüber hinaus bieten endoskopische Ultraschalluntersuchungen vor allem beim pCCA Unterstützung bei der Bewertung von Tumorlokalisierung, -größe, -morphologie, der Beteiligung von A. hepatica, Portalvene und/oder Lymphknoten [11]. Zusätzlich bietet die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) neben

der Darstellung von tumorbedingten Gallengangs-Stenosen, die Möglichkeit eines Bürstenabstriches oder einer Zangenbiopsie zur zytopathologischen Diagnostik und der Platzierung eines therapeutischen biliären Stents bei Cholestase [1, 12]. Die Sensitivität der Zytologie von biliären Bürstenabstrichen kann von 20-43 % auf 46-68 % erhöht werden, indem man eine zusätzliche Analyse auf chromosomale Aneuploidien mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) durchführt [13]. Biopsien des Primärtumors mittels Feinnadelpunktion sollten nur in Fällen erfolgen, in denen eine Abgrenzung zu anderen Tumorentitäten (z.B. HCC) mit anderen Diagnostika nicht gelingt, da es durch den Stichkanal zur Verschleppung von Tumorzellen kommen kann und dies ein Ausschlusskriterium für eine potenzielle kurative Operation ist [14]. Die Serumspiegel des Tumormarkers *Carbohydrate antigen 19-9* (CA19-9) haben diagnostisch nur eine bedingte Aussagekraft, da zwar stark erhöhte Serumlevel >1000 U/ml auf ein fortgeschrittenes pankreatikobiliäres Tumorleiden hindeuten, jedoch auch vor allem bei PSC-Patienten, alternative Ursachen wie eine bakterielle Cholangitis eine Erhöhung des Wertes verursachen können [7, 11]. Darüber hinaus muss in Betracht gezogen werden, dass 7 % der Gesamtbevölkerung negativ für das Lewis-Antigen sind und somit keine Serumspiegel von CA19-9 aufweisen, da CA19-9 als Blutgruppen-Antikörper das Lewis-Antigen detektiert und somit seine Spiegel vom Lewis-Gen Phänotypen abhängen [11, 15].

#### 1.1.5 Klassifikation

Für die Klassifikation des CCC wird in Europa das Staging nach TNM angewendet und das daraus abgeleitete Stadium nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) oder der *Union for International Cancer Control* (UICC) bestimmt. Keines der aktuell existierenden CCC-Staging-Systeme ermöglicht jedoch einen generellen Überblick über Prognose, therapeutische Stratifikation und *Outcome* der Patienten [1, 5].

Tabelle 3: **Klassifikation des intrahepat. CCC nach TNM- und UICC-Stadium**, modifiziert nach [16]

TNM Stadium	Tumor		
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (intraduktales Tumor)		
T1a	Solitärer Tumor ≤ 5cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion		
T1b	Solitärer Tumor > 5cm in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion		
T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion		
T3	Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums		
T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen		
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
UICC Stadium	Tumor	Node	Metastasis
I	T1	N0	M0
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

(cm = Zentimeter)

Tabelle 4: **Klassifikation des perihilären CCC nach TNM- und UICC-Stadium**, modifiziert nach [16]

TNM Stadium	Tumor		
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>		
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht		
T2a	Tumor infiltrierte jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe		
T2b	Tumor infiltrierte das benachbarte Leberparenchym		
T3	Tumor infiltrierte unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica		
T4	Tumor infiltrierte den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallengangs mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica		
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
UICC Stadium	Tumor	Node	Metastasis
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	jedes T	N1	M0
IVa	jedes T	N2	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

Für das pCCA gibt es zusätzlich die Einteilung nach Bismuth-Corlette (siehe Tab. 2), welche aber kein Staging-System *per se* ist, sondern eher entwickelt wurde, um die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie zu evaluieren und das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Staging System (MSKCC), welches jedoch resektable von nicht-resektablen Tumoren nicht suffizient genug voneinander unterscheiden kann [1]. Für jeden Subtypen des CCC existiert in der aktuellen 8. Auflage von 2017 der TNM-Klassifikation, aufgrund der Heterogenität der Tumorentität, eine eigene Klassifikation (siehe Tabellen 3-5) [1, 7, 16]. Das Staging nach AJCC/UICC ist in seinem Nutzen limitiert, da die Korrelation zwischen T-Stadium und *Outcome* nach einer Tumor-Resektion nicht gegeben ist und man für die Zuordnung eines Stadiums eine mikroskopische/histologische Evaluation der Tumordinvasion benötigt [1, 17]. Darüber hinaus wurde die Tumorgöße beim iCCA zwar erstmalig in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation als prognostischer Faktor aufgenommen, jedoch haben einige Autoren gezeigt, dass ein *cut-off* von 2cm Tumordurchmesser, statt der hier verwendeten 5cm, eine bessere Korrelation mit geringer Dissemination des Tumors, potenziellem Langzeitüberleben und geringen Rezidivraten hat [18].

Tabelle 5: **Klassifikation des distalen CCC nach TNM- und UICC-Stadium**, modifiziert nach [16]

<u>TNM Stadium</u>	<u>Tumor</u>		
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>		
T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5mm		
T2	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs 6-12 mm		
T3	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs > 12 mm		
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus, A. mesenterica sup. und/oder A. hepatica communis		
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten		
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten		
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
<u>UICC Stadium</u>	<u>Tumor</u>	<u>Node</u>	<u>Metastasis</u>
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IIIa	T1, T2, T3	N2	M0
IIIb	T4	jedes N	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

(mm = Millimeter)

### 1.1.6 Therapie und Prognose

Die Behandlung des cholangiozellulären Karzinoms wird, unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten, bestimmt durch die lokale Ausdehnung des Tumors (inkl. vaskulärer und/oder parenchymatöser Beteiligung), dem Vorhandensein von Metastasen und der Verfügbarkeit, sowie dem Grad an chirurgischer und endoskopischer Expertise [12]. Den aktuellen klinischen Behandlungsalgorithmus für Erwachsene kann man Abbildung 3 entnehmen. Die einzige potenziell kurative Therapieoption ist die chirurgische Resektion, allerdings werden die meisten Patienten mit CCC in einem späten Krankheitsstadium diagnostiziert, sodass nur ca. 25 % aller Tumore im präoperativen Staging als resektabel eingestuft werden. Davon sind weitere 10-45 % nach explorativer Laparotomie unresektabel [1, 18]. Das *Outcome* der operativen Therapie hängt maßgeblich von einer erfolgten R0-Resektion, einer operativen Entfernung des Tumorgewebes mit pathologisch gesichertem tumorfreiem Sicherheitsrand, ab. Die 5-Jahres-Überlebens-Rate nach R0-Resektion liegt bei 23-42 % gegenüber 0 % nach einer R+-Resektion, welche eine pathologisch festgestellte Infiltration von Tumorgewebe im resezierten Sicherheitsrand bezeichnet [5].

Falls der Tumor als nicht-resektabel eingestuft wird, ergeben sich Subgruppen-spezifische palliative Behandlungsstrategien. Das fortgeschrittene iCCA kann durch lokoregionale Verfahren wie der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) oder der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) kontrolliert werden, diese Verfahren sind sicher und effektiv (medianes Gesamtüberleben beider Therapien 11-22 Monate) [3]. Im Gegensatz zum iCCA bei dem es in Studien zu hohen 5-Jahres-Rezidivraten von über 70 % gekommen ist, profitieren ausgewählte Patienten mit einem pCCA von einer Lebertransplantation, welche in Deutschland bisher aber nur im Rahmen von Studien durchgeführt wird [7]. Vor allem Patienten mit einer PSC und einem pCCA in frühem Stadium, welche vor der Lebertransplantation eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie erhielten, hatten in einer Multi-Center-Studie ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 68 % [7].

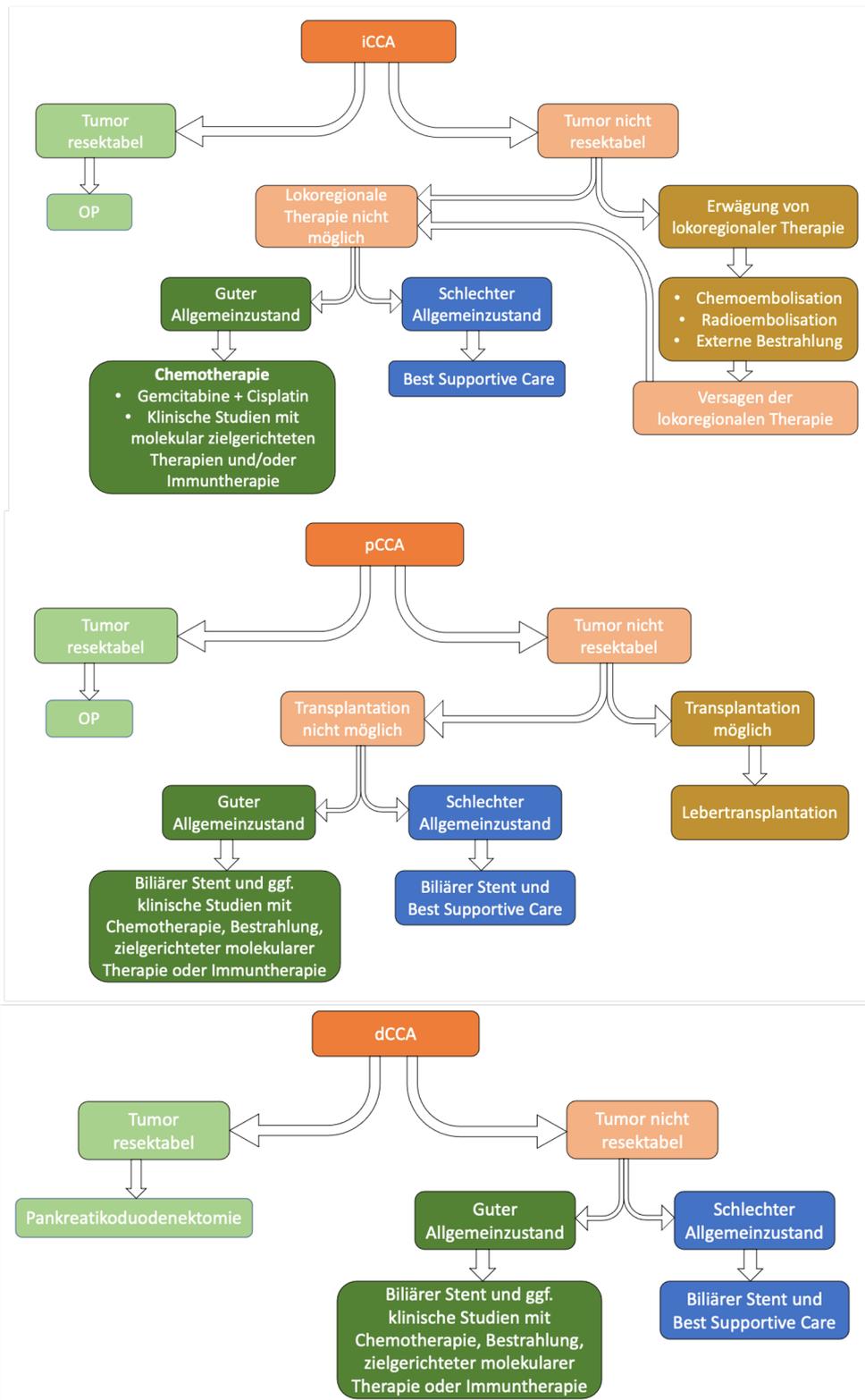


Abb. 3: **Klinischer Behandlungs-Algorithmus für erwachsene Patienten mit CCC**, modifiziert nach [3] (iCCA = intrahepatisches cholangiozelluläres Adenokarzinom, pCCA = perihiläres cholangiozelluläres Adenokarzinom, dCCA = distales cholangiozelluläres Adenokarzinom)

Eine kombinierte systemische Chemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin ist der aktuelle Standard zur palliativen Behandlung eines CCC und erreichte gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Gemcitabine ein signifikant erhöhtes progressionsfreies Überleben [5, 18]. Ein aktuelles Regime zur Zweitlinien-Chemotherapie, welche bei Tumorprogression unter der Erstlinientherapie Verwendung findet, ist FOLFOX, eine Kombination aus Folsäure, 5-Floururacil und Oxaliplatin [18, 19]. Im Falle eines obstruktiven Ikterus ist es wichtig, den biliären Abfluss mittels eines Stents zu gewährleisten und ein optimales Serum-Bilirubin von 2 mg/dl oder tiefer zur Vermeidung einer Cholangitis oder eines Leberversagens, sowie zur Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen [7, 12]. Allerdings birgt die Anlage eines Gallengangs-Stents das Risiko einer Okklusion, Dislokation, Cholezystitis und einer Tumor-Streuung [12]. Die kombinierte Anwendung einer Stenteinlage mit einer endoskopischen intraduktalen Radiofrequenzablation kann diese Risiken vermindern und die Durchgängigkeit des Stents über längere Zeit aufrecht erhalten [20]. Die große Heterogenität auf inter- und intratumoraler Ebene, sowie die Chemoresistenz des CCC, bedingen eine schlechte Prognose und limitieren die aktuell gültigen Therapiestrategien, sind jedoch auch eine Möglichkeit für personalisierte, molekular zielgerichtete Therapien [18]. Bis zu 50 % aller cholangiozellulären Karzinome haben aktuell zugängliche Mutationen, Amplifikationen oder Fusionen, was neue Optionen für zielgerichtete Therapien bieten kann und intensiver weiterführender Forschung bedarf [18]. Aktuell laufen beispielsweise Phase-3-Studien zum Einsatz des Enzyminhibitors Ivosidenib bei chemotherapierefraktären CCC mit Isocitrat-Dehydrogenase 1-Mutationen [21] oder Phase-2-Studien bei Fusionen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor FGFR 2 in CCC, welche mit dem FGFR-Inhibitor Pemigatinib behandelt werden können [22].

## 1.2 Osteopenie und Osteoporose

### 1.2.1 Definition

Osteoporose ist die häufigste Skeletterkrankung weltweit, charakterisiert durch eine geringe Knochendichte und den Umbau der Mikroarchitektur des Knochengewebes, welche zu verminderter Stabilität des Knochens und erhöhtem Risiko von Fragilitäts-Frakturen (Frakturen welche aus einem Trauma resultieren, das gleich oder geringer ist, als ein Sturz aus stehender Höhe [23]) führt [24]. Eine Arbeitsgruppe der *world health*

organisation (WHO) zum Thema Osteoporose definiert Osteopenie und Osteoporose wie in Tabelle 6 abgebildet [25]:

Tabelle 6: **WHO Diagnostische Kategorisierung der Knochendichte**, modifiziert nach [25]

Diagnostische Kategorie	Kriterium
Normal	Knochendichte, welche sich innerhalb der 1. Standardabweichung des Referenzmittelwertes für junge Erwachsene befindet
Osteopenie	Knochendichte, welche sich 1-2,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzmittelwertes für junge Erwachsene befindet
Osteoporose	Knochendichte, welche sich 2,5 oder mehr Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes für junge Erwachsene befindet

### 1.2.2 Pathophysiologie

Der normale Knochenumbau benötigt ein Gleichgewicht zwischen resorptiven und aufbauenden Prozessen, bei denen Osteoklasten Knochengewebe durch ihr saures Milieu und proteolytische Prozesse resorbieren und Osteoblasten Osteoid in die so entstandene Resorptionshöhle sekretieren [26]. Generell erreicht der erwachsene Mensch seine (vorwiegend genetisch determinierte) maximale Knochenmasse nachdem das lineare Körperwachstum beendet ist, ab dem 30. Lebensjahr beginnt dann der Abbau und mit 80-90 Lebensjahren hat sich die Knochenmasse auf die Hälfte des Maximalwertes halbiert [27]. Der Verlust von Knochengewebe fußt pathophysiologisch auf zwei großen Säulen: Einerseits die im Alter verminderte mechanische Belastung des Knochens durch fehlende körperliche Aktivität, welche die Entstehung von Osteoporose fördert, andererseits spielen auch gestörte Reparaturmechanismen der Osteozyten eine Rolle [23]. Diese Reparaturmechanismen, so wie der Knochenstoffwechsel generell, unterliegen dem Einfluss von systemischen Hormonen wie dem Parathormon, 1,25-Dihydroxyvitamin D, Calcitonin, Wachstumshormonen, Glukokortikoiden, Schilddrüsenhormonen, gonadotropen Hormonen und Zytokinen. Zu Knochenverlust kommt es, wenn das hormonelle Gleichgewicht verändert ist und resultiert in gesteigertem Abbau oder verminderten Aufbau, wie bei postmenopausalen Frauen zu beobachten ist [24].

### 1.2.3 Messung der Knochendichte

Das aktuell bevorzugte und von der *National Osteoporosis Foundation* sowie der *International Society for Clinical Densitometry* empfohlene Diagnostikum für die Erfassung

der Knochendichte ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual energy X-ray absorptiometry, DXA*) [26]. Die DXA ermittelt den Mineralgehalt des Knochens in Gramm, sowie die Knochenfläche in Quadratzentimetern und bildet aus dem Quotienten der beiden Messwerte die Knochendichte in Gramm pro Quadratzentimeter ab [24]. Empfohlen wird die Messung der Knochendichte am Hüftknochen und am Oberschenkelhals, sowie an der lumbalen Wirbelsäule (siehe Abb. 4) [24]. Angelehnt an die diagnostische Klassifizierung der WHO (siehe Tabelle 6), bildet man für jede Messung der Knochendichte einen T-Score, welcher die Standardabweichung(en) zur maximalen Knochenmasse einer Person des selben Geschlechts im jungen Erwachsenenalter angibt und die Ergebnisse besser interpretierbar macht [28]. Ein T-Score von -1 bis -2,5 wird in die Kategorie Osteopenie eingruppiert, ein T-Score von -2,5 oder mehr diagnostiziert eine Osteoporose [26].

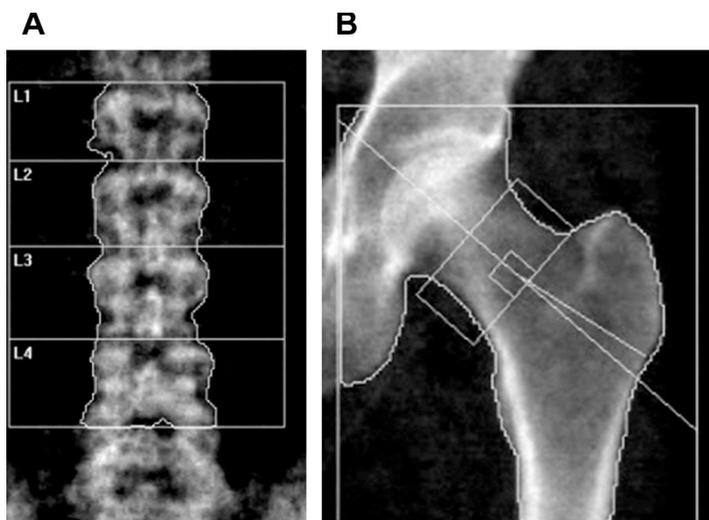


Abb. 4: **Messung der Knochendichte der lumbalen Wirbelkörper und der Hüfte mittels DXA**, (A) DXA einer normalen lumbalen Wirbelsäule L1-L4; (B) DXA einer linken Hüfte, Messung der Knochendichte des Oberschenkelhalses und der gesamten Hüfte, Abbildung *reprinted* von [24] mit Erlaubnis von Elsevier (DXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*, L = Lendenwirbelkörper)

Ein alternatives Verfahren zur Erhebung der Knochendichte ist die Messung mittels quantitativer Computertomografie (QCT), welches gegenüber DXA den Vorteil bietet, eine selektive Auswertung von kortikalem oder trabekulärem Knochen durchführen zu können [29]. Da trabekulärer Knochen eine höhere Stoffwechselrate aufweist, kann mittels QCT die Änderung der Knochendichte sensitiver detektiert werden und bietet darüber hinaus den Vorteil einer echten volumetrischen oder dreidimensionalen Messung [26]. Nachteile der QCT gegenüber der DXA sind die viel höhere Strahlenbelastung des Patienten, die geringere Verfügbarkeit bzw. Portabilität und die höheren Kosten [29]. Des Weiteren ist zu

berücksichtigen, dass die T-Scores beider Verfahren nicht äquivalent und die Ergebnisse nicht untereinander vergleichbar sind [24, 29]. Pickhardt et al. zeigten in einer großen Studie, dass CT-Scans des Abdomens, welche im Rahmen einer anderen Diagnostik (bspw. Staging bei Karzinomen) angefertigt wurden, eine signifikant gleichwertige Aussage über die Knochendichte treffen können wie DXA-Scans, was die Diagnose der Osteopenie in betreffenden Gruppen erleichtern würde [30].

#### 1.2.4 Klinische Relevanz

Eine verminderte Knochendichte, welche sowohl bei der Osteopenie und in stärkerer Ausprägung bei der Osteoporose diagnostiziert werden, haben vor allem als Risikofaktoren für Fragilitätsfrakturen und damit einhergehender Morbidität eine hohe klinische Relevanz. Die Osteopenie ist hierbei als Vorstufe zu werten, ähnlich einem Prähypertonus oder einer gestörten Nüchtern glukose [24, 28]. Darüber hinaus postulieren zahlreiche Autoren, dass Osteopenie und/oder Osteoporose bzw. eine verringerte Knochendichte unabhängige Risikofaktoren für das *Outcome* von Patienten beispielsweise nach einer Lebertransplantation [31], nach Resektion eines Pankreas-Karzinoms [32], nach einer Ösophagektomie [33] und sogar für das Überleben einer *critical illness* auf der Intensivstation [34] sind. Vor allem bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung richtet sich ein Augenmerk aktueller Forschung auf die Körperkomposition als Einflussgröße auf den Krankheitsverlauf, hier wird neben Muskulatur und Fettgewebe auch die Knochendichte gemessen und im Rahmen der *Frailty* (Gebrechlichkeit) bewertet [31, 32].

### 1.3 Sarkopenie

#### 1.3.1 Definition

Der Begriff Sarkopenie (griechisch: *Sarx* für „Fleisch“, *Penia* für „Verlust“) bezieht sich auf das Phänomen des Verlustes an Muskelmasse und -funktion im Alter [35]. Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) definiert Sarkopenie als eine progressive und generalisierte Erkrankung der Skelettmuskulatur, welche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von negativen Auswirkungen wie Stürzen, Frakturen, körperlichen Einschränkungen und Mortalität assoziiert ist [36]. Eine anerkannte klinische

Definition existiert aktuell jedoch nicht, da es an standardisierten Messungen fehlt, um die funktionelle Muskelmasse zu erfassen, die Muskelfunktionalität in der Messung der Gesamt-Skelettmuskulatur nicht abgebildet wird und sich kein einheitlicher klinischer und wissenschaftlicher Konsensus finden lässt [37]. Eine weitere Arbeitsgruppe, die *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), definierte Sarkopenie angelehnt an eine Messung der Muskelmasse und der Ganggeschwindigkeit (siehe Tabelle 7) [35].

Tabelle 7: **Definition der Sarkopenie nach ESPEN**, modifiziert nach [35]

Definitionskriterien für Sarkopenie
1. geringe Muskelmasse, >2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert gemessen bei jungen Erwachsenen (Alter 18-39 J. in der 3. NHANES Population) desselben Geschlechts und Ethnizität
2. Langsame Ganggeschwindigkeit (Bspw. Gehgeschwindigkeit <0,8 m/s im 4m-Gehtest)

(NHANES = *National Health and Nutrition Examination Survey*, m/s = Meter pro Sekunde, m = Meter)

Weniger konkret, jedoch mit einer Abstufung in mögliche, bestätigte und schwere Sarkopenie, publizierte die EWGSOP 2018 ihre operativen Definitionskriterien (siehe Tabelle 8) [36].

Tabelle 8: **Definition der Sarkopenie nach EWGSOP**, modifiziert nach [36]

Identifikationskriterien für Sarkopenie
1. geringe Muskelkraft - mögliche Sarkopenie, wenn dieses Kriterium zutrifft
2. geringe Muskelqualität oder -quantität - Diagnose Sarkopenie ist bestätigt, wenn Kriterien 1 und 2 zutreffen
3. geringe körperliche Leistungsfähigkeit - wenn Kriterien 1, 2 und 3 zutreffen wird von einer schweren Sarkopenie ausgegangen

Zur Evaluation von Muskelkraft, Muskelmasse und der körperlichen Leistungsfähigkeit als Parameter einer Sarkopenie stehen zahlreiche diagnostische Methoden in der Diskussion; die EWGSOP empfiehlt aktuell zur Erhebung der Muskelkraft die Messung der Handkraft mittels eines kalibrierten Griffkraft-Dynamometers. Für die Erfassung der Muskelmasse wird als Goldstandard die Messung der gesamten oder appendikularen Skelettmuskulatur, sowie die Querschnittsmessung einer Muskelgruppe/ eines Körperbereiches mittels CT und MRT betrachtet. Die körperliche Leistungsfähigkeit in Bezug auf Sarkopenie kann anhand der Ganggeschwindigkeit valide bewertet werden [36].

### 1.3.2 Pathophysiologie

In der Altersspanne zwischen 20 und 80 Jahren reduziert sich die Muskelmasse eines Menschen um ca. 30 % und die Querschnittsfläche nimmt um ca. 20 % ab [38]. Einflussfaktoren auf die Muskulatur sind sowohl genetische Determinanten, frühkindliches Wachstum, Ernährung und körperliche Aktivität als auch krankheitsbedingte Einflüsse, hormonelle oder neuronale Umstellungen im Laufe des Lebens und veränderte biochemische Signalwege, sodass die Sarkopenie als Syndrom multifaktorieller Ursachen verstanden werden kann (siehe Abb. 5) [37, 39].

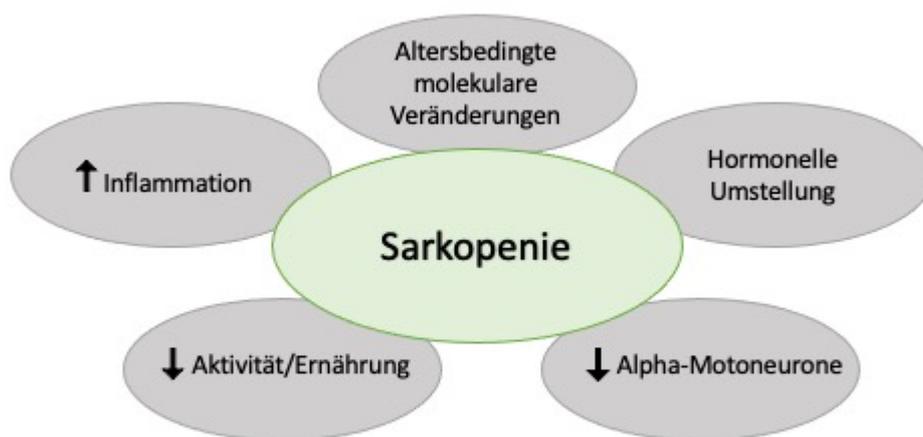


Abb. 5: **Multifaktorielle Ursachen der Sarkopenie**, modifiziert nach [37]

Äußere Einflüsse für den Verlust der Muskelmasse im Alter kann man grob unterteilen in die Abnahme der Aktivität und die verminderte Nährstoffaufnahme, besonders von Proteinen [37]. Zu den inneren Einflüssen zählt die Abnahme der Alpha-Motoneuronen, vor allem an Typ-2-Muskelfasern, der eine wichtige Rolle in der altersbedingten Muskelabnahme zugeschrieben wird [40]. Wegen der potenziellen Bedeutung des Neuronen-Verlustes in der Entstehung von Sarkopenie konnte ein neuer potenzieller Screening-Marker identifiziert werden, das C-terminale Agrin Fragment. Die Erhöhung des Markers im Serumspiegel kann auf eine Abnahme der neuromuskulären Endplatten bei älteren Männern hinweisen [41]. Zusätzlich sinken im Laufe des Lebens die Serumspiegel von Hormonen, die für die Aufrechterhaltung der Muskulatur zuständig sind, unter anderem *insulin-like growth factor-1*, Dehydroepiandrosteronsulfat, Testosteron und Östrogen [37]. Darüber hinaus leiden viele ältere Menschen an chronischen Erkrankungen,

die proinflammatorische Signalwege (v.a. über TNF-alpha und IL-6) aktivieren, die bedeutsam zur Entwicklung der Sarkopenie beitragen [42].

### 1.3.3 Messung der Muskelmasse und -qualität

Aktuell gibt es kein einheitlich anerkanntes Verfahren zur Messung der Muskelmasse, sodass zahlreiche Methoden für die Evaluation der Sarkopenie eingesetzt werden: Bioimpedanzmessungen, DXA-Scans und bildgebende Verfahren wie CT und MRT [35]. Die EWGSOP empfiehlt in ihrer Publikation zum europäischen Konsensus 2018 als Goldstandard die Bildgebung mittels CT oder MRT, gibt jedoch an, dass es aktuell noch keine gut definierten *cut-off*-Werte für eine geringe Muskelmasse gibt [36]. Als explizite Landmarke für die Messung der Muskelmasse wird der Wirbelkörper L3 erwähnt, auf dessen Höhe in der CT eine signifikante Korrelation der Muskelquerschnittsfläche zur Gesamtmuskelmasse eines Menschen besteht [36]. Als weitere bedeutsame Größe in der Diagnostik der Sarkopenie wird die Muskelqualität als Marker für die Funktionalität gesehen. Diese lässt sich durch klinische Tests wie die Messung der Handkraft oder der Ganggeschwindigkeit erheben, jedoch auch durch bildgebende Verfahren darstellen; vor allem die Einlagerung von intermuskulärem Fettgewebe (Myosteatose) schränkt die Qualität der Muskulatur ein und scheint ein wichtiger Prädiktor für die Muskelfunktion in älteren Erwachsenen zu sein [39, 43]. Das intermuskuläre Fettgewebe besteht aus Adipozyten, welche sich zwischen kontraktiven Elementen einlagern, aber eine geringere Dichte besitzen als Myozyten. Somit kann man durch eine Messung der Dichte in einer CT- oder MRT-Bildgebung indirekt Rückschlüsse auf die Muskelqualität ziehen [43].

### 1.3.4 Klinische Relevanz

Sarkopenie korreliert mit körperlichen Einschränkungen und der Abnahme der Funktionalität, sowie einer erhöhten Mortalität und kann Prädiktor für das Auftreten von Sturzereignissen sein [38]. Klinisch existieren noch weitere Unterteilungen der Sarkopenie in primäre, welche altersbedingt auftritt, und sekundäre Sarkopenie aufgrund eines anderen oder zusätzlichen kausalen Faktors neben dem Alter [36]. Zur sekundären Sarkopenie zählen die Kachexie, *Frailty* als geriatrisches Syndrom bestehend aus Gewichtsabnahme, Schwäche, langsamer Ganggeschwindigkeit und geringer körperlicher

Aktivität sowie die *Sarcopenic Obesity*, welche einen körperlichen Zustand beschreibt, in dem eine geringe Muskelmasse kombiniert mit einem hohen Körperfettanteil vorliegt [35]. Zahlreiche Studien beschäftigen sich aktuell mit der Bedeutung der Sarkopenie für Patienten, vor allem mit malignen Grunderkrankungen, in Hinblick auf das individuelle *Outcome*; negative Einflüsse der Sarkopenie auf das Überleben von Patienten mit HCC oder gastrointestinalen Tumoren konnten nachgewiesen werden. Auch der Erfolg interventioneller Verfahren oder Therapien wie der TACE oder einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie war bei Patienten mit einer Sarkopenie limitiert [44-47].

#### 1.4 Ziele der Arbeit

Das cholangiozelluläre Karzinom ist eine seltene Tumorerkrankung. Die aktuelle Inzidenz liegt in Europa bei 2-3/ 100.000 Einwohnern mit steigender Tendenz. Unglücklicherweise ist die Erkrankung bei Diagnosestellung häufig bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, sodass eine kurative Therapie nicht mehr zur Verfügung steht und dem Patienten ein individuelles palliatives Behandlungskonzept erstellt wird. Die Risiko-Nutzen-Abwägung der palliativen Behandlung gestaltet sich aufgrund von wenigen validen prognostischen Markern aktuell schwierig, daher soll in dieser Arbeit die prognostische Relevanz von Osteopenie und Sarkopenie für die Kohorte der Patienten in palliativer Behandlung eines CCC untersucht werden. Osteopenie und Sarkopenie sind Konditionen, bei welchen die Konstitution des menschlichen Körpers eingeschränkt ist. Klinisch lässt sich dies mittels der Messung von Knochendichte, Muskeldichte, Muskelmasse und subkutanem sowie viszeralem Fettgewebe quantifizieren. Bei einer seltenen malignen Grunderkrankung wie dem cholangiozellulären Karzinom fehlt es aktuell noch an validen prognostischen Markern, allerdings lässt sich vermuten, dass bei verminderter Konstitution des Körpers auch die Prognose dieser Erkrankung eingeschränkt ist. Die (Früh-)Erkennung dieser Konditionen vor dem Beginn der Therapie, bestenfalls ohne zusätzliche Diagnostik, könnte für den individuellen Patienten eine Chance auf eine verbesserte prognostische Einschätzung und ggf. auch Optimierung der Therapie bieten. Möglicherweise kann in der Zukunft die Evaluation von Osteopenie und Sarkopenie, sowie die Verbesserung der Konstitution der Patienten vor Therapiebeginn im Sinne einer möglichen Prehabilitation, auch zur Verbesserung des individuellen Outcomes des einzelnen Patienten führen. Vor allem innerhalb der Kohorte von Patienten, welcher keine therapeutische operative

Therapie oder Chemotherapie zur Verfügung steht, gewinnt die potenzielle Verbesserung der Prognose durch eine Optimierung des Allgemeinzustandes große Bedeutung, da sie unter Umständen zur Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebenszeit beiträgt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkohorte

Insgesamt konnten wir für unsere Analyse auf Daten von 89 Patienten zugreifen, die zwischen 2011 und 2021 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie sowie in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in palliativer Behandlung eines cholangiozellulären Karzinoms waren. Die palliative Behandlung umfasste systemische intravenöse Chemotherapie, transarterielle Chemoembolisation (TACE), selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder *Best Supportive Care*. Die Festlegung des Therapieregimes erfolgte durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz der Kliniken für Gastroenterologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Radiologie, Strahlentherapie, Palliativmedizin und Pathologie. In drei-monatigen Abständen - nach erfolgten Re-Staging-Untersuchungen - erfolgte eine Re-Evaluation jedes individuellen Patientenfalles und eine Anpassung der bestehenden Therapie wurde diskutiert.

Die Einschluss-/Ausschlusskriterien für unsere Studie waren folgende:

- In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, welche vor Beginn der palliativen Behandlung eine Bildgebung in Form eines CT-Scans mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel auf Höhe des ersten und dritten Lendenwirbels in guter Bildqualität vorliegen hatten.
- Patienten mit fehlender oder unzureichender Bildgebung (natives CT, nur MRT, nur Sonografie), sowie einer CT-Bildgebung mit nicht auswertbarer Qualität wurden von der Analyse ausgeschlossen.
- Patienten mit unklarem palliativem Therapieregime, neoadjuvanter oder adjuvanter Behandlung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
- Patienten, bei denen aus vorliegenden Unterlagen ersichtlich war, dass sie einem Einschluss in die Analyse nicht zugestimmt hätten, wurden ausgeschlossen.

Es konnten 75 von initial 89 gescreenten Patienten, deren Charakteristika Tabelle 9 zu entnehmen sind, in die finale Studie eingeschlossen werden. 14 Patienten wurden wegen der obenstehenden Kriterien ausgeschlossen (fünf aufgrund von fehlender oder unzureichender Bildgebung, neun wegen des unklaren Therapiestatus der Behandlung). Für die Auswertung von Subgruppen-spezifischen Unterschieden wurde die Gesamtkohorte aller palliativen Patienten zusätzlich in drei Unter-Kohorten unterteilt. Die erste Subgruppe schloss geschlechtsunabhängig alle Patienten der Gesamtkohorte ein, die eine systemische intravenöse Chemotherapie erhalten haben und umfasste 64 Patienten. Die zweite Subgruppe integrierte alle männlichen Patienten der Gesamtkohorte, unabhängig des Therapieregimes, in die Analysen und bestand aus 40 Patienten. Die dritte Subkohorte bestand aus allen weiblichen Patienten der Gesamtkohorte, unabhängig des Therapieregimes und enthielt 35 Frauen.

Tabelle 9: Beschreibung der Studienkohorte

Parameter	Studienkohorte
Patienten	n = 75
<u>Geschlecht (% , n):</u>	
männlich	53,3 (40)
weiblich	46,7 (35)
Alter (Jahre, Mittelwert / Median)	67,6 / 70
<u>BMI Klasse (kg/m<sup>2</sup>, %, n)</u>	
BMI <20	9,3 (7)
BMI 20-25	45,3 (34)
BMI 25-30	28 (21)
BMI >30	17,3 (13)
<u>Systemische Chemotherapie (% , n)</u>	
Ja	85,3 (64)
Nein	14,7 (11)
<u>Medikamente Chemotherapie (% , n)</u>	
Gemcitabine + Cisplatin	81,3 (52)
Gemcitabine + Oxaliplatin	4,7 (3)
Carboplatin + Paclitaxel	1,6 (1)
Capecitabine Mono	1,6 (1)
Gemcitabine Mono	10,9 (7)
<u>Tumor-Progress während Follow Up? (% , n)</u>	
Ja	28 (21)
Nein	72 (54)
<u>Lokalisation der Tumor-Metastasen (% , n)</u>	
Lymphatisch	20 (15)
Vaskulär	8 (6)
Pulmonal	18,7 (14)
Knochen	10,7 (8)
Nebenniere	1,3 (1)
Peritoneum	22,7 (17)
Andere	16 (12)
<u>Vorerkrankungen (% , n)</u>	
Vorherige Tumor-Erkrankung	24 (18)
Vorherige Chemotherapie	1,3 (1)
Diabetes mellitus Typ 2	29,3 (22)
Arterielle Hypertonie	58,7 (44)
Hepatitis B	6,7 (5)
Hepatitis C	5,3 (4)
Alkoholabusus	1,3 (1)
Primär biliäre Cholangitis	2,7 (2)
Primär sklerosierende Cholangitis	1,3 (1)
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	2,7 (2)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	1,3 (1)
Gastritis	24 (18)
Gesamtüberleben (Tage, Median und Spannweite)	224 (3-1059)
Progressionsfreies Überleben (Tage, Median und Spannweite)	132 (3-916)

(BMI = Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup> = Kilogramm pro Quadratmeter, n = Anzahl)

## 2.2 Methodik

### 2.2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte rein retrospektiv mittels des klinikinternen Krankenhausinformationssystem „CGM Medico“ (CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz) und der Chemotherapie-Dokumentationssoftware „Cato“ (Computer Aided Therapy for Oncology, Becton Dickinson Austria GmbH, Wien Österreich). Erhoben wurden - soweit vorhanden - biometrische Daten (Alter, Größe, Gewicht), Vorerkrankungen, Laborwerte (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, GFR, Harnsäure, Bilirubin gesamt, GOT, GPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase, CRP, Albumin, Gesamteiweiß, Leukozyten, Hämoglobin, MCV, MCH, Thrombozyten, Quick, INR, aPTT, AFP, CEA, CA19-9), Tumorstaging mittels TNM und UICC-Stadium, Lokalisation der Metastasen, ECOG-Performance-Status, Medikament, sowie Start- und Endzeitpunkt der Chemotherapie, Daten der Interventionen (SIRT/TACE/Operationen) und Todesdatum. Darüber hinaus wurden Größe, Gewicht, Laborwerte, Änderungen des Therapieregimes und Daten von Interventionen im Verlauf an zwei weiteren möglichen Betrachtungszeitpunkten erfasst (falls Daten vorhanden waren). Alle Patienten wurden direkt vor Beginn der palliativen Therapie analysiert. Der zweite Zeitpunkt war nach 6 Monaten unter palliativer Therapie (*Follow Up*) und der dritte Zeitpunkt war bei diagnostiziertem Tumor-Progress in Re-Staging-Untersuchungen. Die Datensammlung erfolgte mittels der Programme „Microsoft Excel“ (Microsoft Corporation, Redmont, USA) und „SPSS Statistics Version 27“ (IBM Corporation).

### 2.2.2 Analyse der Knochendichte

Für die Analyse der Knochendichte wurde die klinikinterne PACS-Software „Sectra Workstation IDS7“ (Sectra AB, Linköping, Schweden) verwendet. Hier wurde zur optimalen Vergleichbarkeit der Daten immer ein axialer CT-Scan mit intravenöser Kontrastmittelgabe in der venösen Phase auf Höhe des ersten Lendenwirbels im Knochenfenster untersucht, welcher im Rahmen der Routineuntersuchungen beim Tumor-Staging angefertigt wurde. Je nach vorhandener Bildgebung des individuellen Patienten wurden CTs mit Schichtdicken zwischen 1,25 mm und 5 mm betrachtet. Die Messung der Knochendichte erfolgte mittels eines Software-internen Tools, welches innerhalb einer runden „*Region of Interest*“ (ROI)

die gemittelte Dichte sowie die Standardabweichung in Hounsfield Einheiten ausgab. Um möglichst vergleichbare Messergebnisse zu erhalten und um mögliche Störfaktoren zu vermeiden, wurde die ROI immer möglichst ventral innerhalb der Spongiosa des Wirbels platziert, ohne die Kortikalis des Knochens, den Venenplexus oder die Disci intervertebrales zu erfassen (siehe Abb. 6).

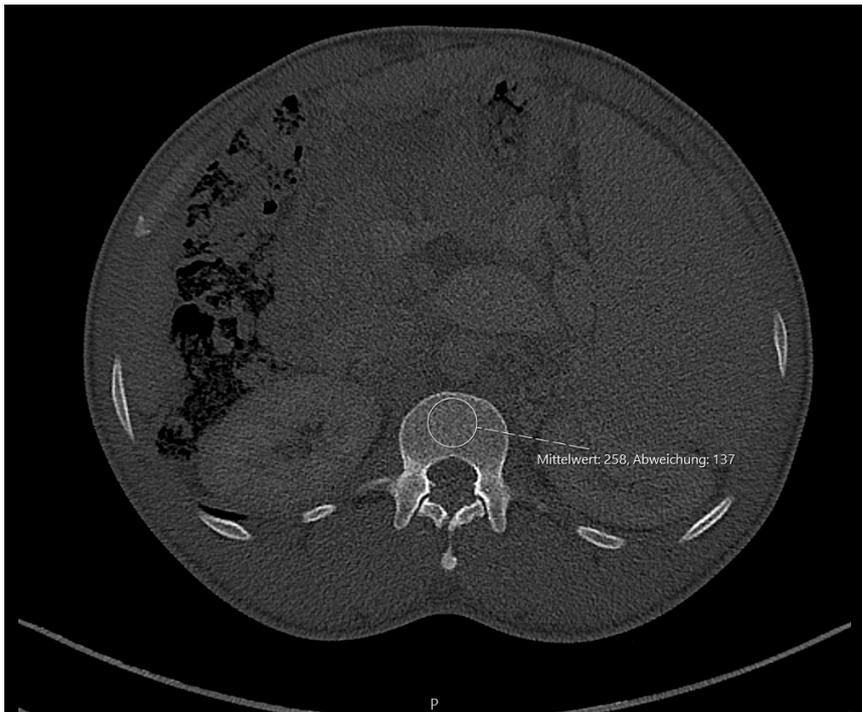


Abb. 6: Beispiel-Messung der Knochendichte in Hounsfield Units auf Höhe L1: ROI als weißer Kreis innerhalb des Wirbelkörpers (L1 = erster Lendenwirbelkörper)

Pro ausgewerteter CT erfolgte die Messung möglichst kranial innerhalb des ersten Lendenwirbelkörpers, da sich medial im Wirbelkörper ein Bereich erhöhter Knochendichte befindet [30, 34].

### 2.2.3 Analyse der Körperzusammensetzung

Für die Analyse der Körperzusammensetzung in Bezug auf Muskulatur und Fettgewebe wurde der „3D Slicer“ verwendet, eine kostenlose, halbautomatische, *open-source* und *multi-platform* Segmentierungs-Software, welche um das kostenfreie Modul „Chest Imaging Platform“ ergänzt wurde. Die Software ermöglicht es, nach Eingabe von Grenzwerten für die Dichte in Hounsfield Einheiten (HE), markierte Bereiche innerhalb einer CT-Schicht anhand dieser festgelegten Dichtewerte zu sortieren und automatisch zu quantifizieren. Es wurden folgende Werte berechnet: Die Anzahl der ausgewerteten

Pixel/Voxel, die Fläche des markierten Bereiches in mm<sup>2</sup>, die Dichte des Gewebes in Hounsfield Einheiten jeweils als Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung, Median sowie die Anzahl der ausgewerteten CT-Schichten [48]. Hierfür wurde als Bildgebung immer eine Schicht eines CT-Scans mit intravenöser Kontrastmittelgabe in der venösen Phase auf Höhe des dritten Lendenwirbels untersucht, welches mittels DICOM-Exports aus der klinikinternen PACS-Software in den „3D Slicer“ exportiert wurde. Für die Vergleichbarkeit der erhobenen Werte wurde nach Möglichkeit eine Schicht der CT gewählt, auf der alle knöchernen Fortsätze des dritten Lendenwirbels abgebildet waren. Nach Import der CT in das Programm „3D Slicer“ und Auswahl der Applikation „Body Composition“ innerhalb des Moduls „Chest Imaging Platform“ wurden nacheinander die folgenden Kompartimente der CT segmentiert: die Muskelfläche des linken M. psoas wurde nach manueller Eingabe von Dichtewert-Grenzen von -29 bis 150 Hounsfield Einheiten und anschließendem Markieren des Muskels in der ausgewählten CT-Schicht bestimmt [49] (siehe Abb. 7). Nach Normierung dieses Wertes auf die Körpergröße des Patienten ergab sich hieraus der Psoas-Muskel-Index L3PMI.

$$L3PMI = \frac{\text{Muskelfläche M.psoas (cm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

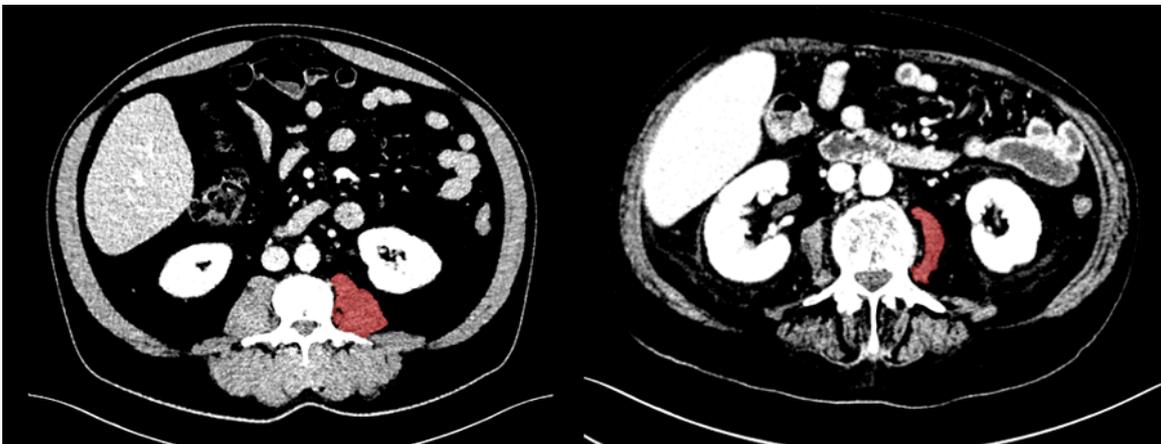


Abb. 7: **Beispiel Segmentierung des M. psoas im 3D-Slicer:** Rot markiert ist der M. psoas innerhalb einer CT-Schicht auf Höhe von LWK3, zur Grundlage der Berechnung des Psoas-Muskel-Index (L3PMI). Links ein Beispiel eines hohen L3PMI, rechts ein Beispiel eines niedrigen L3PMI (CT = Computertomografie, LWK3 = dritter Lendenwirbelkörper, L3PMI = Psoas-Muskel-Index auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers)

Die gesamte Muskelfläche innerhalb dieser ausgewählten CT-Schicht wurde nach manueller Eingabe von Dichtewert-Grenzen von -29 bis 150 Hounsfield Einheiten durch Markieren von beidseitigen M. psoas, M. erector spinae, M. quadratus lumborum, M.

rectus abdominis, M. transversus abdominis, M. obliquus abdominis internus und M. obliquus abdominis externus ermittelt [49] (siehe Abb. 8). Nach Normierung dieses Wertes auf die Körpergröße des Patienten ergab sich hieraus der Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbels (L3SMI).

$$L3SMI = \frac{\text{gesamte Skelettmuskelfläche (cm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

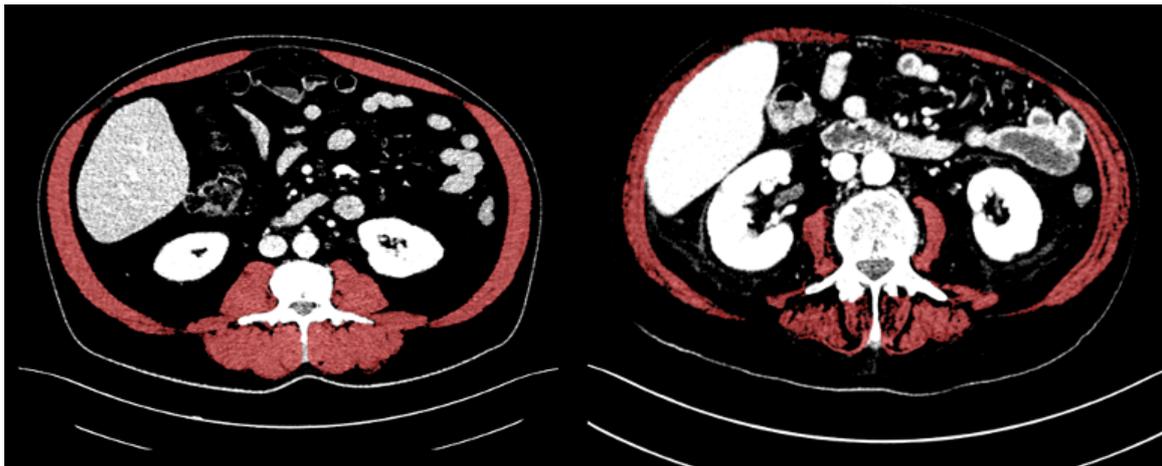


Abb. 8: Beispiel Segmentierung der Skelettmuskulatur im 3D-Slicer: Rot markiert ist die Skelettmuskulatur innerhalb einer CT-Schicht auf Höhe von LWK3, zur Grundlage der Berechnung des Skelettmuskelindex (L3SMI). Links ein Beispiel eines hohen L3SMI, rechts ein Beispiel eines niedrigen L3SMI (CT = Computertomografie, LWK3 = dritter Lendenwirbelkörper, L3SMI = Skelettmuskel-Index auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers)

Die Software „3D Slicer“ stellt in ihrer Ausgabe die Muskulatur in zwei verschiedenen Parametern dar, ein Parameter ist nicht weiter definiert und der andere Parameter besitzt den Zusatz „non lean“. Für die Berechnung des L3SMI und L3PMI wurden jeweils die Werte des Parameters *non lean* genutzt, da dies den gesamten Muskel erfasst.

Die hier dargestellte Berechnung des L3SMI ist abweichend von der Formel, welche in bereits publizierten Ergebnissen verwendet wurde. Zu Beginn der Studie wurde der L3SMI nach folgender Formel berechnet ( $L3SMI = \frac{\text{gesamte Skelettmuskelfläche (mm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (cm)}}$ ), zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse im wissenschaftlichen Konsens wurde im Verlauf der Studie die weiter oben genannte Formel für den Skelettmuskelindex verwendet und die hier dargestellten Ergebnisse neu berechnet.

Der aus der Segmentierung der gesamten Skelettmuskelfläche ermittelte Mittelwert der Muskeldichte in HE wird folgend als *Mean muscle Attenuation* (MMA) bezeichnet. Die Analysen der MMA wurden mit beiden Parametern der Ausgabe der „3D Slicer“-Software

vorgenommen, unterschieden sich jedoch in keiner der Analysen und den daraus folgenden Ergebnissen relevant voneinander und waren auch in ihrer statistischen Signifikanz annähernd gleich, so dass in dieser Arbeit aus Gründen der Übersichtlichkeit nur einer der beiden Werte dargestellt wird. Für die MMA nutzten wir hier den allgemeinen Wert für die Muskulatur ohne den Zusatz *non lean*.

Das Fettgewebe wurde nach manueller Eingabe von Dichtewert-Grenzen von -200 bis -30 Hounsfield Einheiten für subkutanes Fettgewebe und von -150 bis -30 Hounsfield Einheiten für viszerales Fettgewebe sowie anschließend Markieren des jeweiligen Gewebes in der ausgewählten CT-Schicht bestimmt (siehe Abb. 9). Nach Normierung dieser Werte auf die Körpergröße des Patienten ergaben sich hieraus die Fettgewebe-Indizes SATI (*subcutaneous adipose tissue index*) und VATI (*visceral adipose tissue index*).

$$SATI = \frac{\text{Fläche subkutanes Fettgewebe (cm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

$$VATI = \frac{\text{Fläche viszerales Fettgewebe (cm}^2\text{)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

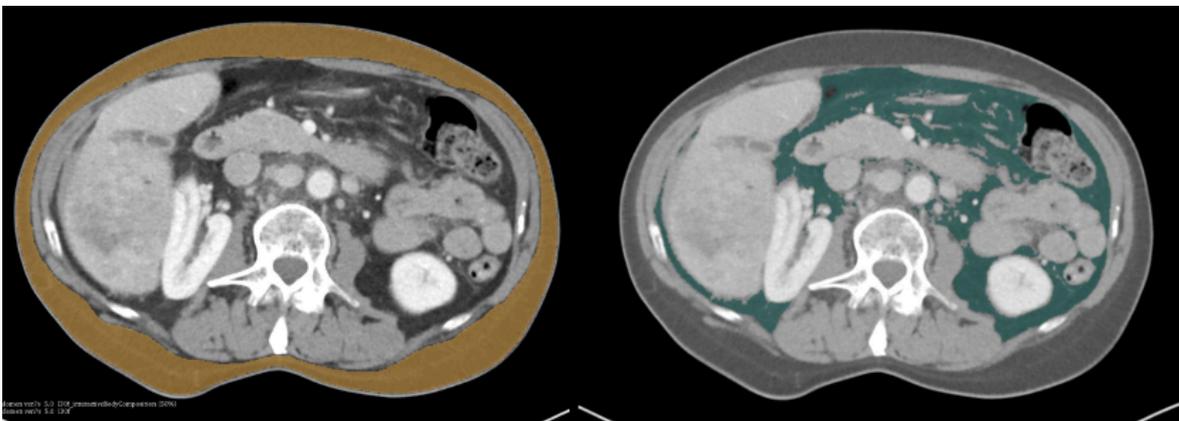


Abb. 9: **Beispiel Segmentierung des Fettgewebes im 3D Slicer:** Links gelb markiert ist das subkutane Fettgewebe innerhalb einer CT-Schicht auf Höhe von LWK3, zur Grundlage der Berechnung des SATI, Rechts grün markiert ist das viszerale Fettgewebe innerhalb einer CT-Schicht auf Höhe von LWK3, zur Grundlage der Berechnung des VATI (CT = Computertomografie, LWK3 = dritter Lendenwirbelkörper, SATI = Index für subkutanes Fett auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, VATI = Index für viszerales Fett auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers)

## 2.3 Statistik

Für alle statistischen Analysen wurde das Programm SPSS Statistics Version 27 (IBM Corporation) verwendet. Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant erachtet, wenn der p-Wert  $<0,05$  war. In der deskriptiven statistischen Analyse wurden für nominal- und ordinalskalierte Variablen die Häufigkeiten und Prozente bestimmt, für intervallskalierte Variablen Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minimum, Maximum sowie die 25. und 75. Perzentilen. Die Normalverteilungsannahme wurde mittels Shapiro Wilks Test überprüft und ergab für die Mehrheit der Variablen keine Normalverteilung ( $p <0,05$ ), sodass in den folgenden Analysen auf parametrische Tests verzichtet wurde. Statistische Zusammenhänge wurden mittels der Spearman-Rangkorrelation untersucht, um mögliche Einflussfaktoren auf die Zielparameter L3SMI, Knochendichte, L3PMI, MMA, VATI und SATI zu identifizieren. Zur Analyse des Einflusses aller Variablen auf das Gesamtüberleben wurden univariate Cox-Regressionen und aus daraus ausgewählten relevanten Variablen multivariate Cox-Regressionen berechnet. Mittelwerte wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests (bei zwei zu vergleichenden Mittelwerten) oder des Kruskal Wallis Tests (bei mehr als zwei zu vergleichenden Mittelwerten) verglichen. Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurden mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven dargestellt und die Kurvenverläufe mit dem Log Rank Test verglichen. Das Gesamtüberleben definierte sich als Zeitraum zwischen dem ersten Tag der palliativen Behandlung (erster Tag der palliativen Chemotherapie oder Tag der Operation mit nicht-resektablem Tumor, falls die anschließende palliative Behandlung keine Chemotherapie beinhaltete) und dem Tag des Todes. Das progressionsfreie Überleben definierte sich als Zeitraum zwischen dem ersten Tag der palliativen Behandlung (s.o.) und dem Tag des diagnostizierten Progresses. Patienten deren Sterbedatum nicht vorlag, wurden am Tag des letzten dokumentierten Kontaktes zensiert. Zielparameter der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten in Abhängigkeit von L3SMI, Knochendichte, L3PMI, MMA, VATI und SATI. Die Berechnungen der optimalen *cut-off*-Werte wurden mittels dem *Cutoff Finder* vorgenommen, einem kostenlosen Online-Tool der Charité Berlin, welcher die Signifikanz des Überlebens mittels Log-Rank Test prüft und die Kohorte anhand dessen in zwei Gruppen unterteilt [50].

## 2.4 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat dem Antrag für dieses Forschungsprojekt mit der Studien-Nummer 2021-1334 am 23.02.2021 zugestimmt und bestätigt, dass es keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieser retrospektiven pseudonymisierten Datenanalyse gibt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Eigenschaften der Patientenkohorte

In die Studie wurden 75 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2010 und 2021 am Universitätsklinikum Düsseldorf in palliativer Behandlung eines cholangiozellulären Karzinoms befanden. 53,3 % der Patienten waren männlich und 46,7 % weiblich (Tabelle 9). Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Range 30-87 Jahre) und der Median des *Body Mass Index* lag bei 24,2 kg/m<sup>2</sup> (Range 18,5-44,3 kg/m<sup>2</sup>). Die Ergebnisse der analysierten Körperkonstitutions-Parameter sind in folgender Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Verteilung der Häufigkeiten aller analysierter Körperkonstitutions-Parameter

	<u>L3SMI</u> cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	<u>L3PMI</u> cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	<u>MMA</u> HE	<u>Knochendichte</u> HE	<u>SATI</u> cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	<u>VATI</u> cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Mittelwert	43,3156	2,7212	33,5556	143,1227	64,7483	49,8124
Median	42,7151	2,4164	31,6204	144	50,0697	43,4736
Std.-Abw.	8,67588	0,96388	10,03241	47,06866	41,24653	29,43404
Minimum	25,13	1,36	12,09	57,65	2,42	1,61
Maximum	66,81	4,74	56,01	258	218,82	123,73

(L3SMI = Skelettmuskel-Index auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI = Psoas-Muskel-Index auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, MMA = mittlere Muskeldichte, SATI = Fettgewebeindex der Querschnittsfläche des subkutanen Fettgewebes auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, VATI = Fettgewebeindex der Querschnittsfläche des viszeralen Fettgewebes auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, Std.-Abw. = Standardabweichung, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratzentimeter pro Quadratmeter, HE = Hounsfield Einheit)

Der größte Anteil (85,3 %) der Kohorte hatte eine palliative systemische Chemotherapie mit folgenden Medikamenten erhalten: Gemcitabine und Cisplatin 81,3 %, Gemcitabine und Oxaliplatin 4,7 %, Carboplatin und Paclitaxel 1,6 %, Capecitabine Monotherapie 1,6 %, Gemcitabine Monotherapie 10,7 %. Ein Großteil (69 %) der Patienten hatte ein metastasierendes CCC mit folgender Metastasenlokalisation: lymphatisch 20 %, vaskuläre Infiltration 8 %, pulmonal 18,7 %, Knochen 10,7 %, Nebenniere 1,3 %, peritoneal 22,7 %, andere 16 %. Die Vorerkrankungen der Kohorte verteilten sich wie folgt: Vorangegangene

Tumorerkrankung 24 %, vorangegangene systemische Chemotherapie 1,3 %, Diabetes mellitus Typ 2 29,3 %, arterielle Hypertonie 58,7 %, Hepatitis B 6,7 %, Hepatitis C 5,3 %, Alkoholabusus 1,3 %, PBC 2,7 %, PSC 1,3 %, NASH 2,7 %, chronisch entzündliche Darmerkrankung 1,3 %, Gastritis 24 %. Der Median des Gesamtüberlebens der Kohorte betrug 224 (3-1059) Tage. Es konnte kein relevanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens identifiziert werden, dieser betrug 330 Tage (95 % KI: 23-637) vs. 294 Tage (95 % KI: 172-416); Log Rank  $X^2(1) = 0,213$ ,  $p = 0,644$ ; Abb. 10). Das Vorhandensein von Metastasen hatte ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben (430 Tage (95 % KI: 93-767) vs. 269 Tage (95 % KI: 180-358); Log Rank  $X^2(1) = 2,616$ ,  $p = 0,106$ , Abb. 10).

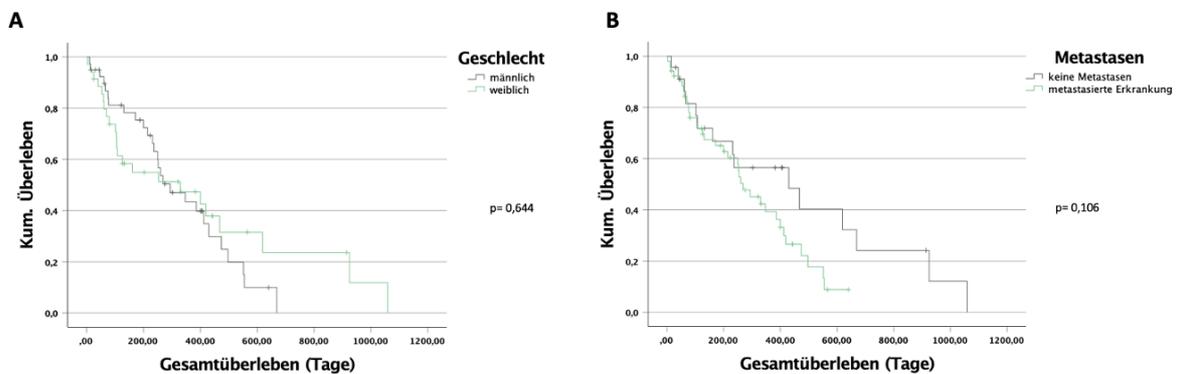


Abb. 10: Analyse des Einflusses von Geschlecht (A) und Metastasen-Status (B) auf das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit CCC

Mehr als ein Viertel aller Patienten (28 %) hatten eine Progression ihrer Erkrankung zum Zeitpunkt des 6-Monats-*follow up*. Der Median des progressionsfreien Überlebens war 132 (3-916) Tage.

## 3.2 Analyse der Sarkopenie als prognostischer Marker

### 3.2.1 Skelettmuskelindex L3SMI und Psoas-Muskelindex L3PMI

Um mögliche Einflüsse verschiedener Patientencharakteristika auf den L3SMI zu untersuchen, führten wir Mittelwert-Vergleiche in verschiedenen Subgruppen durch. Wie zu erwarten, war der Ausgangswert des L3SMI vor Beginn der palliativen Therapie bei den Männern im Vergleich zu den Frauen erhöht ( $p < 0,001$ ; Abb. 11), jedoch ergab sich kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf den L3SMI ( $p = 0,738$ , Abb. 11).

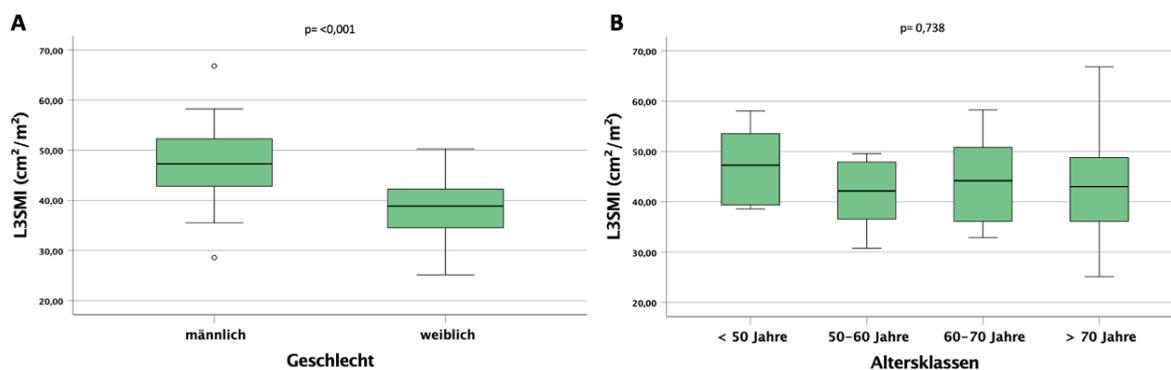


Abb. 11: **Auswertung des L3SMI nach Geschlecht (A) und Altersklassen (B)**, (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

Auch eine reduzierte Serum-Albumin-Konzentrationen als Indikator für Mangelernährung wies lediglich einen starken Trend zugunsten eines niedrigeren L3SMI in der Gruppe mit der verminderten Albumin-Serumkonzentration auf ( $p = 0,055$ , Abb. 12). Als weiterer möglicher Einflussfaktor auf den Skelettmuskelindex wurde die CRP-Serumkonzentration als Parameter für Inflammation untersucht, jedoch zeigte sich kein relevanter Einfluss der CRP-Serumkonzentration auf den L3SMI-Wert ( $p = 0,615$ ; Abb. 12).

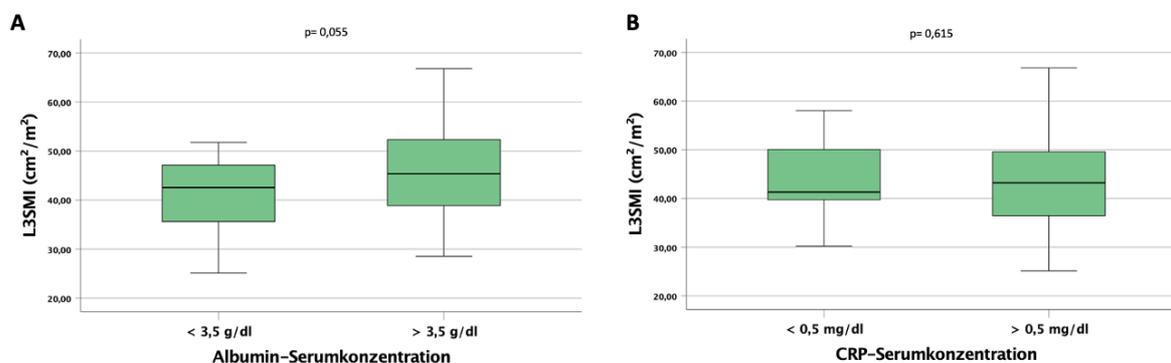


Abb. 12: **Auswertung des L3SMI nach Albumin-Serumkonzentration (A) und CRP-Serumkonzentration (B)**, (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter,  $\text{g/dl}$  = Gramm pro Deziliter,  $\text{mg/dl}$  = Milligramm pro Deziliter)

Des Weiteren wurden Patienten mit normalen und reduzierten Hämoglobin-Serumkonzentrationen als Anämie-Marker verglichen und ein klarer Trend für einen höheren L3SMI in nicht-anämischen Patienten festgestellt ( $p = 0,065$ ; Abb. 13). Eine mögliche Erklärung wäre die verminderte Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff und dem folgenden proteolytischen Abbau in anämischen Patienten [51]. Es konnte außerdem kein signifikanter Unterschied im L3SMI zwischen Patienten mit einer metastasierten Erkrankung und Patienten ohne Metastasen festgestellt werden ( $p = 0,705$ ; Abb. 13).

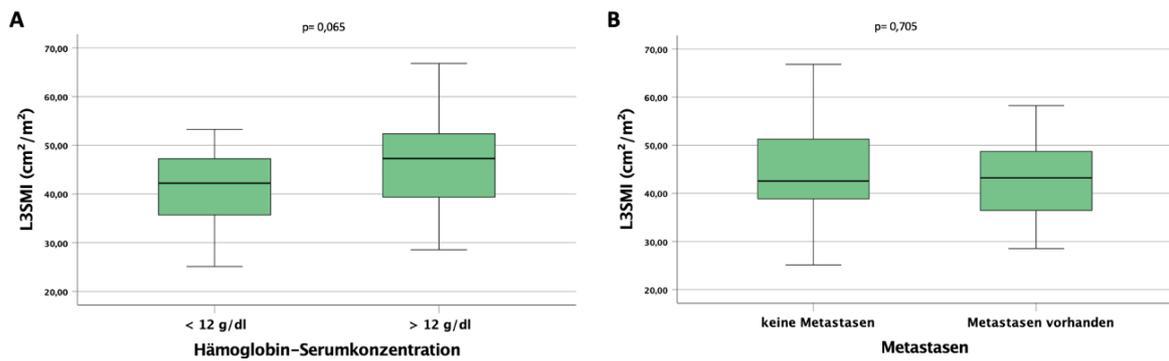


Abb. 13: **Auswertung des L3SMI nach Hämoglobin-Serumkonzentration (A) und Metastasen-Status (B)**, (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter, g/dl = Gramm pro Deziliter)

Für den Psoas-Muskelindex L3PMI ergab die Analyse ähnliche Tendenzen wie für den L3SMI. Der Skelettmuskelindex nur für den M. psoas war in der männlichen Kohorte höher als in der weiblichen ( $p < 0,001$ , Abb. 14) und die Werte für den L3PMI waren zwischen verschiedenen Altersgruppen ( $p = 0,776$ , Abb. 14) oder zwischen Patienten mit normalen oder erhöhten CRP-Serumkonzentrationen nicht verändert ( $p = 0,871$ ; Abb. 15).

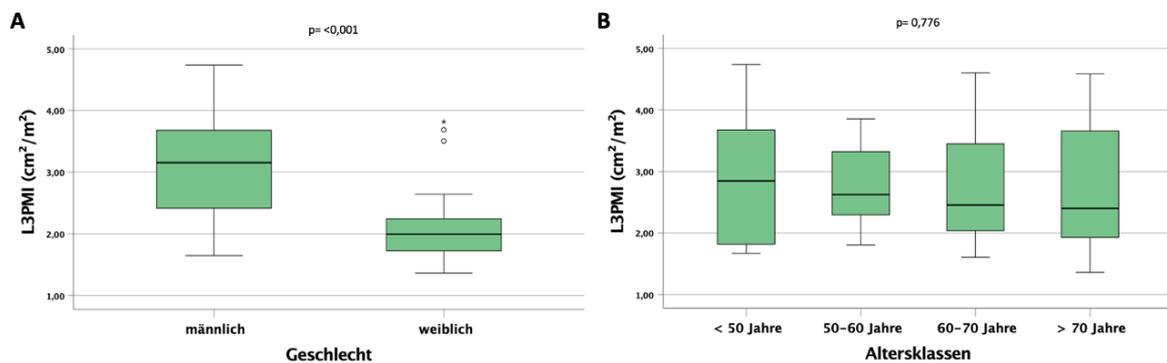


Abb. 14: **Auswertung des L3PMI nach Geschlecht (A) und Altersklassen (B)**, (L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

Im Unterschied zum L3SMI konnte jedoch ein signifikant höherer L3PMI bei Patienten mit Albumin-Serumkonzentrationen über 3,5 g/dl beobachtet werden ( $p = 0,037$ , Abb. 15). Darüber hinaus hatten weder die Hämoglobin-Serumkonzentration noch die Anwesenheit von Metastasen einen Einfluss auf den L3PMI ( $p = 0,125$  und  $p = 0,845$ ; Abb. 15).

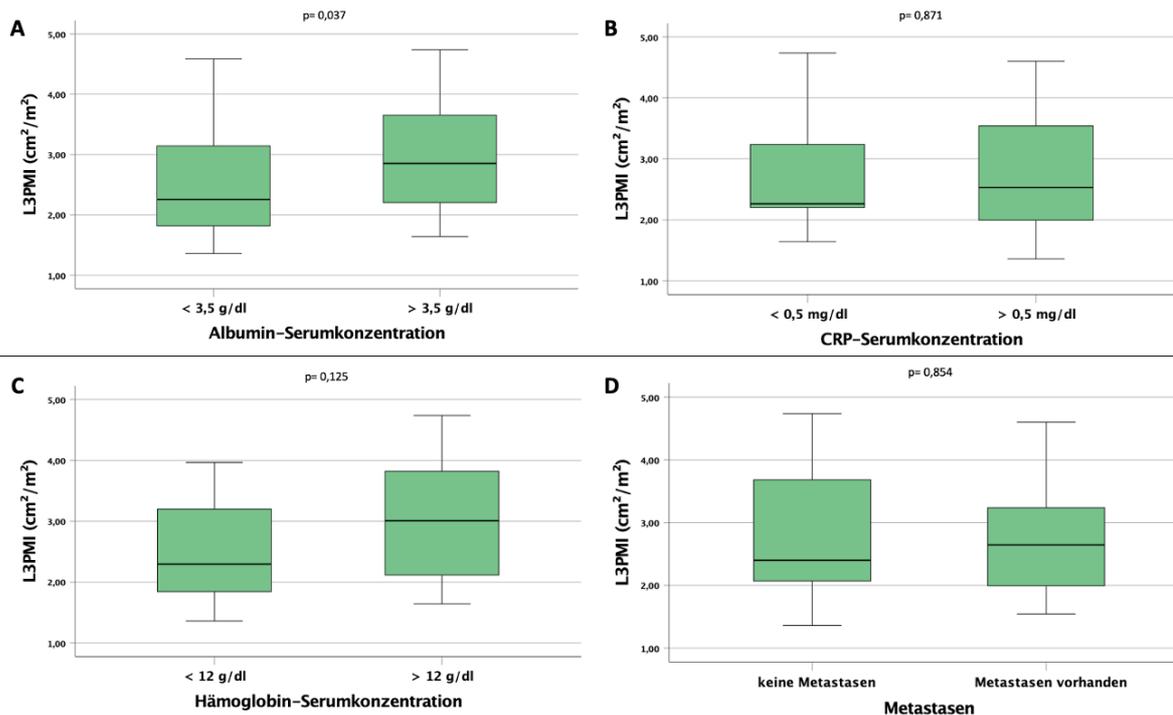


Abb. 15: Auswertung des L3PMI nach Albumin-Serumkonzentration (A), CRP-Serumkonzentration (B), Hämoglobin-Serumkonzentration (C) und Metastasen-Status (D), (L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, CRP = C-reaktives Protein, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratcentimeter pro Quadratmeter, g/dl = Gramm pro Deziliter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter)

Um die potenzielle prognostische Relevanz von L3SMI und L3PMI auf das Gesamtüberleben in dieser Patientenkohorte zu untersuchen, wurden ideale prognostische *cut-off* Werte mittels der biometrischen Software „Cutoff Finder“ etabliert. Die Software identifizierte den Wert für L3SMI und L3PMI, der die höchste Signifikanz im Log-Rank Test der Kaplan-Meier Kurvenanalyse ergab [50]. Unter Anwendung des optimalen *cut-off*-Wertes konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem L3SMI-Wert über 39,24 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ein signifikant längeres Gesamtüberleben hatten als Patienten mit einem L3SMI unterhalb dieses Wertes (412 Tage (95 % KI: 216-608) vs. 237 Tage (95 % KI: 47-427); Log Rank X<sup>2</sup> (1) = 5,485, p= 0,019; Abb. 16).

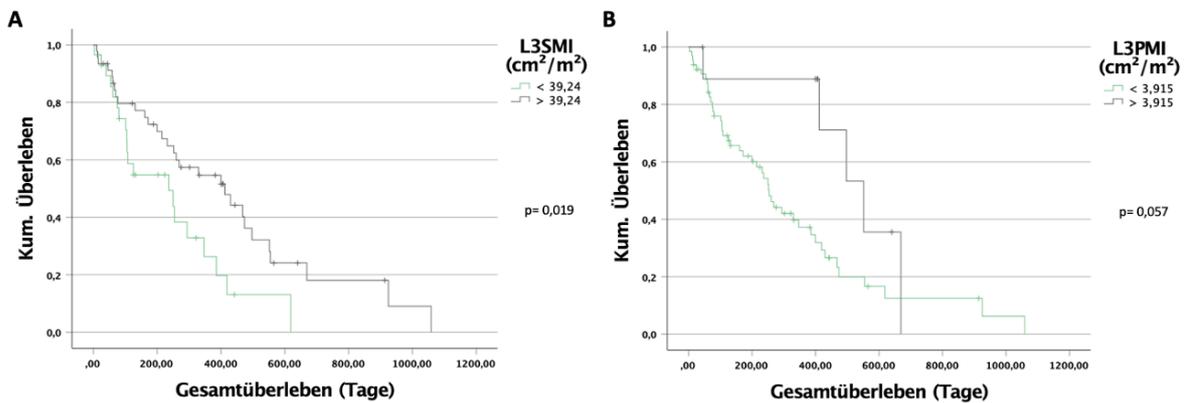


Abb. 16: L3SMI und L3PMI als Prädiktoren für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit Cholangiokarzinom, (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

Damit einhergehend ergab die univariate Cox-Regressionsanalyse, dass ein L3SMI-Wert unterhalb des optimalen *cut-off*-Wertes einen negativen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt (HR 2,016, 95 % KI: 1,109-3,663, p= 0,021; Tabelle 11). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnte auch für den L3PMI-Wert eine prognostische Relevanz evaluiert werden. Der errechnete optimale *cut-off*-Wert für die Gesamtkohorte betrug für den L3PMI 3,915 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> und trennte die Kohorte mit einem starken Trend in eine Gruppe mit längerem und geringerem medianen Gesamtüberleben oberhalb und unterhalb dieses Wertes (552 Tage (95 % KI: 398-706) vs. 254 Tage (95 % KI: 214-294); Log Rank  $\chi^2(1) = 3,620$ , p= 0,057; Abb. 16). Auch hier ergab die univariate Cox-Regressionsanalyse eine negative, aber nicht signifikante, prognostische Relevanz auf das Gesamtüberleben für L3PMI-Werte unterhalb des idealen *cut-off*-Wertes (HR 2,415, 95 % KI: 0,947-6,161, p= 0,065; Tabelle 11).

Tabelle 11: Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion des Gesamtüberlebens

Parameter	p-Wert	Hazard Ratio (95 % KI)
Geschlecht	0,645	1,145 (0,644-2,037)
Größe	0,205	0,978 (0,945-1,012)
Körpergewicht	0,225	0,988 (0,969-1,008)
BMI	0,468	0,979 (0,942-1,037)
Alter	0,196	1,018 (0,991-1,045)
Vorangegangene Tumorerkrankung	0,383	1,364 (0,679 - 2,741)
Diabetes	0,785	1,092 (0,582-2,049)
Arterielle Hypertonie	0,381	0,774 (0,435-1,374)
Hepatitis B	0,645	0,784 (0,278-2,209)
Hepatitis C	0,085	0,402 (0,143-1,133)
Alkoholabusus	0,971	0,963 (0,132-7,051)

PBC	0,709	0,683 (0,092-5,054)
PSC	0,564	1,800 (0,244-13,299)
CED	0,582	0,571 (0,078-4,199)
Gastritis	0,400	1,336 (0,680-2,626)
Lymphatische Metastasen	0,574	1,246 (0,578-2,688)
Vaskuläre Metastasen	0,880	1,082 (0,388-3,022)
Pulmonale Metastasen	0,704	0,872 (0,430-1,767)
Knochenmetastasen	0,403	1,488 (0,587-3,773)
Nebennieren-Metastasen	0,618	0,602 (0,082-4,421)
<b>Peritoneale Metastasen</b>	<b>0,003</b>	<b>0,372 (0,194-0,713)</b>
<b>Andere Metastasen</b>	<b>0,006</b>	<b>0,362 (0,174-0,752)</b>
Natrium	0,127	0,926 (0,838-1,022)
Kalium	0,275	1,454 (0,742-2,849)
Kalzium	0,230	0,287 (0,037-2,203)
Kreatinin	0,649	0,979 (0,895-1,071)
<b>Harnstoff</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,024 (1,010-1,038)</b>
GFR	0,198	0,992 (0,979-1,004)
Harnsäure	0,784	1,033 (0,818-1,305)
Bilirubin	0,318	1,066 (0,940-1,209)
ALT	0,897	1,000 (0,997-1,003)
AST	0,938	1,000 (0,996-1,004)
γGT	0,603	1,000 (0,999-1,001)
<b>CRP</b>	<b>0,002</b>	<b>1,124 (1,044-1,211)</b>
Albumin	0,207	0,646 (0,328-1,274)
<b>Leukozyten</b>	<b>0,003</b>	<b>1,095 (1,030-1,165)</b>
Hämoglobin	0,174	0,902 (0,778-1,046)
MCV	0,664	1,010 (0,967-1,054)
MCH	0,824	0,987 (0,880-1,107)
<b>Thrombozyten</b>	<b>0,030</b>	<b>1,003 (1,000-1,006)</b>
Quick	0,605	1,006 (0,983-1,029)
INR	0,841	0,918 (0,396-2,125)
aPTT	0,754	1,009 (0,955-1,066)
AFP	0,861	1,000 (1,000-1,000)
CEA	0,174	1,001 (0,999-1,004)
CA19-9	0,087	1,000 (1,000-1,000)
Knochendichte	0,102	0,995 (0,989-1,001)
L3SMI	0,074	0,970 (0,938-1,003)
L3PMI	0,229	0,845 (0,641-1,112)
VATI	0,819	0,999 (0,994-1,005)
SATI	0,226	1,003 (0,998-1,007)
TATI	0,526	1,001 (0,998-1,004)
<b>L3SMI Cut-Off-Wert 39,24 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup></b>	<b>0,021</b>	<b>2,016 (1,109-3,663)</b>
<b>Knochendichte Cut-Off-Wert 167 HE</b>	<b>0,016</b>	<b>2,313 (1,170-4,575)</b>
L3PMI Cut-Off-Wert 3,915 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,065	2,415 (0,947-6,161)
Albumin Cut-Off-Wert 3,5 g/dl	0,307	1,450 (0,711-2,958)
CRP Cut-Off-Wert 0,5 mg/dl	0,896	0,948 (0,422-2,127)

Thrombozyten Cut-Off-Wert 11.000/ $\mu$ l	0,460	0,759 (0,366-1,576)
Hämoglobin Cut-Off-Wert 12 g/dl	0,563	1,184 (0,668-2,099)
Kalzium Cut-Off-Wert 2,2 mmol/l	0,132	1,666 (0,857-3,238)
MMA	0,071	0,973 (0,944-1,002)
<b>MMA Cut-Off-Wert 30,51 HE</b>	<b>0,011</b>	<b>2,176 (1,192-3,971)</b>
Metastasen	0,110	0,578 (0,295-1,132)

(Ergebnisse mit p-Wert <0,05 in fett gedruckt, KI = Konfidenzintervall, BMI = *Body Mass Index*, PBC = primäre biliäre Cholangitis, PSC = primär sklerosierende Cholangitis, CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ GT = Gamma-Glutamyltransferase, CRP = C-reaktives Protein, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, INR = *International Normalized Ratio*, aPTT = aktivierte Prothrombinzeit, AFP = Alpha-Fetoprotein, CEA = Carcinoembryonales Antigen, CA19-9 = *Carbohydrate antigen 19-9*, L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, VATI = Index für viszerales Fett auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, SATI = Index für subkutanes Fett auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, TATI = Index für gesamtes Fett auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, MMA = mittlere Muskeldichte,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter, g/dl = Gramm pro Deziliter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter,  $\mu$ l = Mikroliter, mmol/l = Millimol pro Liter, HE = Hounsfield Einheiten)

Da Männer und Frauen relevante Unterschiede in den Mittelwerten von L3SMI und L3PMI aufwiesen, wurde die Kohorte nach dem Geschlecht getrennt und geschlechtsspezifische Trennwerte mit der Software „*Cutoff Finder*“ festgelegt. Die Überlebenszeitanalysen ergaben, dass weiblichen Patienten mit einem *cut-off*-Wert für den L3SMI von 39,13  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  relevant länger überlebten, wenn ihre L3SMI-Werte diesen Trennwert überschritten (468 Tage (95 % KI: 288-648) vs. 108 Tage (95 % KI: 79-137); Log Rank  $X^2(1) = 3,915$ ,  $p = 0,048$ ; Abb. 17). Auch für die männlichen Patienten wurde ein *cut-off*-Wert errechnet. Hier trennte ein L3SMI von 52,84  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  die Kohorte in eine Gruppe mit besserer Prognose, deren Werte den *cut-off*-Wert überschritten und Patienten mit schlechterer Prognose, welche den Trennwert unterschritten (497 Tage (95 % KI: 333-661) vs. 252 Tage (95 % KI: 218-286); Log Rank  $X^2(1) = 7,775$ ,  $p = 0,005$ ; Abb. 17). Außerdem wurden geschlechtergetrennte Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, in denen die Relevanz des L3SMI für das Gesamtüberleben in der männlichen, jedoch nicht in der weiblichen Kohorte bestätigt werden konnte (Frauen: HR 0,974 (95 % KI: 0,903-1,051),  $p = 0,496$ ; Männer: HR 0,932 (95 % KI: 0,887-0,979),  $p = 0,005$ ; Tabelle 14).

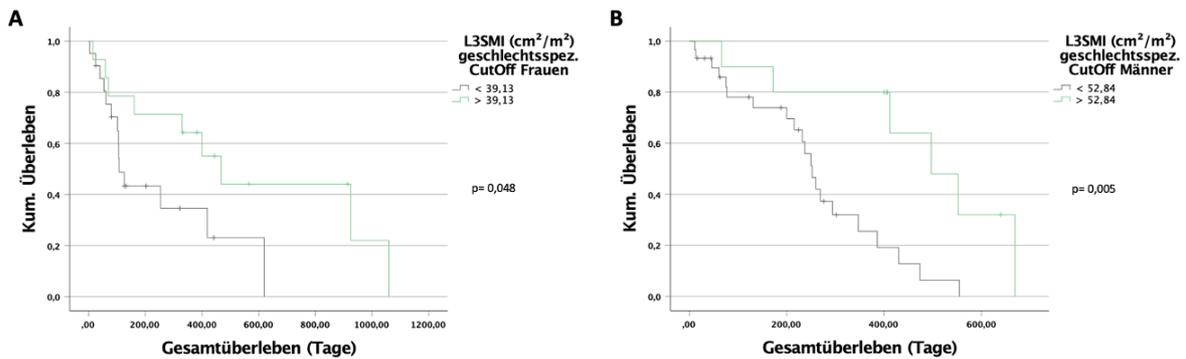


Abb. 17: L3SMI als geschlechtsspezifischer Prädiktor für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit Cholangiokarzinom, geschlechtsspezifische *cut-off*-Werte für Frauen (A) und für Männer (B), (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

Bezogen auf den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens wurden sowohl L3SMI als auch L3PMI untersucht und die Kohorte anhand der beschriebenen optimalen *cut-off*-Werte für den jeweiligen Parameter getrennt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, jedoch lassen sich Trends zugunsten eines längeren progressionsfreien Überlebens bei höherem L3SMI (260 Tage (95 % KI: 163-357) vs. 118 Tage (95 % KI: 81-155); Log Rank  $\chi^2(1) = 3,000$ ,  $p = 0,083$ ; Abb. 18) oder höherem L3PMI (510 Tage (95 % KI: 156-864) vs. 172 Tage (95 % KI: 102-242); Log Rank  $\chi^2(1) = 3,107$ ,  $p = 0,078$ ; Abb. 18) ablesen.

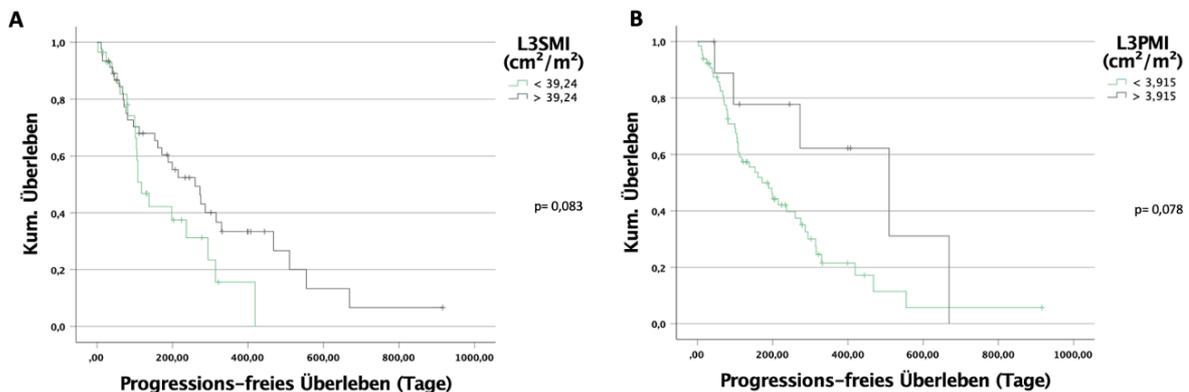


Abb. 18: L3SMI und L3PMI als Prädiktoren für das progressionsfreie Überleben bei palliativen Patienten mit Cholangiokarzinom, (L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

### 3.2.2 Mittlere Skelettmuskeldichte

Die mittlere Skelettmuskeldichte (MMA) repräsentiert einen Marker zur Erfassung der Muskelqualität, wobei niedrige Werte auf eine höhere intramuskuläre Fettkonzentration

(Myosteatose) hindeuten [52]. Um auch die MMA auf ihre potenzielle prognostische Relevanz für das Gesamtüberleben in dieser Patienten-Kohorte zu untersuchen, wurde auch hier ein optimaler MMA *cut-off*-Wert berechnet. Patienten mit einer MMA über 30,51 Hounsfield Einheiten (HE) lebten signifikant länger, verglichen zu den Patienten mit einer MMA unterhalb dieses optimalen *cut-off*-Wertes (430 Tage (95 % KI: 234-626) vs. 215 Tage (95 % KI: 88-342); Log Rank  $X^2(1) = 6,709$ ,  $p = 0,010$ ; Abb. 19).

Der optimale Trennwert für die MMA des Parameters der *non lean*-Muskulatur betrug 27,58 HE und hatte auch einen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Kohorte (430 Tage (95 % KI: 307-553) vs. 200 Tage (95 % KI: 58-342); Log Rank  $X^2(1) = 9,478$ ,  $p = 0,002$ ).

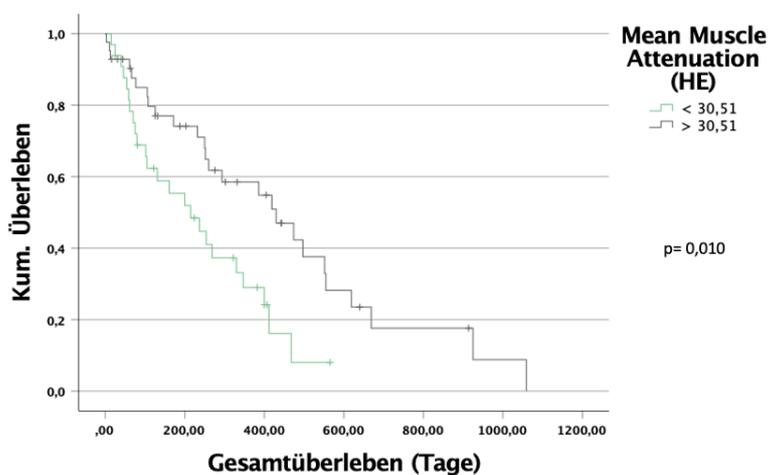


Abb. 19: **MMA als Prädiktor für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit CCC**, (MMA = mittlere Muskeldichte, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, HE = Hounsfield Einheit)

Um mögliche geschlechts-spezifische Unterschiede für die MMA zu identifizieren, wurden Subgruppen-Analysen durchgeführt und geschlechts-spezifische *cut-off*-Werte für die MMA berechnet. Sowohl für die Subgruppe der Frauen (28,54 HE) als auch die der Männer (43,40 HE) zeigte der ideale geschlechts-spezifische *cut-off*-Wert einen statistisch signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (Frauen: 619 Tage (95%KI: 189-1049) vs. 105 Tage (95 % KI: 57-153); Log Rank  $X^2(1) = 8,301$ ,  $p = 0,004$ ; Männer: 474 Tage (95 % KI: 382-566) vs. 237 Tage (95 % KI: 188-286); Log Rank  $X^2(1) = 7,207$ ,  $p = 0,007$ ; Abb. 20).

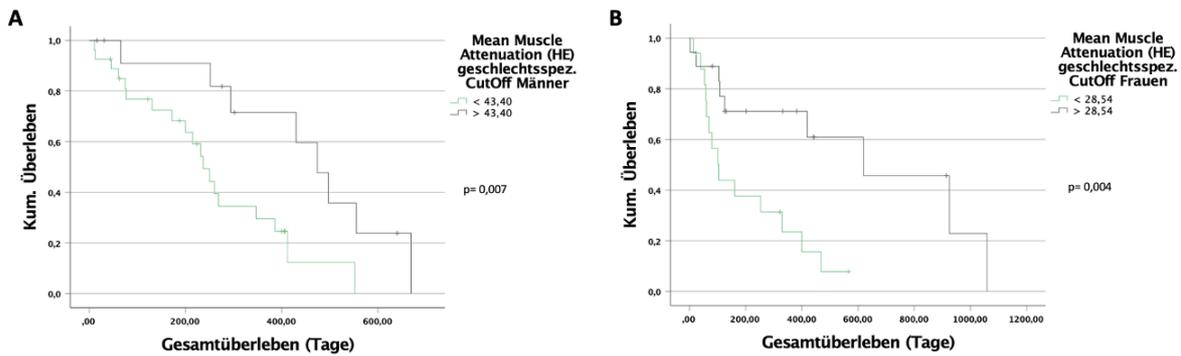


Abb. 20: **MMA als geschlechtsspezifischer Prädiktor für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit CCC**, geschlechtsspezifische *cut-off*-Werte für Männer (A) und für Frauen (B), (MMA = mittlere Muskeldichte, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, HE = Hounsfield Einheit)

Zur weiteren Bestätigung der prognostischen Relevanz der MMA wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In der univariaten Analyse war eine MMA unterhalb des optimalen *cut-off*-Wertes ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (HR 2,384, 95 % KI: 1,054-5,393, p= 0,037; Tabelle 11). In der multivariaten Analyse war der prognostische Wert der MMA unabhängig von den Serumkonzentrationen von CRP, Thrombozyten, CEA und CA19-9 sowie auch von L3SMI und L3PMI (HR 2,264, 95 % KI: 1,059-4,842, p= 0,035; Tabelle 12). Daraus lässt sich ableiten, dass die MMA sowohl unabhängig von den Parametern der Muskelfläche (L3SMI, L3PMI), als auch von Serum-Parametern für Inflammation, Blutbildung und gängigen Tumormarkern des CCC ist.

Tabelle 12: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion des Gesamtüberlebens**

Parameter	p-Wert	Hazard Ratio (95% KI)
CRP	0,596	1,038 (0,905-1,190)
Thrombozyten	0,062	1,003 (1,000-1,007)
CEA	0,745	0,999 (0,996-1,003)
CA19-9	0,410	1,000 (1,000-1,000)
L3SMI Cut-Off-Wert 39,24 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,361	1,567 (0,598-4,107)
L3PMI Cut-Off-Wert 3,915 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,843	1,113 (0,385-3,217)
<b>MMA Cut-Off-Wert 30,51 HE</b>	<b>0,029</b>	<b>2,344 (1,090-5,039)</b>

(Ergebnisse mit p-Wert <0,05 in fett gedruckt, KI = Konfidenzintervall, CRP = C-reaktives Protein, CEA = Carcinoembryonales Antigen, CA 19-9 = *Carbohydrate Antigen 19-9*, L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI = Psoas-Muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, MMA = mittlere Muskeldichte, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratzentimeter pro Quadratmeter, HE = Hounsfield Einheiten)

Analog zu den Ergebnissen für L3SMI und L3PMI konnte in Bezug auf den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens lediglich ein Trend zugunsten eines längeren progressionsfreien Überlebens bei MMA-Werten oberhalb des optimalen *cut-off*-Wertes

von 30,51 HE festgestellt werden (273 Tage (95 % KI: 166-380) vs. 108 Tage (95 % KI: 31-185); Log Rank  $X^2(1) = 3,236$ ,  $p = 0,072$ ; Abb. 21).

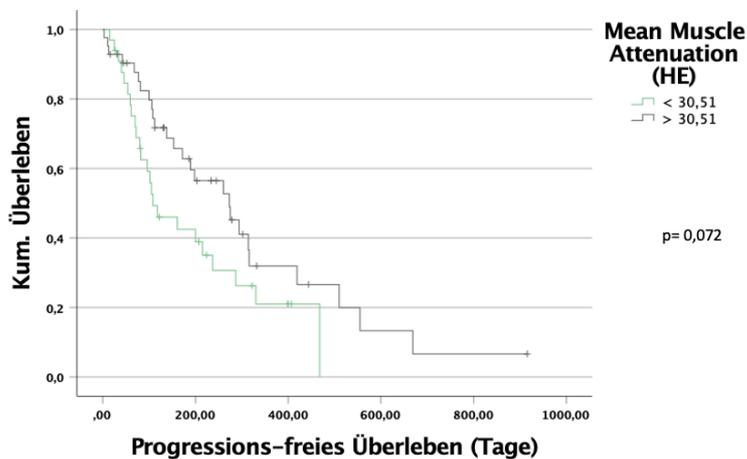


Abb. 21: MMA als Prädiktor für das progressionsfreie Überleben bei palliativen Patienten mit CCC, (MMA = mittlere Muskeldichte, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, HE = Hounsfield Einheiten)

### 3.2.3 Kombination von L3SMI und MMA

In weiteren Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von Muskelmasse und -qualität wurde der Skelettmuskelindex L3SMI - als Marker für Muskelmasse - mit der mittleren Muskeldichte MMA - als Marker für Muskelqualität - kombiniert. Um beide großen Entitäten der Sarkopenie vereint zu betrachten wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit der kombinierten Marker analysiert. Patienten mit L3SMI und MMA-Werten oberhalb der vorher berechneten optimalen *cut-off*-Werte hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten mit L3SMI und MMA-Werten unterhalb der definierten *cut-off*-Werte ( $p = 0,005$ ). Patienten mit jeweils einem Wert (L3SMI oder MMA) oberhalb des idealen *cut-off*-Wertes und einem Wert unterhalb des idealen *cut-off*-Wertes überlebten länger, als Patienten mit beiden Werten unterhalb des idealen *cut-off*-Werts (MMA und L3SMI unter *Cut-Off*: 102 Tage (95 % KI: 61-143) vs. MMA unter und L3SMI über *Cut-Off*: 269 Tage (95 % KI: 97-441) vs. MMA über und L3SMI unter *Cut-Off*: 294 Tage (95 % KI: 112-476) vs. MMA und L3SMI über *Cut-Off*: 497 Tage (95 % KI: 356-638); Log Rank  $X^2(3) = 12,935$ ,  $p = 0,005$ ; Abb. 22). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass sowohl Muskelmasse als auch Muskelqualität wichtige prognostische Marker für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung sind und dass vor allem die Kombination beider Marker besonders wertvoll ist.

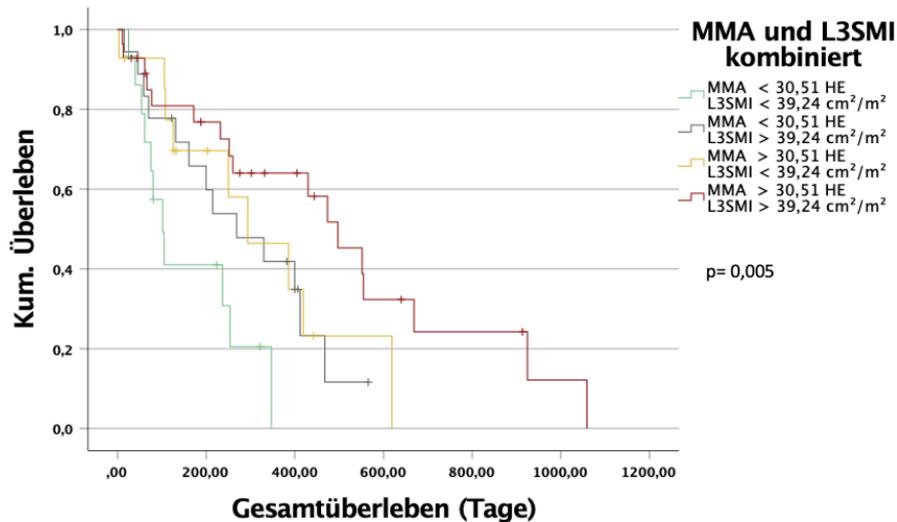


Abb. 22: Kombination von MMA und L3SMI als Prädiktoren für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit CCC, (MMA = mittlere Muskeldichte, L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, HE = Hounsfield Einheiten,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

### 3.3 Analyse der Osteopenie als prognostischer Marker

#### 3.3.1 Analyse der Knochendichte

Die Knochendichte als Marker für die Osteopenie wurde in Hounsfield Einheiten (HE) innerhalb des Trabekel-Knochens auf Höhe des ersten Lendenwirbels (LWK1) gemessen. Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Knochendichte ( $p=0,490$ ; Abb. 23). Erwartungsgemäß war die Knochendichte von jüngeren Patienten höher als die von älteren Patienten ( $p < 0,001$ ; Abb. 23).

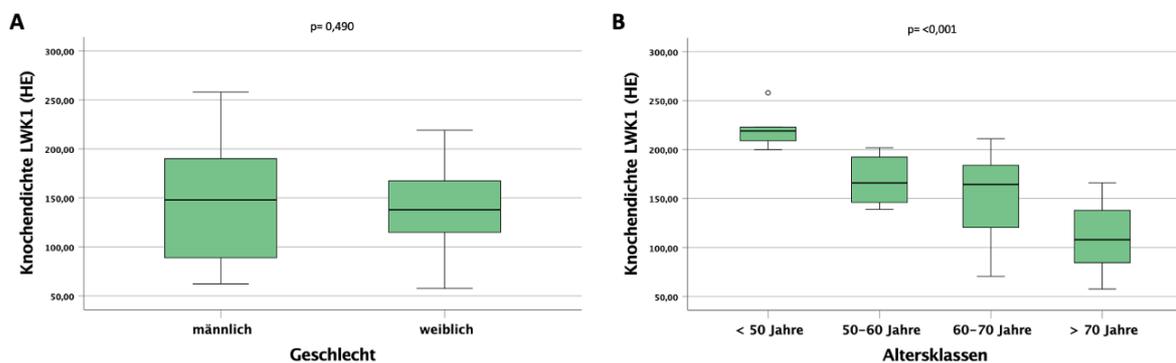


Abb. 23: Auswertung der Knochendichte nach Geschlecht (A) und Altersklassen (B), (LWK1 = erster Lendenwirbelkörper, HE = Hounsfield Einheiten)

Überraschenderweise war die Knochendichte in unserer Kohorte bei Patienten mit einer Kalzium-Serumkonzentration von über 2,2 mmol/l signifikant niedriger als bei Patienten mit einer Kalzium-Serumkonzentration unterhalb dieses Wertes ( $p= 0,039$ ; Abb. 24). Hier

lassen sich jedoch mögliche *Confounder* nicht ausschließen, da zum Beispiel eine Supplementation mit Kalzium-Präparaten in unserer Datensammlung nicht erfasst wurde und die Inzidenz einer malignen Hyperkalzämie in einer Kohorte mit einer Tumorerkrankung eine unbekannte Rolle spielen kann [53]. Die Knochendichte war außerdem unabhängig von der Anzahl der Vorerkrankungen ( $p= 0,127$ ; Abb. 24) und darüber hinaus hatten weder die CRP-Serumkonzentration ( $p=0,798$ ) noch die Hämoglobin-Serumkonzentration ( $p= 0,209$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte (Abb. 24).

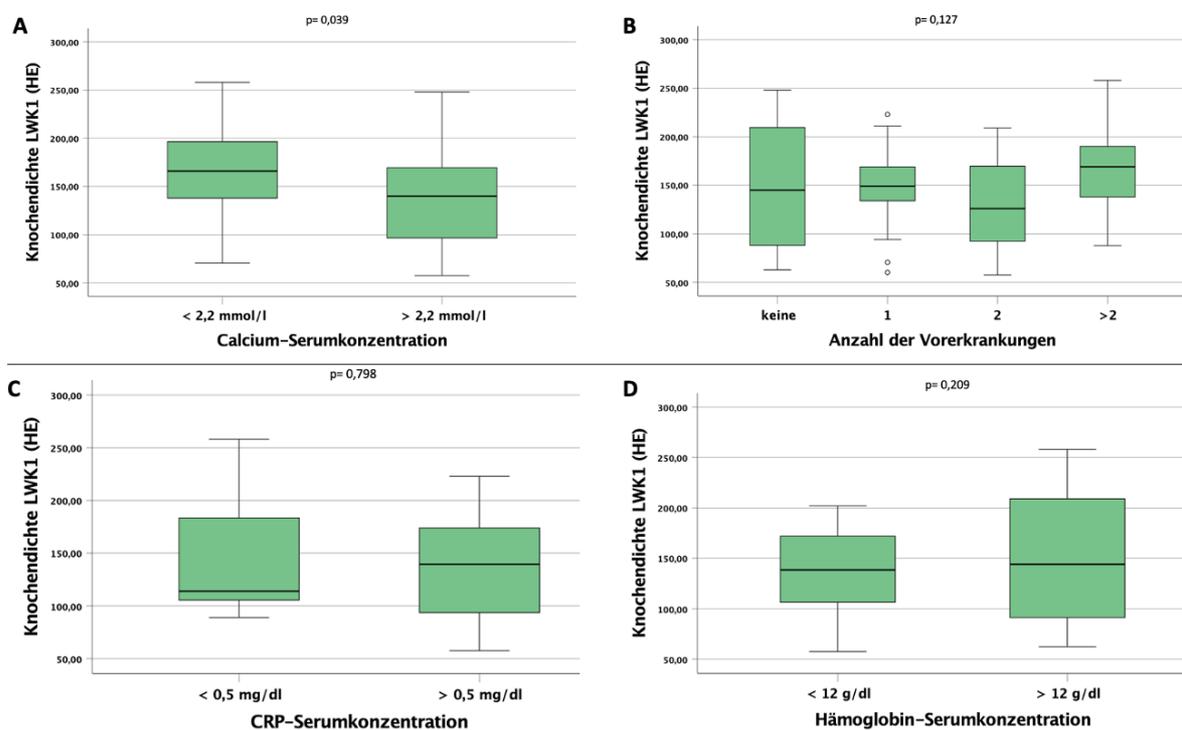


Abb. 24: Auswertung der Knochendichte nach Calcium-Serumkonzentration (A), Anzahl der Vorerkrankungen (B), CRP-Serumkonzentration (C) und Hämoglobin-Serumkonzentration (D), (LWK1 = erster Lendenwirbelkörper, HE = Hounsfield Einheiten, CRP = C-reaktives Protein, mmol/l = Millimol pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, g/dl = Gramm pro Deziliter)

Als nächstes wurde das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Knochendichte oberhalb des Medians der Gesamtkohorte (Knochendichte >144 HE) mit Patienten, welche eine Knochendichte unterhalb dieses Wertes aufwiesen, verglichen. Hier ergab sich ein Trend zugunsten eines längeren Gesamtüberlebens bei Patienten mit der höheren Knochendichte (400 Tage (95 % KI: 196-604) vs. 254 Tage (95 % KI: 213-295), Log Rank  $X^2(1) = 1,736$ ,  $p= 0,188$ ; Abb. 25). Dieser Trend war nach Drittelung der Kohorte nach den Werten ihrer Knochendichte der 33. und 66. Perzentile als *cut-off*-Werte signifikant (474 Tage (95 % KI:

297-651) vs. 260 Tage (95 % KI: 144-376) vs. 254 Tage (95 % KI: 221-287), Log Rank  $\chi^2$  (2) = 6,190,  $p=0,045$ ; Abb. 25), was die potenzielle prognostische Relevanz der Knochendichte bei CCC-Patienten in palliativer Behandlung unterstreicht. Auch hier wurde in der Folge die Software „*Cutoff Finder*“ genutzt, um einen optimalen *cut-off*-Wert für die Knochendichte zu erhalten. Dieser Trennwert hilft bei der Einordnung, ob ein Patient dieser Kohorte bezüglich des Gesamtüberlebens eine gute oder schlechte Prognose hat [50]. Diese Analyse ergab einen optimalen *cut-off*-Wert für die Knochendichte von 167 HE, Patienten mit einer Knochendichte oberhalb dieses Wertes hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit Werten unterhalb dieses *cut-off*-Wertes (474 Tage (95%KI: 297-651) vs. 254 Tage (95 % KI: 211-297), Log Rank  $\chi^2$  (1) = 6,090,  $p=0,014$ ; Abb. 25).

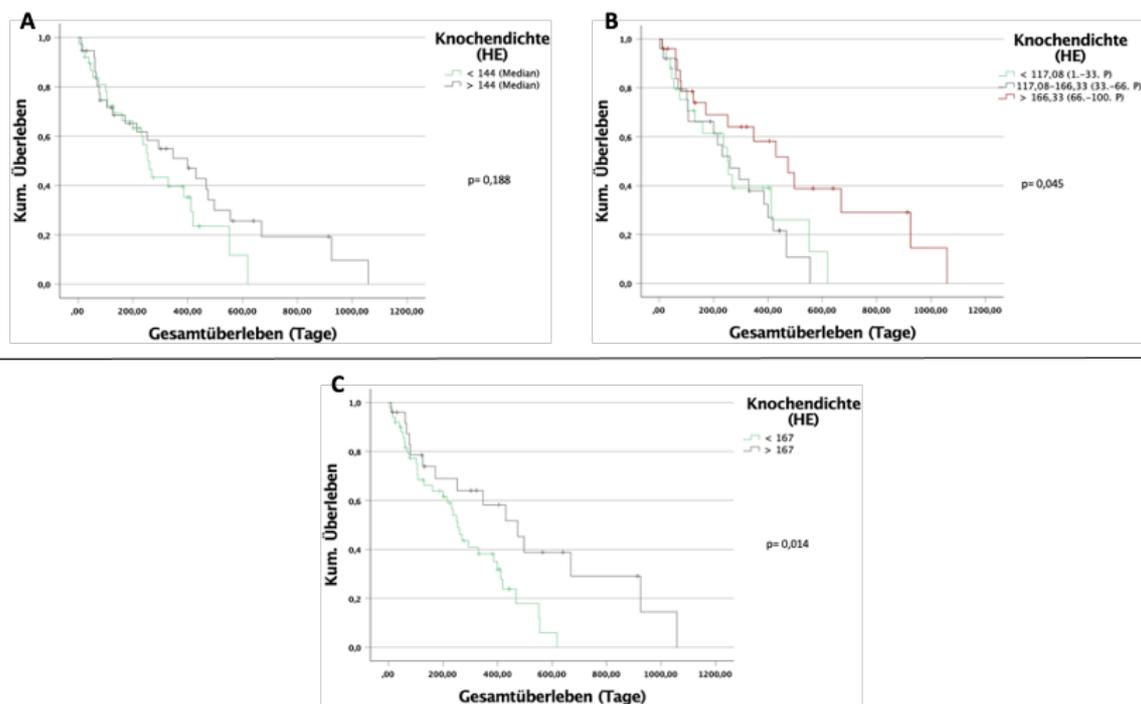


Abb. 25: **Knochendichte als Prädiktor für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung**, Median als *cut-off*-Wert (A), 33. und 66. Perzentile als *cut-off*-Wert (B), optimaler *cut-off*-Wert nach „*Cutoff Finder*“ (C) (HE = Hounsfield Einheiten, P. = Perzentile, CCC = cholangiozelluläres Karzinom)

Um die prognostische Aussagekraft der Knochendichte auf Höhe des LWK1 weiter zu untersuchen, wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt (siehe Tabellen 11 und 13). Die univariate Cox-Regressionsanalyse ergab, dass der optimale *cut-off*-Wert für die Knochendichte von 167 HE als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei CCC-Patienten in palliativer Behandlung relevant ist (HR 2,313 (95 %

KI: 1,170-4,575),  $p= 0,016$ ). Zusätzlich stellte sich in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse heraus, dass die Knochendichte ein wichtiger Prädiktor unabhängig von allgemeinen Patientenparametern wie Alter oder BMI, sowie von Tumormarkern, Markern des Knochenstoffwechsels wie der Kalzium-Serumkonzentration oder Markern für die Leberfunktion wie der Bilirubin-Serumkonzentration war (HR 4,143 (95 % KI: 1,197-14,343),  $p= 0,025$ ; Tabelle 13).

Tabelle 13: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion des Gesamtüberlebens**

Parameter	p-Wert	Hazard Ratio (95 % KI)
Alter	0,714	0,991 (0,945-1,0939)
Body Mass Index	0,432	1,032 (0,954-1,115)
Kalzium	0,980	0,965 (0,064-14,512)
Bilirubin	0,964	1,008 (0,706-1,439)
AFP	0,933	1,000 (1,000-1,000)
CA19-9	0,653	1,000 (1,000-1,000)
<b>Knochendichte Cut-Off-Wert 167 HE</b>	<b>0,025</b>	<b>4,143 (1,197-14,343)</b>

(Ergebnisse mit p-Wert  $<0,05$  in fett gedruckt, KI = Konfidenzintervall, AFP = Alpha-Fetoprotein, CA19-9 = Carbohydrate Antigen 19-9, HE = Hounsfield Einheiten)

Um mögliche geschlechts-spezifische Unterschiede zu identifizieren, wurden anschließend Subgruppen-Untersuchungen und separate Überlebenszeitanalysen für die männlichen und weiblichen Patienten dieser Kohorte durchgeführt. Unter Anwendung des optimalen *cut-off*-Wertes für die Knochendichte der Gesamtkohorte von 167 HE, konnte ein signifikant längeres Gesamtüberleben für die Gruppe der Frauen, jedoch nicht für die Gruppe der Männer, festgestellt werden (Frauen: 925 Tage (95 % KI: 0-2078) vs. 161 Tage (95 % KI: 0-378), Log Rank  $X^2(1) = 6,155$ ,  $p= 0,013$ ; Männer: 430 Tage (95 % KI: 164-696) vs. 260 Tage (95 % KI: 216-304), Log Rank  $X^2(1) = 0,869$ ,  $p= 0,351$ ; Abb. 26).

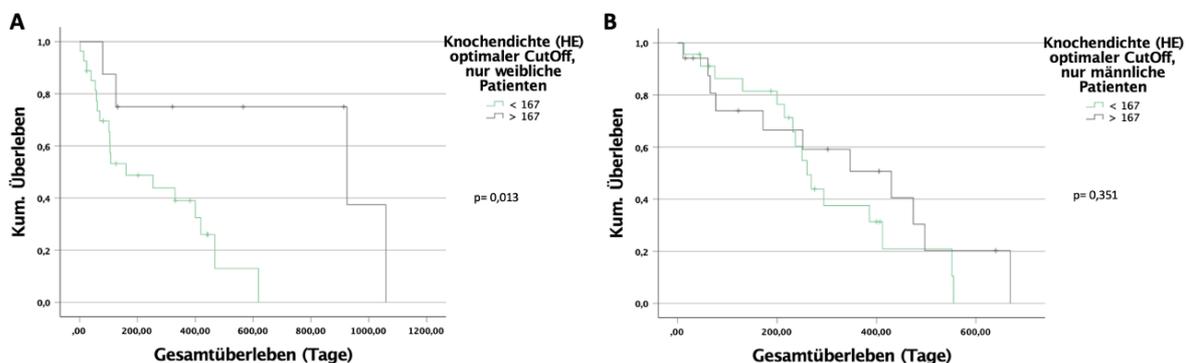


Abb. 26: **Knochendichte als geschlechtsspezifischer Prädiktor für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung**, (HE = Hounsfield Einheiten, CCC = cholangiozelluläres Karzinom)

Zusätzlich wurden mit Hilfe des „Cutoff Finder“ geschlechts-spezifische optimale *cut-off*-Werte für die Knochendichte auf Höhe des LWK1 bestimmt. Interessanterweise konnte nur innerhalb der Subgruppe der weiblichen Patienten ein *cut-off*-Wert (161 HE) gefunden werden, welcher einen signifikanten Benefit einer höheren Knochendichte auf das Gesamtüberleben zeigt, für die Subgruppe der männlichen Patienten ließ sich mittels der Software kein statistisch signifikanter Wert ermitteln (Frauen (161 HE): 925 Tage (95 % KI: 0-2085) vs. 161 Tage (95 % KI: 0-378), Log Rank  $X^2(1) = 4,778$ ,  $p = 0,029$ ; Männer (148 HE): 347 Tage (95 % KI: 128-566) vs. 260 Tage (95 % KI: 220-300), Log Rank  $X^2(1) = 1,383$ ,  $p = 0,240$ ; Abb. 27).

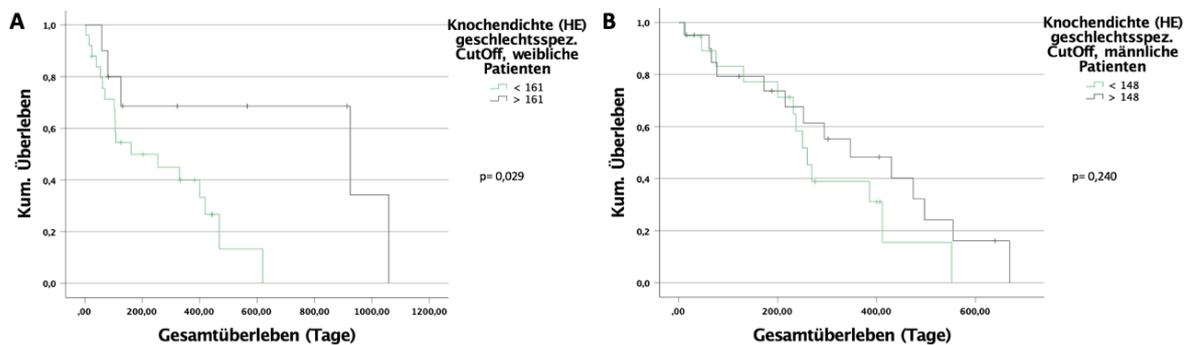


Abb. 27: **Knochendichte als geschlechtsspezifischer Prädiktor für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung**, (HE = Hounsfield Einheiten, CCC = cholangiozelluläres Karzinom)

Darüber hinaus wurden univariate Cox-Regressionsanalysen separat für weibliche und männliche Patienten durchgeführt. Hier konnte der prognostische Wert der Knochendichte auf Höhe des LWK1 für Frauen bestätigt, jedoch kein signifikanter Einfluss in der männlichen Subgruppe nachgewiesen werden (Frauen: HR 3,761 (95 % KI: 1,067-13,261),  $p = 0,039$ ; Männer: HR 1,619 (95 % KI: 0,720-3,641),  $p = 0,244$ ; Tabelle 14). Auch bezogen auf den Endpunkt des progressionsfreien Überlebens konnte kein relevanter Einfluss der Knochendichte nachgewiesen werden. Zusammenfassend indizieren die gezeigten Daten eine bisher unbekannt Rolle der Knochendichte als geschlechts-spezifischen und einfach zu erhebenden prognostischen Marker für weibliche Patienten mit einem CCC, welche sich in palliativer Behandlung befinden.

Tabelle 14: **Univariate Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion des geschlechtsspezifischen Gesamtüberlebens**

Parameter	Geschlecht	p-Wert	Hazard Ratio (95 % KI)
Größe	M	0,163	0,960 (0,906-1,017)
	W	0,174	0,957 (0,898-1,020)

Körpergewicht	M	0,364	0,984 (0,951-1,019)
	W	0,591	0,993 (0,966-1,020)
BMI	M	0,766	0,984 (0,883-1,096)
	W	0,850	0,993 (0,926-1,065)
Alter	M	0,238	1,021 (0,986-1,056)
	W	0,351	1,020 (0,978-1,064)
Vorangegangene Tumorerkrankung	M	0,427	1,631 (0,487-5,459)
	W	0,840	1,098 (0,445-2,710)
Diabetes	M	0,497	1,325 (0,588-2,987)
	W	0,717	0,829 (0,301-2,285)
Arterielle Hypertonie	M	0,804	0,905 (0,410-1,995)
	W	0,247	0,602 (0,255-1,422)
Hepatitis B	M	0,728	1,300 (0,297-5,702)
	W	0,747	0,717 (0,095-5,437)
Hepatitis C	M	0,220	0,463 (0,136-1,583)
	W	0,065	0,127 (0,014-1,136)
Gastritis	M	0,633	1,250 (0,500-3,123)
	W	0,324	1,734 (0,581-5,179)
Lymphatische Metastasen	M	0,947	1,038 (0,345-3,119)
	W	0,690	1,250 (0,417-3,752)
Vaskuläre Metastasen	M	0,842	1,132 (0,335-3,829)
	W	0,849	1,217 (0,162-9,163)
Pulmonale Metastasen	M	0,726	0,861 (0,371-2,002)
	W	0,764	1,254 (0,285-5,522)
Knochenmetastasen	M	0,197	2,034 (0,692-5,983)
	W	0,664	0,638 (0,084-4,847)
Peritoneale Metastasen	<b>M</b>	<b>0,004</b>	<b>0,211 (0,072-0,615)</b>
	W	0,062	0,423 (0,172-1,045)
Andere Metastasen	<b>M</b>	<b>0,004</b>	<b>0,195 (0,065-0,589)</b>
	W	0,203	0,512 (0,182-1,435)
Natrium	M	0,525	0,951 (0,814-1,110)
	W	0,098	0,902 (0,799-1,019)
Kalium	M	0,252	1,827 (0,651-5,127)
	W	0,999	1,000 (0,417-2,401)
Kalzium	M	0,383	0,302 (0,021-4,431)
	W	0,442	0,333 (0,020-5,484)
Kreatinin	M	0,056	1,687 (0,986-2,886)
	W	0,675	0,956 (0,774-1,180)
Harnstoff	<b>M</b>	<b>0,005</b>	<b>1,026 (1,008-1,045)</b>
	W	0,056	1,041 (0,999-1,084)
GFR	M	0,263	0,990 (0,973-1,008)
	W	0,452	0,992 (0,973-1,012)
Harnsäure	M	0,873	1,034 (0,688-1,554)
	W	0,811	1,041 (0,748-1,450)

Bilirubin	M	0,052	1,143 (0,999-1,309)
	W	0,801	0,967 (0,746-1,254)
AST	M	0,094	0,994 (0,988-1,001)
	W	0,260	1,004 (0,997-1,010)
ALT	M	0,146	0,995 (0,988-1,002)
	W	0,425	1,003 (0,996-1,011)
γGT	M	0,710	1,000 (0,999-1,001)
	W	0,501	1,000 (0,999-1,002)
AP	M	0,605	0,999 (0,997-1,002)
	W	0,961	1,000 (0,997-1,003)
<b>CRP</b>	<b>M</b>	<b>0,045</b>	<b>1,120 (1,003-1,250)</b>
	<b>W</b>	<b>0,018</b>	<b>1,140 (1,023-1,269)</b>
Albumin	M	0,991	1,006 (0,394-2,569)
	W	<b>0,025</b>	<b>0,269 (0,086-0,846)</b>
Leukozyten	M	0,192	1,092 (0,957-1,245)
	W	<b>0,003</b>	<b>1,117 (1,038-1,201)</b>
Hämoglobin	<b>M</b>	<b>0,023</b>	<b>0,767 (0,611-0,963)</b>
	W	0,532	0,926 (0,728-1,178)
MCV	M	0,098	1,048 (0,991-1,109)
	W	0,204	0,951 (0,881-1,027)
MCH	M	0,349	1,077 (0,922-1,258)
	W	0,080	0,857 (0,722-1,019)
Thrombozyten	M	0,141	1,003 (0,999-1,007)
	<b>W</b>	<b>0,047</b>	<b>1,004 (1,000-1,007)</b>
Quick	M	0,495	1,009 (0,984-1,033)
	W	0,299	1,032 (0,973-1,094)
INR	M	0,667	0,823 (0,340-1,995)
	W	0,710	0,351 (0,001-86,963)
aPTT	M	0,945	0,998 (0,936-1,064)
	W	0,806	0,975 (0,800-1,189)
AFP	M	0,973	1,000 (1,000-1,000)
	W	0,281	1,002 (0,999-1,005)
CEA	M	0,717	1,001 (0,997-1,004)
	W	0,167	1,002 (0,999-1,005)
CA19-9	M	0,956	1,000 (1,000-1,000)
	<b>W</b>	<b>0,015</b>	<b>1,000 (1,000-1,000)</b>
Knochendichte	M	0,337	0,996 (0,989-1,004)
	W	0,075	0,990 (0,979-1,001)
Knochendichte optimaler Cut-Off-Wert 167 HE	M	0,244	1,619 (0,720-3,641)
	<b>W</b>	<b>0,039</b>	<b>3,761 (1,067-13,261)</b>
L3SMI	<b>M</b>	<b>0,005</b>	<b>0,932 (0,887-0,979)</b>
	W	0,496	0,974 (0,903-1,051)
L3SMI optimaler cut-off Wert 39,24 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	M	0,263	1,732 (0,662-4,533)

	W	0,054	2,534 (0,983-6,533)
MMA	M	0,067	0,967 (0,932-1,002)
	<b>W</b>	<b>0,041</b>	<b>0,931 (0,870-0,997)</b>
MMA optimaler cut-off Wert 30,51 HE	M	0,237	1,694 (0,707-4,058)
	<b>W</b>	<b>0,009</b>	<b>3,935 (1,406-11,017)</b>

Ergebnisse mit p-Wert <0,05 in fett gedruckt, KI = Konfidenzintervall, BMI = *Body Mass Index*, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ GT = Gamma-Glutamyltransferase, AP = alkalische Phosphatase, CRP = C-reaktives Protein, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, INR = *International Normalized Ratio*, aPTT = aktivierte Prothrombinzeit, AFP = Alpha-Fetoprotein, CEA = Carcinoembryonales Antigen, CA19-9 = *Carbohydrate antigen 19-9*, L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, MMA = mittlere Muskeldichte,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratzentimeter pro Quadratmeter, HE = Hounsfield Einheiten)

In der Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben bei Knochendichte-Werten oberhalb des optimalen *cut-off*-Wertes von 167 HE konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge des progressionsfreien Überlebens und der Knochendichte ermittelt werden (172 Tage (95 % KI: 0-347) vs. 200 Tage (95 % KI: 114-286); Log Rank  $\chi^2(1) = 1,547$ ,  $p = 0,214$ ; Abbildung 28).

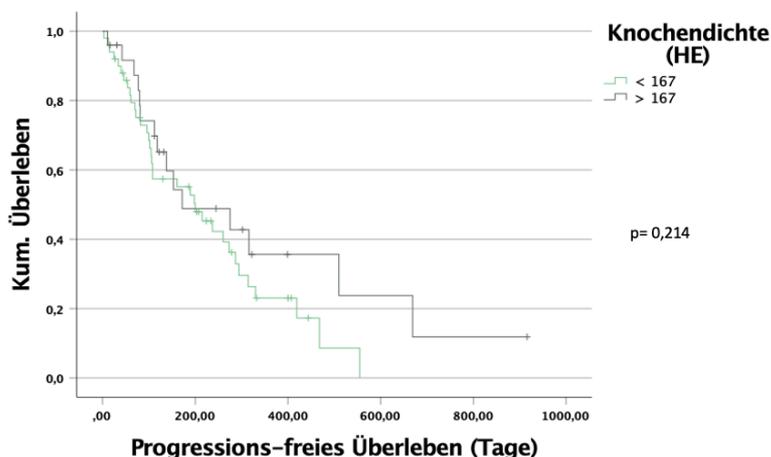


Abb. 28: Knochendichte als Prädiktor für das progressionsfreie Überleben bei palliativen Patienten mit CCC, (HE = Hounsfield Einheiten, CCC = cholangiozelluläres Karzinom)

### 3.3.2 Kombination von Knochendichte und L3SMI/MMA

Nach Abschluss der getrennten Analysen von Osteopenie und Sarkopenie als prognostische Marker für das Gesamtüberleben bei palliativen Patienten mit einem CCC, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt, in denen die optimalen *cut-off*-Werte der Parameter Knochendichte, L3SMI und MMA gemeinsam betrachtet wurden. Hier konnte bestätigt werden, dass auch eine Kombination beider Entitäten (sowohl Osteopenie als

auch Sarkopenie) innerhalb dieser Kohorte einen prognostischen Stellenwert in der Analyse des Gesamtüberlebens haben, wobei die MMA relevanter als der L3SMI erscheint. In der kombinierten Analyse von L3SMI und Knochendichte, hatten Patienten mit Werten für beide Parameter oberhalb der vorher berechneten optimalen *cut-off*-Werte ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten mit L3SMI und Knochendichte-Werten unterhalb der definierten *cut-off*-Werte ( $p = 0,025$ , Abb. 29). In der Auswertung der Kombination von den Parametern Knochendichte und MMA hatten Patienten der Kohorte, welche oberhalb der vorher definierten optimalen *cut-off*-Werte waren, ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit Werten für Knochendichte und MMA unterhalb der optimalen *cut-off*-Werte ( $p = 0,006$ ). Patienten mit je einem Wert (MMA oder Knochendichte) oberhalb des idealen *cut-off*-Wertes und einem Wert unterhalb des idealen *cut-off*-Wertes überlebten länger, als Patienten mit beiden Werten unterhalb des optimalen *cut-off*-Wertes (Knochendichte und MMA unter *Cut-Off*: 200 Tage (95 % KI: 64-336) vs. Knochendichte unter und MMA über *Cut-Off*: 386 Tage (95 % KI: 188-584) vs. Knochendichte über und MMA unter *Cut-Off*: 347 Tage (95 % KI: 0-735) vs. Knochendichte und MMA über *Cut-Off*: 474 Tage (95 % KI: 204-744); Log Rank  $X^2(3) = 12,365$ ,  $p = 0,006$ ; Abb. 29).

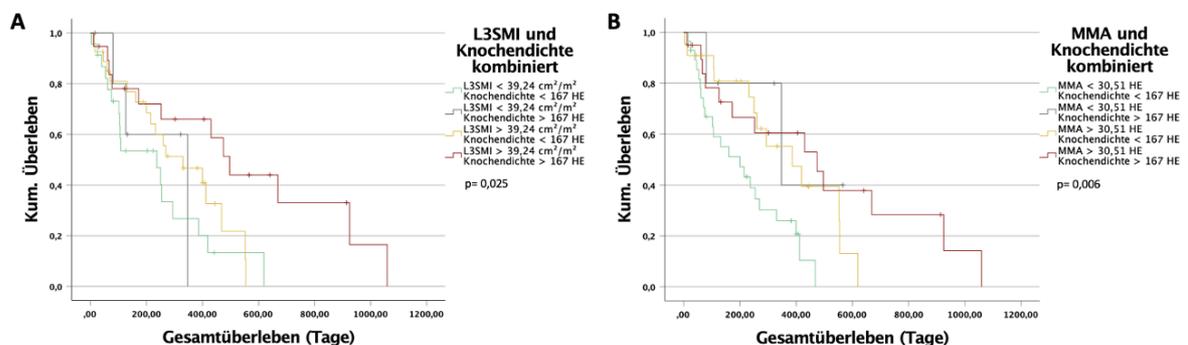


Abb. 29: Kombination Knochendichte und L3SMI (A) vs. Knochendichte und MMA (B) als Prädiktoren für das Gesamtüberleben von Patienten mit CCC in palliativer Behandlung, (MMA = mittlere Muskeldichte, L3SMI = Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, HE = Hounsfield Einheiten, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

### 3.4 Analyse des Fettgewebes als prognostischer Marker

In der Analyse der Körperzusammensetzung dieser Kohorte wurde auch das viszerale und subkutane Fettgewebe bezüglich eines möglichen prognostischen Einflusses auf das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung analysiert. Die auf die Körpergröße normierten Marker SATI und VATI repräsentieren das subkutane und viszerale

Fettgewebe. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung des viszeralen Fettgewebes verglichen wir das Gesamtüberleben der Patienten mit einem VATI oberhalb des Medians der Gesamtkohorte ( $VATI > 43,47 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) mit Patienten, welche einen VATI unterhalb dieses Wertes aufwiesen. Diese Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen (294 Tage (95 % KI: 58-530) vs. 269 Tage (95 % KI: 143-395), Log Rank  $X^2(1) = 0,026$ ,  $p = 0,871$ ; Abb. 30). Des Weiteren etablierten wir auch für den VATI einen optimalen *cut-off*-Wert mit Hilfe der biometrischen Software „*Cutoff Finder*“ [50]. Der errechnete optimale *cut-off*-Wert trennte die Kohorte in eine Gruppe mit einem VATI höher als  $27,23 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und eine Gruppe mit Werten unterhalb. Auch in der folgenden Überlebenszeitanalyse ließ sich für keine der Gruppen eine relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens feststellen (430 Tage (95 % KI: 367-493) vs. 254 Tage (95 % KI: 189-319), Log Rank  $X^2(1) = 1,450$ ,  $p = 0,228$ ; Abb. 30).

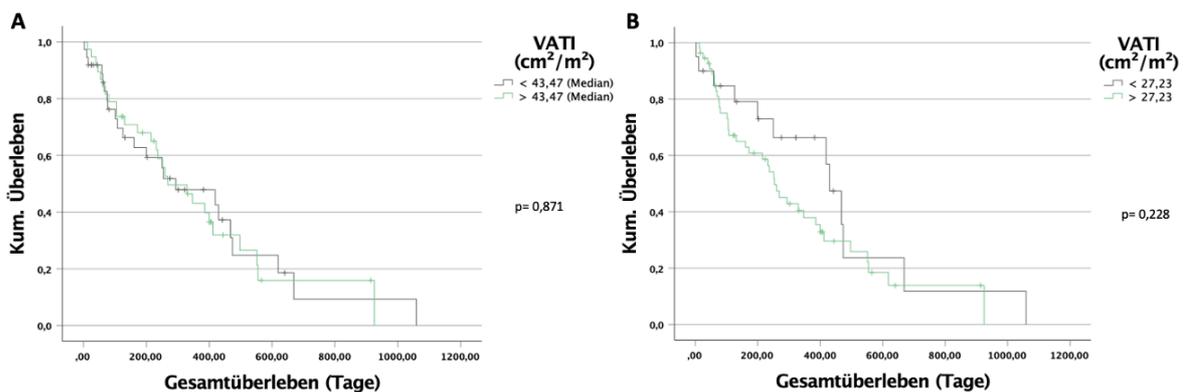


Abb. 30: VATI als Prädiktor für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung, Median als *cut-off*-Wert (A), optimaler *cut-off*-Wert (B), (VATI = Index des viszeralen Fettgewebes auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, CCC = cholangiozelluläres Karzinom,  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  = Quadratcentimeter pro Quadratmeter)

Für die Bewertung der prognostischen Bedeutung des subkutanen Fettgewebes wurde die Kohorte anhand des Medians des auf die Körpergröße normierten Indexes SATI in eine Gruppe mit Werten für den SATI von größer als  $50,06 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  und eine Gruppe mit niedrigeren Werten geteilt. Analog zu den Ergebnissen für das viszerale Fettgewebe konnte auch für das subkutane Fettgewebe kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Kohorte ermittelt werden (419 Tage (95 % KI: 231-607) vs. 237 Tage (95 % KI: 102-372), Log Rank  $X^2(1) = 1,231$ ,  $p = 0,267$ ; Abb. 31). Darüber hinaus wurde auch für den SATI ein idealer *cut-off*-Wert mittels der beschriebenen biometrischen Software in Höhe von  $38,39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  errechnet. Die Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung dieses idealen *cut-*

off-Wertes, welcher die Kohorte in Gruppen mit SATI-Werten oberhalb und unterhalb von 38,39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> aufteilte, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben, es ließ sich jedoch ein Trend zugunsten eines besseren Überlebens in der Gruppe mit SATI-Werten unterhalb des optimalen *cut-off*-Wertes erkennen (430 Tage (95 % KI: 235-625) vs. 237 Tage (95 % KI: 157-317), Log Rank X<sup>2</sup> (1) = 2,997, p = 0,083; Abb. 31).

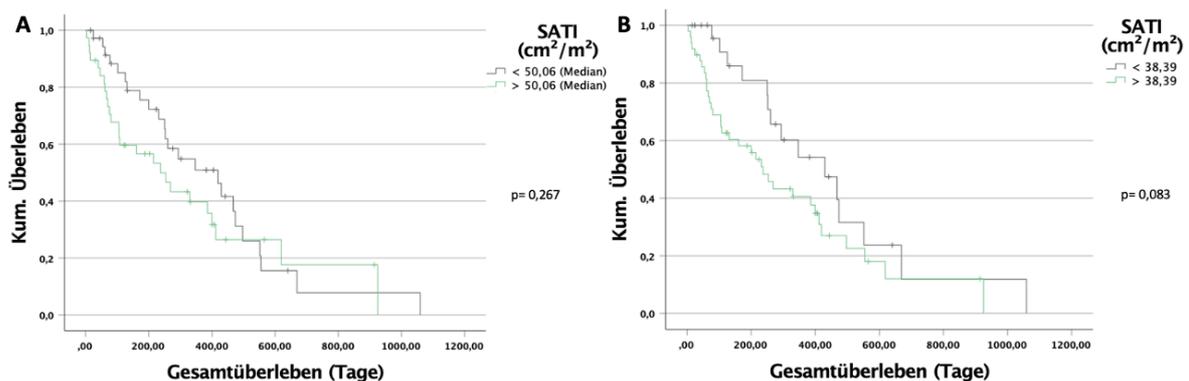


Abb. 31: SATI als Prädiktor für das Gesamtüberleben von CCC-Patienten in palliativer Behandlung, Median als *cut-off*-Wert (A), optimaler *cut-off*-Wert (B), (SATI = Index des subkutanen Fettgewebes auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> = Quadratzentimeter pro Quadratmeter)

## 4 Diskussion

In dieser Kohorte wurde bei Patienten in palliativer Behandlung bei cholangiozellulärem Karzinom der Einfluss von Sarkopenie und Osteopenie auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben untersucht und die Analysen ergaben, dass beide Parameter relevante prognostische Marker sind. Patienten in palliativer Behandlung einer Tumorerkrankung sind eine sehr vulnerable Gruppe. Hier ist es insbesondere wichtig, dass diagnostische und therapeutische Maßnahmen weder die Lebenszeit noch die Lebensqualität der Menschen weiter einschränken. Die Entscheidung, ob ein Patient von einer palliativen systemischen Chemotherapie profitiert oder ob ihm mit einem *Best Supportive Care*-Konzept die bessere Behandlung zukommt, ist oft schwierig. Die hier untersuchten Parameter der Sarkopenie (Muskelqualität und Muskelmasse, repräsentiert durch MMA und L3SMI/L3PMI) und Osteopenie (Knochendichte), sowie viszerale und subkutane Fettfläche könnten eine Entscheidungshilfe für diese Fragestellung bieten. Durch Nutzung von Routinebildgebung für die Erhebung dieser Marker können den

Patienten aufwendige Untersuchungen und die damit einhergehende Strahlenbelastung erspart werden, weiterhin fallen keine zusätzlichen Kosten an.

Der Einfluss von Parametern der Körperzusammensetzung auf die Gesundheit ist schon länger bekannt. Gegenstand aktueller Forschung sind zum Beispiel die prognostische Relevanz von erhöhtem viszeralem Fettgewebe, Sarkopenie oder Osteopenie bei zahlreichen malignen und nicht-malignen Erkrankungen [31-34, 45-47, 54-57].

Bezogen auf die individuellen Charakteristika dieser Kohorte, welche einen Alters-Median von 70 Jahren hat, kann das geriatrische Syndrom der *Frailty* mit verminderter Körperkonstitution eine Rolle spielen. Sarkopenie und Osteopenie sind ein Teil dieses Symptomkomplexes und Patienten mit *Frailty* haben schlechtere onkologische Outcomes, tolerieren eine Chemotherapie schlechter und leiden vermehrt unter Fatigue [58]. Zur *Frailty* gehören eine Reihe weiterer klinischer Symptome, die nicht Bestandteil dieser Studie sind, wie Gewichtsverlust, geringe Griffkraft, Erschöpfung, geringe Gehgeschwindigkeit und verminderte körperliche Aktivität [59]. Die Analyse der Sarkopenie in dieser Studie bezieht sich lediglich auf quantitative Muskeleigenschaften wie die Querschnittsfläche (Muskelmasse) oder die intramuskuläre Fetteinlagerung (Muskelqualität), welche indirekt über die Parameter L3SMI/L3PMI und MMA gemessen wurden. Die klinischen Definitionen für Sarkopenie der beiden Arbeitsgruppen ESPEN und EWGSOP enthalten beide jeweils ein funktionelles Kriterium: entweder Ganggeschwindigkeit oder die fehlende Muskelkraft im Allgemeinen – diese Parameter wurden hier nicht erfasst, was der retrospektiven Studie und den damit einhergehenden fehlenden Daten geschuldet ist [35, 36].

Es existieren keine allgemein anerkannten Grenzwerte für eine Sarkopenie, weshalb in dem systematischen Review von Levolger et al. von 2015, der innerhalb einer großen Kohorte die mittels CT gemessene Muskelquerschnittsfläche auf Sarkopenie untersucht hat, eine große Heterogenität in Bezug auf individuelle Trennwerte vorliegt [45]. Auch die Methodik zur Untersuchung der Sarkopenie unterscheidet sich, jedoch wurde in der Mehrzahl der Studien, genau wie hier, die Muskelquerschnittsfläche aller Muskeln auf Höhe von LWK3 bestimmt. Darüber hinaus war es im Großteil der Studien üblich, die Fläche der Muskulatur auf die quadrierte Körpergröße des individuellen Probanden zu normieren und anschließend in der Einheit  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  anzugeben [45].

In der Patienten-Kohorte dieser Studie war die Muskelmasse gemessen anhand des Skelettmuskelindex prognostisch relevant für das Gesamtüberleben. Patienten, welche einen L3SMI unterhalb von  $39,24 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  aufwiesen, hatten ein signifikant verringertes Gesamtüberleben. Für den L3PMI war der Effekt geringer, dennoch zeichnete sich ein klarer Trend mit derselben Aussage ab.

In einer japanischen Studie konnte für eine Kohorte mit >1200 HCC-Patienten bestätigt werden, dass die Sarkopenie ein negativer prädiktiver Marker für das Gesamtüberleben ist. Die Trennwerte für den Skelettmuskelindex bezüglich der Definition der Sarkopenie wich gegenüber den in dieser Studie errechneten *cut-off*-Werten leicht nach unten ab. Gründe hierfür können die geringere Stichprobengröße dieser Arbeit und die japanische Kohorte sein, welche ethnisch bedingt weniger Muskelmasse besitzt [44, 60].

Auch die Muskelqualität hat innerhalb der Kohorte der palliativen CCC-Patienten einen Einfluss auf die Prognose. Die MMA ist ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben von Patienten in dieser Kohorte. Patienten deren mittlere Muskeldichte weniger als 30,51 HE betrug, hatten mehr als doppelt so hohe Sterberaten, verglichen mit Patienten deren MMA höher als der Trennwert war.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse unserer Kohorte war die MMA ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben neben Parametern für Inflammation, Tumormarkern und den optimalen *cut-off*-Werten für L3SMI und L3PMI. Bei onkologischen Patienten einer Studie aus Nordamerika wurde in einer Kohorte von über 1400 Patienten ein ähnlicher Einfluss der MMA auf das Gesamtüberleben gezeigt [61]. Hier wurden allerdings die *cut-off*-Werte nach BMI-Klassen gestaffelt, sodass ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit erschwert ist. Wenn man sich an der BMI-Klasse der normalgewichtigen Patienten orientiert, ist der Trennwert für die MMA bei Männern in der Studie fast identisch zu dem hier erhobenen *cut-off*-Wert (41 vs. 43,4 HE). Darüber hinaus ist der BMI zur Erfassung der Körperkonstitution wenig geeignet, da dieser Wert keine Aussage über die Verteilung und Zusammensetzung von Muskulatur, Fett oder Wasser erlaubt [62]. In Bezug auf metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen scheint die Muskelqualität auch eine wichtige Einflussgröße zu sein, wie Kim et al. 2021 untersuchten: Patienten mit geringeren Fetteinlagerungen innerhalb ihrer Muskulatur hatten eine verminderte Prävalenz von Koronararterien-Kalzifikation und Patienten mit einem Typ 2 Diabetes wiesen zwar eine höhere gesamte Muskelmasse auf, die

Muskelqualität war jedoch insgesamt verringert [63]. In der Studie wurden zwei Trennwerte für die Bestimmung der Myosteatose im CT beschrieben: Patienten mit einem BMI  $<25 \text{ kg/m}^2$  ab einer Muskeldichte  $<41 \text{ HE}$  und Patienten mit einem erhöhten BMI  $>25 \text{ kg/m}^2$  ab einer Dichte von  $<33 \text{ HE}$  [63]. Unter Berücksichtigung, dass fast die Hälfte der hier vorliegenden Kohorte einen BMI  $>25 \text{ kg/m}^2$  hat, lässt sich der hier bestimmte Trennwert von  $30,51 \text{ HE}$  besser einordnen, jedoch liegt er weiterhin unterhalb der dort publizierten Werte.

Um beide Entitäten der Sarkopenie, die Muskelmasse und die Muskelqualität, vereint zu betrachten, wurden die Parameter kombiniert analysiert. Die Kombination von MMA und L3SMI ergab, dass Patienten, welche beide Parameter oberhalb der Sarkopenie-Grenze aufwiesen, länger überlebten als Patienten mit nur einem Marker über dem Trennwert. Patienten mit L3SMI und MMA unterhalb des *cut-offs* überlebten am kürzesten.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die Sarkopenie sich aus verminderter Muskelmasse und Muskelqualität zusammensetzt und beide Entitäten einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Kohorte hatten. In der vorliegenden Kohorte weist die MMA einen größeren prognostischen Einfluss auf als der Skelettmuskelindex. Eine große Meta-Analyse von Aleixo et al. in welcher bei  $>20.000$  onkologischen Patienten die Auswirkung von Myosteatose auf das Gesamtüberleben untersucht wurden, stützt unsere Hypothese der MMA als prädiktiven Marker [64].

Als weiterer prognostisch relevanter Risikofaktor wurde die Osteopenie identifiziert.

In dieser Arbeit wurde nicht der Goldstandard DXA-Scan zur Knochendichte-Messung verwendet, sondern die CT. Brunader et al. veröffentlichten 2002, dass die CT-basierte Messung gegenüber der DXA-Messung nicht unterlegen ist, sondern sogar den Vorteil bietet, gezielt innerhalb des Trabekelknochens messen zu können [29]. Den Nachteil der hohen Strahlenbelastung kann man in vorliegendem Setting ignorieren, da die Patienten ihre CT-Scans aus diagnostischen Gründen innerhalb des Tumor-Stagings erhielten und somit nicht extra für die Knochendichte-Messung erneut mit Strahlung belastet wurden.

Die Knochendichte ist ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben von Patienten dieser Kohorte.

In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer Knochendichte auf Höhe von LWK1 geringer als  $167 \text{ HE}$  ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben hatten. Dieser Trennwert lässt sich in einer großen Studie von Pickhardt et al. von 2013 einordnen, in der

die Knochendichtemessung mittels DXA-Scans mit der Messung via CT-Scan verglichen wurde [30]. Als Trennwert für die Ermittlung einer Osteopenie mit 90 % Sensitivität wurde dort 160 HE angegeben, was dem hier ermittelten optimalen *cut-off*-Wert von 167 HE sehr nahekommt. Somit lässt sich postulieren, dass die hier in dieser Studie ermittelten Werte für eine Osteopenie in vorliegender Kohorte sprechen.

In Studien aus Japan und den USA wurde der Einfluss von Osteopenie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen und lebertransplantierten HCC-Patienten gemessen. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Osteopenie als unabhängiger prädiktiver Marker für das Gesamtüberleben fungiert [31, 32]. Motomura et al. nutzen als Trennwert für Osteopenie den Median der Kohorte, welcher mit 148 HE dem Median für die Knochendichte der vorliegenden Kohorte von 144 HE sehr nah kommt, allerdings wurde zur Messung dort nicht LWK1 verwendet, sondern TH11 [32]. Sharma et al. postulieren, dass die Osteopenie ein Vorläufer der Sarkopenie sein könnte und sich die Entstehungen der beiden Krankheitsbilder gegenseitig beeinflussen [31]. Muskulatur und Knochen interagieren durch die dynamische Belastung auf die Knochen durch Muskelkontraktionen und durch die einwirkende Last während körperlicher Anstrengung [65]. Durch die verminderte Stimulation auf das Knochengewebe durch geringere Muskelmasse und -aktivität werden die knochenaufbauenden Prozesse eingeschränkt – so lautet die Hypothese [66]. Die beiden Krankheitsbilder besitzen ähnliche Einflussfaktoren, jedoch sind Ursache und Wirkung überwiegend ungeklärt und die Pathophysiologie noch unzureichend untersucht. Die Untersuchung der Fettgewebeparameter SATI und VATI in dieser Arbeit ergab keinen relevanten prognostischen Einfluss auf die Endpunkte Gesamtüberleben oder progressionsfreies Überleben. Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen Überlebensdauer und subkutanem Fett nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der Stichprobengröße ( $n = 75$ ) und einem p-Wert ( $p = 0,083$ ) nahe dem Signifikanzniveau wird empfohlen den Einfluss von subkutanem Fett auf die Überlebensdauer in nachfolgenden Studien weiterführend zu untersuchen. Hätte der Zusammenhang in dieser Studie nachgewiesen werden können, hätte er entgegen dem aktuellen Wissenstand gestanden, dass leichtes Übergewicht eher eine Verbesserung des Überlebens bei malignen Erkrankungen bietet (Übergewichts-Paradoxon) [67]. Jedoch wird im Übergewichts-Paradoxon lediglich der BMI als Marker für bessere Mortalität verwendet, dieser Effekt scheint jedoch nicht mehr vorhanden zu sein, wenn man andere Parameter als den BMI

nutzt, z.B. Körperkonstitution. Lennon et al. ordnen dies in einem Review von 2016 ein und beschreiben, dass in einer Kohorte von Krebspatienten, welche laut BMI übergewichtig waren und ein verbessertes Überleben aufwiesen, dieser Effekt nicht mehr nachweisbar war, sobald man statt des BMI zur Bestimmung des Übergewichtes eine Messung der fettfreien Masse und Fettmasse wählte [68].

Die Kombination von Sarkopenie und Osteopenie ist ein relevanter prognostischer Marker bezogen auf das Gesamtüberleben der vorliegenden Kohorte. Sowohl Patienten, die einen höheren L3SMI und eine höhere Knochendichte hatten, als auch Patienten mit höherer MMA und höherer Knochendichte, überlebten länger als Patienten, die jeweils einen Wert oder beide Werte vermindert hatten. Dies bestätigt, dass nicht nur jeder einzelne Wert prognostisch relevant ist, sondern durchaus auch eine Kombination von Osteopenie und Sarkopenie, wie sie zum Beispiel im Rahmen des *Frailty*-Syndroms auftritt, prognostisch relevant sein kann. Eine Meta-Analyse untersuchte die Auswirkungen von *Frailty* auf das Überleben von Patienten nach kolorektalem Karzinom und kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit *Frailty* signifikant kürzer überlebt hatten [69]. In der Kombination scheint die Muskelqualität, hier als MMA, noch eine stärkere Einflussgröße als der L3SMI zu sein. Dieser Effekt kann aufgrund des generell höheren Einflusses der MMA innerhalb dieser Kohorte auftreten oder dafür sprechen, dass die Muskelqualität eines Menschen ein stärkerer Prädiktor als die Muskelmasse ist [63]. Darüber hinaus verdeutlichen die Ergebnisse auch, dass die Körperkonstitution eines Patienten nicht von einzelnen Markern abhängig ist, sondern vielmehr ein komplexes Gebilde aus vielschichtigen Einflüssen und Stellgrößen darstellt (siehe Abb. 32). Diese zu identifizieren und deren positive Beeinflussung im Rahmen einer therapeutischen Intervention sollte Inhalt weiterer Studien sein.

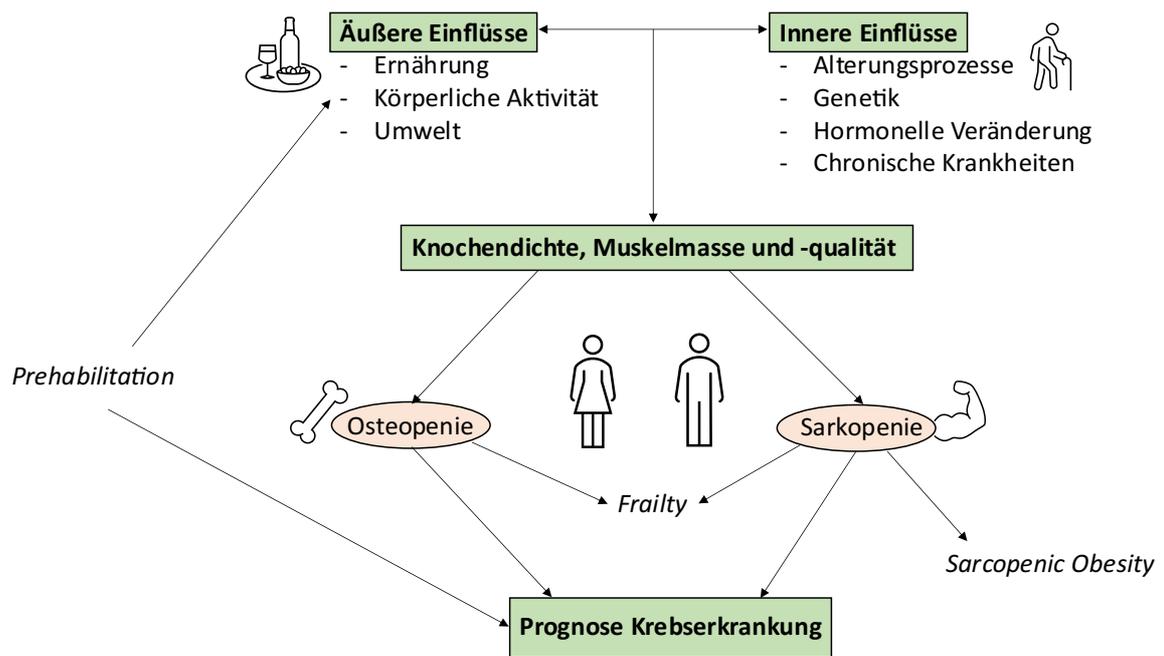


Abb. 32: Einflussfaktoren von Osteopenie und Sarkopenie in Bezug auf die Prognose einer Krebserkrankung

Um die vorliegenden geschlechtsspezifischen Ergebnisse in den Kontext von anderen Erkrankungen und anderen Studien zu setzen, wurden Studien in zwei Reviews bezüglich der Rolle der Sarkopenie auf das Gesamtüberleben bei HCC, Leberzirrhose, Hepatitiden und weiteren Entitäten betrachtet, die methodisch alle sehr ähnlich bzw. identisch zu dieser Arbeit vorgingen [45, 70]. Die überwiegende Anzahl der Wissenschaftler nutzt die von Prado et al. 2008 definierten geschlechtsspezifischen *cut-off*-Werte für den L3SMI von 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> für Frauen und 52,4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> für Männer, welche unseren geschlechtsspezifischen *cut-offs* für den L3SMI (Frauen 39,13 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; Männer 52,84 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) sehr nah sind [71]. Interessanterweise konnte in Subgruppen-Analysen, in denen die Kohorte nach Geschlecht getrennt wurde, der Effekt einer Verminderung der Knochendichte auf das Gesamtüberleben nur bei den weiblichen Patienten bestätigt werden. In der Subgruppe der Männer konnte sich weder unter Anwendung des optimalen *cut-off*-Wertes der Gesamtkohorte als auch unter Anwendung eines geschlechtsspezifischen *cut-off*-Wertes ein signifikanter Einfluss der Knochendichte auf das Gesamtüberleben nachweisen lassen. Es scheint, als sei die Knochendichte ein bei Frauen in palliativer Behandlung eines CCC relevanterer Einflussfaktor als bei Männern.

Diese Geschlechter-Unterschiede können vor allem mit den spezifischen hormonellen Einflüssen und Veränderungen im Laufe des Lebens erklärt werden [72]. Vor allem die Menopause der Frau mit den fehlenden Einflüssen des Östrogens hat einen bedeutenden

Anteil am veränderten Knochenstoffwechsel und könnte eine Erklärung liefern, warum in der vorliegenden Kohorte mit einem mittleren Alter von 67,6 Jahren, einem Alters-Median von 70 Jahren und einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis dieser Effekt auftritt [24]. Im Gegensatz zur Osteopenie, welche in dieser Studie einen relevanteren Einfluss auf das Gesamtüberleben der Frauen hatte, scheint die Sarkopenie bezüglich der Muskelmasse ein wichtiger Prädiktor für das Gesamtüberleben der Männer zu sein. Der L3SMI war in den geschlechtsspezifischen Analysen ein ausschließlich für Männer relevanter Faktor in Bezug auf das Überlebenszeitrisiko. Innerhalb einer anderen Kohorte, welche den Einfluss von Sarkopenie bei CCC-Patienten in einer kurativen Behandlung untersuchte, konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Die Sarkopenie gemessen am L3SMI war dort auch nur in der Kohorte der Männer ein relevanter Prädiktor für das Gesamtüberleben [54]. Die Pathophysiologie der Geschlechterunterschiede ist noch unzureichend erforscht, jedoch kann man von einem positiven Zusammenhang der Androgen- und Östrogen-Serumkonzentrationen auf die Knochendichte und Muskelmasse ausgehen [73]. Bei Frauen sind die Östrogen- und Androgenspiegel in der Postmenopause gering, was zu einer verminderten Knochendichte und vermutlich auch Muskelmasse führt, Männer hingegen haben bis ins höhere Alter auch höhere Östrogen- und Androgenspiegel sowie mehr freies Testosteron [73]. In einer niederländischen Studie wurde 2000 der positive Zusammenhang zwischen Testosteron und Östradiol auf die Körperkonstitution von Männern untersucht [72, 74]. Erwähnenswert ist außerdem, dass sich für die Muskelqualität keine geschlechterspezifische Tendenz ablesen ließ. Zwar war der Trennwert der Gesamtkohorte der MMA für die Untersuchung innerhalb der weiblichen Subgruppe ein signifikanter Einflussfaktor auf die Sterberate, allerdings lässt sich dies damit erklären, dass der *cut-off* für die Gesamtkohorte mit 30,51 HE viel näher am optimalen *cut-off* für die weibliche Kohorte (28,54 HE) liegt als für den der Männer (43,4 HE).

Diese Arbeit unterliegt zahlreichen Limitationen. Allen voran steht, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine neuen Daten erhoben werden können, um aufgestellte Hypothesen untermauern oder entkräften zu können. Darüber hinaus handelt es sich bei dem cholangiozellulären Karzinom um eine seltene Tumorentität, was bedingt, dass die Studienkohorte mit 75 analysierten Patienten eher klein ist. Einige Ergebnisse, welche nur Trends und Tendenzen darstellen, könnten innerhalb einer größeren Kohorte zu signifikanten Ergebnissen führen. Besonders der Parameter L3PMI ist hier

hervorzuheben, da er sich in den Analysen tendenziell ähnlich verhielt wie der Parameter L3SMI, jedoch in der klinischen Anwendung weitaus schneller und einfacher zu erheben ist. Auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben kann vermutet werden, dass in einer Kohorte mit mehr Patienten auch relevantere Einflüsse identifiziert werden können. Die Analysen wurden nur mit Patienten eines einzelnen Universitätsklinikums der Versorgungsstufe eines Maximalversorgers und Krebszentrums durchgeführt, hier ist fraglich, ob das Patientengut die Gesamtbevölkerung Deutschlands widerspiegelt oder ob evtl. nur besonders ausgeprägt Tumorerkrankte mit schwereren Stadien hier behandelt wurden. Für die Bestätigung dieser Ergebnisse würde eine prospektive Multi-Center-Studie Sinn machen.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass im Rahmen dieser Arbeit ein relevanter Einfluss der Sarkopenie und Osteopenie auf das Gesamtüberleben der Patienten in palliativer Behandlung eines Cholangiokarzinoms gefunden wurde. Übertragen auf eine mögliche klinische Anwendung würde dies bedeuten, dass eine Verbesserung beider Parameter vor Einleitung einer Therapie oder während einer Therapie möglicherweise prognostische Benefits für den individuellen Patienten ergeben könnte. Hierbei sollte bei Frauen besonders Augenmerk auf die Osteopenie gelegt werden, welche im Rahmen eines Stagings ggf. direkt mit gescreent werden kann. Bei den männlichen Patienten scheint eine verminderte Muskelmasse prognostisch relevant, sodass hier bei Abweichungen auch interveniert werden sollte. Eine mögliche Prehabilitation ist im Rahmen einer Tumorerkrankung meist schwer umsetzbar, da man zwischen Diagnosefindung und Therapie wenig Zeit verstreichen lassen möchte, jedoch könnte therapiebegleitend sowohl eine Sarkopenie als auch eine Osteopenie behandelt werden. Maßnahmen zur Erreichung dieser Ziele können sich von der Kalzium-Supplementation über eine medikamentöse Osteoporose-Behandlung, sowie einer Ernährungsumstellung und muskelaufbauendes Training erstrecken. Letztendlich ist nicht belegt, dass diese Maßnahmen zur Verbesserung der Prognose führen können, es gibt jedoch einige Hinweise darauf, dass sich das allgemeine Wohlbefinden und Symptome wie Fatigue, Übelkeit und Abgeschlagenheit verbessern [75, 76]. Als Mitglied eines therapeutischen Teams sollte man sich des prädiktiven Stellenwertes von Osteopenie und Sarkopenie innerhalb einer onkologischen Erkrankung bewusst werden und ein Augenmerk auf die Evaluation dieser Parameter haben.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Blechacz, B., *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. Gut Liver, 2017. **11**(1): p. 13-26.
2. Banales, J.M., et al., *Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **13**(5): p. 261-80.
3. Rizvi, S., et al., *Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(2): p. 95-111.
4. Rizvi, S. and G.J. Gores, *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1215-29.
5. Ghouri, Y.A., I. Mian, and B. Blechacz, *Cancer review: Cholangiocarcinoma*. J Carcinog, 2015. **14**: p. 1.
6. Bertuccio, P., et al., *A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe*. Ann Oncol, 2013. **24**(6): p. 1667-74.
7. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(1): p. 13-21.e1; quiz e3-4.
8. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-84.
9. Kosters, A. and S.J. Karpen, *The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(2): p. 186-94.
10. Yoon, J.H., et al., *Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 985-93.
11. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2168-79.
12. Esnaola, N.F., et al., *Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer, 2016. **122**(9): p. 1349-69.
13. Navaneethan, U., et al., *Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis*. Gastrointest Endosc, 2014. **79**(6): p. 943-950.e3.
14. Gleeson, F.C., et al., *EUS-guided FNA of regional lymph nodes in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma*. Gastrointest Endosc, 2008. **67**(3): p. 438-43.
15. Nehls, O., M. Gregor, and B. Klump, *Serum and bile markers for cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 139-54.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., M.S.e.a. *Onkopedia Leitlinien, Maligne biliäre Tumoren, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase [Internet]*. 2019 Mai 2019 [cited 2021 25.08.2021]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@@guideline/html/index.html#litID0E2FCI>.
17. Hong, S.M., et al., *Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma*. Surgery, 2009. **146**(2): p. 250-7.

18. Banales, J.M., et al., *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020. **17**(9): p. 557-588.
19. Lamarca, A., et al., *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 690-701.
20. Yang, J., et al., *Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial*. Endoscopy, 2018. **50**(8): p. 751-760.
21. Abou-Alfa, G.K., et al., *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2020. **21**(6): p. 796-807.
22. Abou-Alfa, G.K., et al., *Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2020. **21**(5): p. 671-684.
23. Armas, L.A.G. and R.R. Recker, *Pathophysiology of Osteoporosis: New Mechanistic Insights*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2012. **41**(3): p. 475-486.
24. Lupsa, B.C. and K. Insogna, *Bone Health and Osteoporosis*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2015. **44**(3): p. 517-530.
25. Khosla, S. and L.J. Melton, *Osteopenia*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(22): p. 2293-2300.
26. Lane, N.E., *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2006. **194**(2): p. S3-S11.
27. Mundy, G.R., *Osteoporosis: pathophysiology and non-pharmacological management*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2001. **15**(5): p. 727-745.
28. Karaguzel, G. and M.F. Holick, *Diagnosis and treatment of osteopenia*. Rev Endocr Metab Disord, 2010. **11**(4): p. 237-51.
29. Brunader, R. and D.K. Shelton, *Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis*. Am Fam Physician, 2002. **65**(7): p. 1357-64.
30. Pickhardt, P.J., et al., *Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications*. Ann Intern Med, 2013. **158**(8): p. 588-95.
31. Sharma, P., et al., *Bone mineral density predicts posttransplant survival among hepatocellular carcinoma liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2016. **22**(8): p. 1092-8.
32. Motomura, T., et al., *Impact of Osteopenia on Oncologic Outcomes After Curative Resection for Pancreatic Cancer*. In Vivo, 2020. **34**(6): p. 3551-3557.
33. Takahashi, K., et al., *Prognostic Significance of Preoperative Osteopenia in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer*. World J Surg, 2021. **45**(10): p. 3119-3128.
34. Schulze-Hagen, M.F., et al., *Decreased Bone Mineral Density Is a Predictor of Poor Survival in Critically Ill Patients*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(16): p. 3741.
35. Dhillon, R.J. and S. Hasni, *Pathogenesis and Management of Sarcopenia*. Clin Geriatr Med, 2017. **33**(1): p. 17-26.
36. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. Age Ageing, 2019. **48**(1): p. 16-31.

37. Walston, J.D., *Sarcopenia in older adults*. *Curr Opin Rheumatol*, 2012. **24**(6): p. 623-7.
38. Fielding, R.A., et al., *Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia*. *J Am Med Dir Assoc*, 2011. **12**(4): p. 249-56.
39. Dodds, R.M., et al., *The Epidemiology of Sarcopenia*. *J Clin Densitom*, 2015. **18**(4): p. 461-6.
40. Verdijk, L.B., et al., *Reduced satellite cell numbers with spinal cord injury and aging in humans*. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. **44**(12): p. 2322-30.
41. Drey, M., et al., *C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction*. *Exp Gerontol*, 2013. **48**(1): p. 76-80.
42. Jo, E., et al., *Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting*. *Aging Clin Exp Res*, 2012. **24**(5): p. 412-22.
43. McGregor, R.A., D. Cameron-Smith, and S.D. Poppitt, *It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life*. *Longev Healthspan*, 2014. **3**(1): p. 9.
44. Fujiwara, N., et al., *Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2015. **63**(1): p. 131-40.
45. Levolger, S., et al., *Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies*. *Br J Surg*, 2015. **102**(12): p. 1448-58.
46. Loosen, S.H., et al., *Sarcopenia Is a Negative Prognostic Factor in Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization (TACE) for Hepatic Malignancies*. *Cancers (Basel)*, 2019. **11**(10).
47. Loosen, S.H., et al., *Progressive Sarcopenia Correlates with Poor Response and Outcome to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*. *J Clin Med*, 2021. **10**(7).
48. Fedorov, A., et al., *3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network*. *Magn Reson Imaging*, 2012. **30**(9): p. 1323-41.
49. Aubrey, J., et al., *Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014. **210**(3): p. 489-97.
50. Budczies, J., et al., *Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization*. *PLoS One*, 2012. **7**(12): p. e51862.
51. Liguori, I., et al., *Oxidative stress, aging, and diseases*. *Clin Interv Aging*, 2018. **13**: p. 757-772.
52. Goodpaster, B.H., et al., *Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content*. *J Appl Physiol (1985)*, 2000. **89**(1): p. 104-10.
53. Zagzag, J., et al., *Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(5): p. 377-386.
54. Jördens, M.S., et al., *Sarcopenia Predicts Cancer Mortality in Male but Not in Female Patients Undergoing Surgery for Cholangiocellular Carcinoma*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(21).

55. Jördens, M.S., et al., *Sarcopenia and Myosteatorsis as Prognostic Markers in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Undergoing Palliative Treatment*. J Clin Med, 2021. **10**(19).
56. Loosen, S.H., et al., *Skeletal Muscle Composition Predicts Outcome in Critically Ill Patients*. Crit Care Explor, 2020. **2**(8): p. e0171.
57. Wirtz, T.H., et al., *CT-based determination of excessive visceral adipose tissue is associated with an impaired survival in critically ill patients*. PLoS One, 2021. **16**(4): p. e0250321.
58. Huisingh-Scheetz, M. and J. Walston, *How should older adults with cancer be evaluated for frailty?* J Geriatr Oncol, 2017. **8**(1): p. 8-15.
59. Dent, E., et al., *Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions*. Lancet, 2019. **394**(10206): p. 1376-1386.
60. Yoowannakul, S., K. Tangvoraphonkchai, and A. Davenport, *The prevalence of muscle wasting (sarcopenia) in peritoneal dialysis patients varies with ethnicity due to differences in muscle mass measured by bioimpedance*. Eur J Clin Nutr, 2018. **72**(3): p. 381-387.
61. Martin, L., 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**(12): p. 1539-1547.
62. Müller, M.J., *From BMI to functional body composition*. Eur J Clin Nutr, 2013. **67**(11): p. 1119-21.
63. Kim, H.K. and C.H. Kim, *Quality Matters as Much as Quantity of Skeletal Muscle: Clinical Implications of Myosteatorsis in Cardiometabolic Health*. Endocrinol Metab (Seoul), 2021. **36**(6): p. 1161-1174.
64. Aleixo, G.F.P., et al., *Myosteatorsis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis*. Crit Rev Oncol Hematol, 2020. **145**: p. 102839.
65. Verschueren, S., et al., *Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men*. Osteoporos Int, 2013. **24**(1): p. 87-98.
66. Pereira, F.B., A.F. Leite, and A.P. de Paula, *Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men*. Arch Endocrinol Metab, 2015. **59**(1): p. 59-65.
67. Strulov Shachar, S. and G.R. Williams, *The Obesity Paradox in Cancer-Moving Beyond BMI*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(1): p. 13-16.
68. Lennon, H., et al., *The Obesity Paradox in Cancer: a Review*. Curr Oncol Rep, 2016. **18**(9): p. 56.
69. Chen, S., et al., *Frailty and long-term survival of patients with colorectal cancer: a meta-analysis*. Aging Clin Exp Res, 2022. **34**(7): p. 1485-1494.
70. Kim, G., et al., *Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0186990.
71. Prado, C.M., 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**(7): p. 629-35.
72. Cauley, J.A., et al., *The relationship of endogenous estrogen to bone density and bone area in normal postmenopausal women*. Am J Epidemiol, 1986. **124**(5): p. 752-61.
73. Martín, A.I., T. Priego, and A. López-Calderón, *Hormones and Muscle Atrophy*. Adv Exp Med Biol, 2018. **1088**: p. 207-233.

74. van den Beld, A.W., et al., *Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(9): p. 3276-82.
75. Pyszora, A., et al., *Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial*. Support Care Cancer, 2017. **25**(9): p. 2899-2908.
76. Santa Mina, D., et al., *The Case for Prehabilitation Prior to Breast Cancer Treatment*. Pm r, 2017. **9**(9s2): p. S305-s316.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Christoph Roderburg für die Betreuung dieser Arbeit, der Bereitstellung des Themas und der umfänglichen Unterstützung auf dem gesamten Weg zu dieser Dissertation.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. Günter Niegisch für die wissenschaftliche Betreuung als mein Zweitgutachter.

Außerordentlich bedanken möchte ich mich vor allem bei Dr. Markus Jördens, ohne den diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Seine Betreuung, sein Engagement, seine unermüdliche Geduld und seine freundliche motivierende Art, sowie seine ständige Erreichbarkeit für meine Probleme und Fragen haben mir den Zugang zu diesem Thema enorm erleichtert, mich angetrieben an dem Projekt dranzubleiben und die wichtigsten Weichen gestellt. Der freundschaftliche Umgang auf Augenhöhe in unseren zahlreichen Gesprächen und Diskussionen, trotz der zeitweisen Entfernung bis nach Norwegen, wird mir immer in Erinnerung bleiben.

Bei dieser Gelegenheit muss ich außerdem meine Kommilitonin und Freundin Lisa Heinrichs dankend erwähnen, mit der ich einen großen Teil dieses Projektes geteilt habe. Die seelische Unterstützung auf „unserem“ Kongress, die gemeinsamen Abende im LIZ, das geteilte Leid aber auch die Freude und ihr stets offenes Ohr für meine Fragen rechne ich ihr hoch an.

Ein herausragender Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, vor allem meiner Mutter Brigitte Wittig, die mich in dieser Phase meines Lebens, in meinem gesamten Studium und darüber hinaus auf meinem Lebensweg immer unterstützt hat. Tief verbunden bin ich meinem Vater Thomas Wittig, von dem ich wünschte er könne diesen Meilenstein noch erleben und dem ich diese Arbeit widme.