

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

Sarkopenie und Osteopenie als prognostische Marker bei Patienten mit
cholangiozellulärem Karzinom nach Tumorresektion

Dissertation

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

vorgelegt von
Lisa Heinrichs
2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Günter Niegisch

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Jördens MS, Heinrichs L, Loosen SH, Wittig L, Keitel V, Schöler D, Schulze-Hagen M, Loberg C, Antoch G, Knoefel WT, Luedde T, Fluegen G, Roderburg C. Sarcopenia Predicts Cancer Mortality in Male but Not in Female Patients Undergoing Surgery for Cholangiocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 26;13(21):5359.

Heinrichs L, Fluegen G, Loosen SH, Loberg C, Wittig L, Quaas A, Plum PS, Große Hokamp N, Minko P, Krieg A, Antoch G, Knoefel WT, Luedde T, Roderburg C, Jördens MS. Bone mineral density as a prognostic marker in patients with biliary tract cancer undergoing surgery. *BJC Rep*. 2024 Sep 23;2(1):72.

Zusammenfassung

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist der zweithäufigste lebereigene Tumor. Die Inzidenz beträgt 3 / 100.000 Menschen in Europa mit steigender Tendenz, sodass diese Tumorentität zunehmend an Bedeutung gewinnt, gerade auch in Hinblick auf die schlechte Prognose, die damit einhergeht. Die operative Resektion stellt die einzige Möglichkeit der Heilung dar, jedoch kommen nur wenige Patienten für eine Operation infrage. Einerseits, da das CCC häufig erst in fortgeschrittenem und damit oft bereits inoperablem Stadium entdeckt wird, andererseits, da Patienten bereits in einem reduzierten Allgemeinzustand sind. Daraus lässt sich die Fragestellung ableiten, anhand welcher Kriterien sich abschätzen lässt, wie das postoperative Überleben der Patienten sein wird. Um den Patienten ein möglichst langes postoperatives Überleben zu ermöglichen, wäre ein individuelles Risikoprofil interessant, anhand dessen man eventuell auch präoperativ die Ausgangsbedingungen verbessern könnte. Aktuell kann man anhand der UICC-Klassifikation zwar eine grobe Überlebensvorhersage der Betroffenen treffen, jedoch bleiben dabei die individuellen Gegebenheiten wie beispielsweise die aktuelle Konstitution der Patienten unberücksichtigt. Sarkopenie und Osteopenie können als Abbild des Allgemeinzustands betrachtet werden und wurden deshalb als präoperative Marker für das Überleben nach Tumorresektion untersucht. Unsere Kohorte bestand aus 76 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom, die innerhalb der letzten zehn Jahre eine Tumorresektion an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Zur Bestimmung von Osteo- und Sarkopenie wurde die Knochendichte auf Höhe L1 bestimmt und mittels 3D-Slicer die Muskelmasse auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers gemessen. Die ermittelte Muskelmasse wurde anschließend auf die Körpergröße des Patienten normiert, sodass sich L3SMI und L3PMI ergeben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS und unsere – auch nach Geschlechtern getrennte – Analyse legt nahe, dass sowohl Sarkopenie als auch Osteopenie als prognostische Marker für das postoperative Überleben nach Resektion genutzt werden können. Dabei ergab sich eine Gewichtung der Faktoren hinsichtlich der Geschlechter. Muskelmasse und -qualität scheinen wichtige prognostische Faktoren vorwiegend für Männer zu sein und die Knochendichte als prognostischer Faktor vorwiegend für Frauen. Zusätzlich wurde auch die Qualität der Muskulatur in Bezug auf das postoperative Überleben betrachtet. Die Analyse ergab, dass Patienten mit einer guten muskulären Zusammensetzung ein signifikant längeres Überleben aufweisen als Patienten mit einer schlechteren Muskelqualität. Sicherlich können aufgrund der relativ kleinen Kohortengröße die Ergebnisse unserer Analyse noch nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden, jedoch stimmen die Ergebnisse mit diversen Studien überein, die sich mit anderen Tumorentitäten (Magenkarzinom, CRC, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom) in Bezug auf Osteopenie und Sarkopenie beschäftigt haben. Prospektiv lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass gerade Patienten mit einem hohen Risikoprofil ein CCC zu entwickeln – beispielsweise mit PSC – durch Steigerung ihrer muskulären Ressourcen einen "präventiven" Effekt erzielen können. Auch kann dies Ansatzpunkt für peri- bzw postoperative Versorgung sein, da Mobilisation, Rehabilitation und Ernährung entscheidende Faktoren sowohl für die Resilienz als auch das Gesamtüberleben der resezierten Patienten darstellen.

Abstract

Cholangiocellular carcinoma (CCC) is the second most common liver tumour. The incidence is 3 / 100.000 people in Europe with an upward trend, so that this tumour entity is becoming increasingly important, especially in view of the poor prognosis associated with it. Surgical resection is the only possible cure, but only a few patients are eligible for surgery. On the one hand, because CCC is often only discovered at an advanced and therefore often inoperable stage, and on the other hand, because patients are already in a reduced general condition. This raises the question of which criteria can be used to estimate the postoperative survival of patients. In order to enable patients to survive as long as possible postoperatively, it would be interesting to have an individual risk profile, which could possibly be used to improve the initial conditions preoperatively.

Although the UICC classification can currently be used to make a rough survival prediction for patients, this does not take into account individual circumstances such as the patient's current constitution. Sarcopenia and osteopenia can be regarded as a reflection of the general condition and were therefore investigated as preoperative markers for survival after tumour resection of CCC. Our cohort consisted of 76 patients with cholangiocellular carcinoma who underwent tumour resection at the Department of General, Visceral and Paediatric Surgery at the University Hospital Düsseldorf within the last 10 years. To determine osteopenia and sarcopenia, bone density was determined at the L1 level and muscle mass was measured at the level of the third lumbar vertebra using a 3D slicer. The muscle mass determined was then normalised to the patient's height, resulting in L3SMI and L3PMI. The statistical analysis was performed using SPSS and our analysis - also separated by gender - suggests that both sarcopenia and osteopenia can be used as prognostic markers for postoperative survival after resection. The factors were weighted according to gender. Muscle mass and quality appear to be important prognostic factors predominantly for men and bone density as a prognostic factor predominantly for women. In addition, the quality of the musculature was also analyzed in relation to postoperative survival. The analysis showed that patients with a good muscular composition had a significantly longer survival than patients with poorer muscle quality. Due to the relatively small cohort size, the results of our analysis cannot yet be transferred to the overall population, but the results are consistent with various studies that have looked at other tumour entities (gastric carcinoma, CRC, ovarian carcinoma, bronchial carcinoma) in relation to osteopenia and sarcopenia. Prospectively, it can be deduced from these results that patients with a high-risk profile of developing CCC - for example with PSC - can achieve a "preventive" effect by increasing their muscular resources. This can also be a starting point for perioperative and postoperative care, as mobilisation, rehabilitation and nutrition are decisive factors for both the resilience and overall survival of resected patients.

Abkürzungsverzeichnis

25-OHD	25-Hydroxyvitamin D
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AP	Alkalische Phosphatase
ASM	appendicular skeletal muscle mass
BMI	Body-Mass-Index
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRC	kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dCCA	distal cholangiocarcinoma
dCCC	distale Gallengangskarzinome
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DXA	dual energy x-ray absorptiometry
EGF	epidermal growth factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EWGSOP	european working group on sarcopenia for older persons
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxylacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hounsfield Einheiten
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HMB	β -Hydroxy- β -methylbutyrat
HU	Hounsfield-Units
iCCA	intrahepatic cholangiocarcinoma
iCCC	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IL-6	Interleukin-6
ILGF	insulin like growth factor
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range

L3PMI.....	<i>Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers</i>
L3SMI.....	<i>Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers</i>
LCSGJ	<i>Liver Cancer Study Group of Japan</i>
LDH.....	<i>Laktatdehydrogenase</i>
Lig.	<i>Ligamentum</i>
M.	<i>Musculus</i>
MAPK.....	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCH.....	<i>mittlerer corpuskulärer Hämoglobingehalt</i>
MCV	<i>mittleres corpuskuläres Volumen</i>
MMA.....	<i>mean muscle attenuation</i>
MRCP	<i>Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie</i>
MSKCC	<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
NCCN.....	<i>National Cancer Center of Japan</i>
NO-Synthase	<i>Stickstoffmonoxid-Synthase</i>
OP	<i>Operation</i>
PACS	<i>Patienten-Archivierungs-und-Kommunikations-System</i>
pCCC	<i>perihiläres Cholangiokarzinom</i>
PCT	<i>Procalcitonin</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PSC.....	<i>primär sklerosierende Cholangitis</i>
PTCD	<i>perkutane transhepatische Cholangiodrainage</i>
PTT	<i>partielle Thromboplastinzeit</i>
RANKL	<i>receptor activator of NF-kb ligand</i>
ROI.....	<i>region of interest</i>
SD	<i>Standardabweichungen, Standardabweichung</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SIRT	<i>selektive interne Radiotherapie</i>
TACE	<i>transarterielle Chemoembolisation</i>
TIA	<i>Transitorische ischämische Attacke</i>
TNF- α	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
TSH.....	<i>Thyroidea-stimulierendes Hormon</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VEGFR.....	<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>
WHO	<i>world health organization</i>
ZNS.....	<i>Zentrales Nervensystem</i>

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	DAS CHOLANGIOZELLULÄRE KARZINOM	1
1.1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2	<i>Pathogenese</i>	2
1.1.3	<i>Risikofaktoren</i>	3
1.1.4	<i>Klassifikation und Staging</i>	8
1.1.5	<i>Pathologie</i>	15
1.1.6	<i>Diagnostik</i>	16
1.1.7	<i>Therapie</i>	20
1.2	SARKOPENIE	22
1.2.1	<i>Definition / Entwicklung der Definition</i>	22
1.2.2	<i>Epidemiologie</i>	23
1.2.3	<i>Diagnostik</i>	23
1.2.4	<i>Skelettmuskelindex & MMA</i>	24
1.2.5	<i>Verlauf und Folgen der Sarkopenie</i>	24
1.2.6	<i>Risikofaktoren / Ursachen</i>	25
1.2.7	<i>Histologie</i>	26
1.2.8	<i>Behandlung</i>	27
1.3	OSTEOPENIE	27
1.3.1	<i>Definition</i>	27
1.3.2	<i>Epidemiologie und klinische Relevanz</i>	28
1.3.3	<i>Risikofaktoren</i>	28
1.3.4	<i>Physiologie und Pathophysiologie</i>	29
1.3.5	<i>Diagnostik</i>	31
1.4	SARKOPENIE UND OSTEOPENIE	31
1.5	ZIELE DER ARBEIT	31
2	MATERIAL UND METHODEN	32
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV & STUDIENDESIGN	32
2.1.1	<i>Ein-/Ausschlusskriterien</i>	32
2.2	DATENERHEBUNG.....	33
2.3	DATENVERARBEITUNG	34
2.3.1	<i>Klassifizierung des Body-Mass-Index</i>	34
2.3.2	<i>Time to event</i>	34
2.3.3	<i>Altersgruppen</i>	34
2.3.4	<i>Postoperative Komplikationen</i>	34
2.3.5	<i>UICC-Klassifikation</i>	35
2.4	BILDGEBUNG & ANALYSE	36
2.4.1	<i>Auswahl des CT-Materials</i>	36
2.4.2	<i>Verwendete Programme</i>	36
2.4.3	<i>Ermittlung der Sarkopenie anhand von L3SMI und L3PMI</i>	36
2.4.4	<i>Ermittlung der Knochendichte</i>	39
2.5	STATISTISCHE METHODEN	39

3	ERGEBNISSE	40
3.1	BESCHREIBUNG DER KOHORTE	40
3.2	SARKOPENIE	42
3.2.1	<i>L3SMI & L3PMI</i>	42
3.2.2	<i>MMA</i>	59
3.3	OSTEOPENIE	62
3.3.1	<i>Knochendichte innerhalb der Kohorte</i>	62
3.3.2	<i>Knochendichte – Alter, Geschlecht</i>	62
3.3.3	<i>Knochendichte – Tumorstaging</i>	63
3.3.4	<i>Knochendichte – Calcium-Konzentration</i>	63
3.3.5	<i>Knochendichte – postoperatives Überleben</i>	64
3.3.6	<i>Knochendichte – Bedeutung als prognostischer Marker</i>	66
3.3.7	<i>Knochendichte- Korrelationen</i>	68
3.3.8	<i>Knochendichte – Geschlechtsspezifische Analyse</i>	69
3.4	KOMBINIERTER ANALYSEN	71
4	DISKUSSION	73
4.1	LIMITATIONEN	78
4.2	SCHLUSSFOLGERUNG	78
5	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	79
6	DANKSAGUNG	92

1 Einleitung

1.1 Das cholangiozelluläre Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein bösartiges Epithelkarzinom. Es kann an verschiedenen Stellen des Gallengangs entstehen und weist typische Charakteristika der Cholangiozytendifferenzierung auf [1] [2].

Innerhalb der Gallenwege können die Tumore von den intrahepatischen Gallengängen, den extrahepatischen Gallengängen oder der Gallenblase ausgehen [3]. Abhängig von der Lokalisation wird auch die Unterscheidung der cholangiozellulären Karzinome vorgenommen. Primär lassen sich Cholangiokarzinome der Gallenwege von Gallenblasenkarzinomen unterscheiden. Weiter werden Cholangiokarzinome noch in intrahepatische (iCCA) und extrahepatische (eCCA) Tumore unterteilt. Die extrahepatischen Karzinome lassen sich dann weiter in perihiläre Cholangiokarzinome – auch Klatskin-Tumore genannt – und distale Cholangiokarzinome (dCCA) unterteilen [4]. Die unterschiedliche Lokalisation des Tumors geht sowohl mit Ähnlichkeiten als auch Unterschieden zwischen und innerhalb der Tumore einher, die sich sowohl auf die Pathogenese als auch auf die Prognose der betroffenen Patienten auswirken können [5].

1.1.1 Epidemiologie

Das cholangiozelluläre Karzinom ist der zweithäufigste lebereigene Tumor mit einer Inzidenz von 3/100.000 in Westeuropa [6-8]. Dabei ist bei Männern eine etwa 1,5-fach höhere Inzidenz zu beobachten als bei Frauen [1, 9, 10] und es tritt selten bei Menschen unter 40 Jahren auf, denn das typische Erkrankungsalter ist die siebte Lebensdekade [2].

Die Inzidenz des CCC variiert sehr stark zwischen verschiedenen geographischen Regionen, was sich wahrscheinlich auf umweltbedingte und genetische Risikofaktoren zurückführen lässt. Sie ist in östlichen Teilen der Welt um ein Vielfaches höher als im Westen [2, 6], beispielsweise 113 pro 100.000 in Thailand im Vergleich zu 0,1 pro 100.000 in Australien [8]. Die Schwankungen der Inzidenzraten hängen insbesondere mit der unterschiedlichen Prävalenz der Risikofaktoren zusammen. In thailändischen Regionen beispielsweise steht sie im engen Zusammenhang mit dem Auftreten von Leberegelern wie *Opisthorchis viverrini*, der ein nachgewiesener Risikofaktor für die Entwicklung eines CCC ist [11-13]. In den nordöstlichen Provinzen Thailands macht das CCC daher 89% aller primären Leberkrebserkrankungen aus [12].

Diverse Studien haben in den letzten Jahrzehnten eine steigende Inzidenz intrahepatischer CCC (iCCC) und eine stabile oder ebenfalls leicht steigende Inzidenz des extrahepatischen CCC beschrieben [12] [14]. So ergab eine Studie aus Schottland zwischen 1968 und 1997 eine Verachtfachung der Inzidenz des iCCC [15]. In Italien wurde zwischen 1988

und 2005 sowohl für das extrahepatische als auch für das intrahepatische Cholangiokarzinom eine steigende Inzidenz von 3-6% jährlich beobachtet. Dabei war die Steigerungsrate bei Männern höher als bei Frauen und insgesamt für das intrahepatische CCC höher als für das extrahepatische CCC [16].

In England und Wales ist die Inzidenz zwischen 1971 und 2001 16-fach gestiegen[17].

Weitere Studien zeigten einen Anstieg der Inzidenzen (durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderungen) im Zeitraum von 1993 und 2012 in Lettland (20,1%) und China (11,1%) für das intrahepatische CCC und in Thailand (8,8%) und Kolumbien (8,5 %) für das extrahepatische Cholangiokarzinom [18].

Zusammengefasst war in der Mehrzahl der Länder die Inzidenz des iCCA höher als die des extrahepatischen CCC. Es gibt Vermutungen, dass dies an einer möglicherweise falschen Klassifikation der Klatskin-Tumoren lag. In der ersten Version der *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O) hatten Klatskin-Tumore keinen eindeutigen Morphologiecode [18]. Diese wurden ab der zweiten Version ICD-O-2 1990 zwar separat gelistet, jedoch wurden sie dem iCCC zugeordnet, was nicht dem heutigen Verständnis der Zuordnung entspricht. 2000 wurde die Kodierung der Klatskin-Tumore dann teilweise korrigiert, indem sie sowohl den intrahepatischen als auch den extrahepatischen CCC zugeordnet wurden [7, 18]. Diese Fehlklassifizierung kann zu einer Überschätzung der iCCC-Fälle und zu einer Unterschätzung der eCCC-Fälle geführt haben [19, 20].

1.1.2 Pathogenese

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein epithelialer Tumor, der von transformierten Cholangiozyten ausgeht [21]. Bei der Cholangiokarzinogenese spielen Entzündung und Cholestase eine entscheidende Rolle. Proinflammatorische Zytokine, wie beispielsweise Interleukin-6 (IL-6), aktivieren die Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase) wodurch es zu einem Überschuss an NO kommt. NO ist in hohen Konzentrationen schädlich für Zellen, da es mit Hyperoxid reagiert und reaktive Stickstoffspezies (Peroxinitrit) entstehen, welche wiederum oxidative DNA-Schäden induzieren und zu Hypotonie, Gefäßkollaps und Cholestase führen [22, 23].

In der Entstehung des Cholangiokarzinoms ist der Ras-MAPK-Signalweg einer der wichtigsten Signalwege und wurde bereits in mehreren Studien beschrieben. Durch diesen Signalweg entsteht eine veränderte Genexpression, was wiederum eine dauerhaft veränderte Aktivität der Zellen bewirkt [1]. Mithilfe von *next generation sequencing* konnten bei cholangiozellulären Karzinomen Mutationen in den Onkogenen (z.B. KRAS), Tumorsuppressoren (z.B. TP53 und SMAD4) und chromatinmodifizierenden Genen (z.B. ARID1A, BAP1 und PBM1) nachgewiesen werden [21, 24, 25]. Weiterhin wurden Mutationen in den IDH1- und IDH2-Genen gefunden, welches Schlüsselenzyme des Citratzyklus sind [24]. Die Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2 bewirkt eine Expansion der hepatischen Vorläuferzellen, was in genetischen Mausmodellen zur Entstehung von iCCC geführt hat [26]. Auch innerhalb der Subtypen des CCC scheint es Dominanzen der

Mutationen zu geben. So sind IDH1/2-Mutationen eher charakteristisch für das iCCC, während KRAS-Mutationen häufiger bei pCCC vorzufinden sind (22%-53% pCCC, 9% - 17% iCCC) [21]. Offenbar gibt es auch pathogenetische Unterschiede je nach Ätiologie des CCC. So ist das CCC in Assoziation mit Lebererregern häufig mit Mutationen von TP53 und SMAD4 verbunden, wohingegen BAP1- und IDH1/2-Mutationen häufiger in cholangizellulären Karzinomen ohne Assoziation mit Lebererregern vorkommen [25, 27].

Weiterhin konnte bei Patienten mit CCC eine Hochregulierung von EGFR, HER2 und MET festgestellt werden [28]. Sia et al. konnten die Aktivierung von Signalwegen bei cholangizellulären Karzinomen nachweisen, die die Proliferation (EGF, RAS, MET), Angiogenese (VEGFR) und Entzündung (IL-6) fördern.

Eine gestörte Aktivität dieser Rezeptortyrosinkinasen führt zu konstitutiver Aktivierung nachgeschalteter Signalkaskaden, was wiederum zu einer Dysregulation des Zellzyklus und der Proliferation und Apoptose führt [21].

1.1.3 Risikofaktoren

Es gibt mehrere bekannte Risikofaktoren, die die Entstehung eines CCC begünstigen. Darunter fallen parasitäre Infektionen, die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Gallengangszysten, Hepatholithiasis und verschiedene Toxine. Weitere potenzielle Risikofaktoren sind entzündliche Darmerkrankungen, Hepatitis C, Hepatitis B, Leberzirrhose, Diabetes, Fettleibigkeit, Alkoholkonsum, Tabakkonsum und genetische Polymorphismen [6] (Abb.1). Alle Risikofaktoren haben als mutmaßlichen Pathomechanismus eine chronische Entzündung der Gallenwege gemein, die im Verlauf die dysplastische Transformation der Zellen begünstigt [5]. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass oft mehrere Risikofaktoren an der Cholangiokarzinogenese beteiligt sind. Einige von ihnen kommen zwar nur selten vor, aber gehen mit einem hohen Risiko für die CCC-Entwicklung einher, andere kommen deutlich häufiger vor, aber haben dafür ein geringeres Risiko für die CCC-Entstehung. Desweiteren scheinen einige Risikofaktoren spezifisch für das intra- bzw. extrahepatische CCC zu sein, während andere generelle Risikofaktoren für alle Subtypen des CCC zu sein scheinen [2]. Diese Beobachtung wird durch die bereits beschriebenen großen geographischen Unterschiede der Inzidenz der extra- und intrahepatischen Cholangiokarzinome bestätigt, die auf eine räumlich-zeitliche Trennung der zugrundeliegenden ätiologischen Faktoren hindeuten [13].

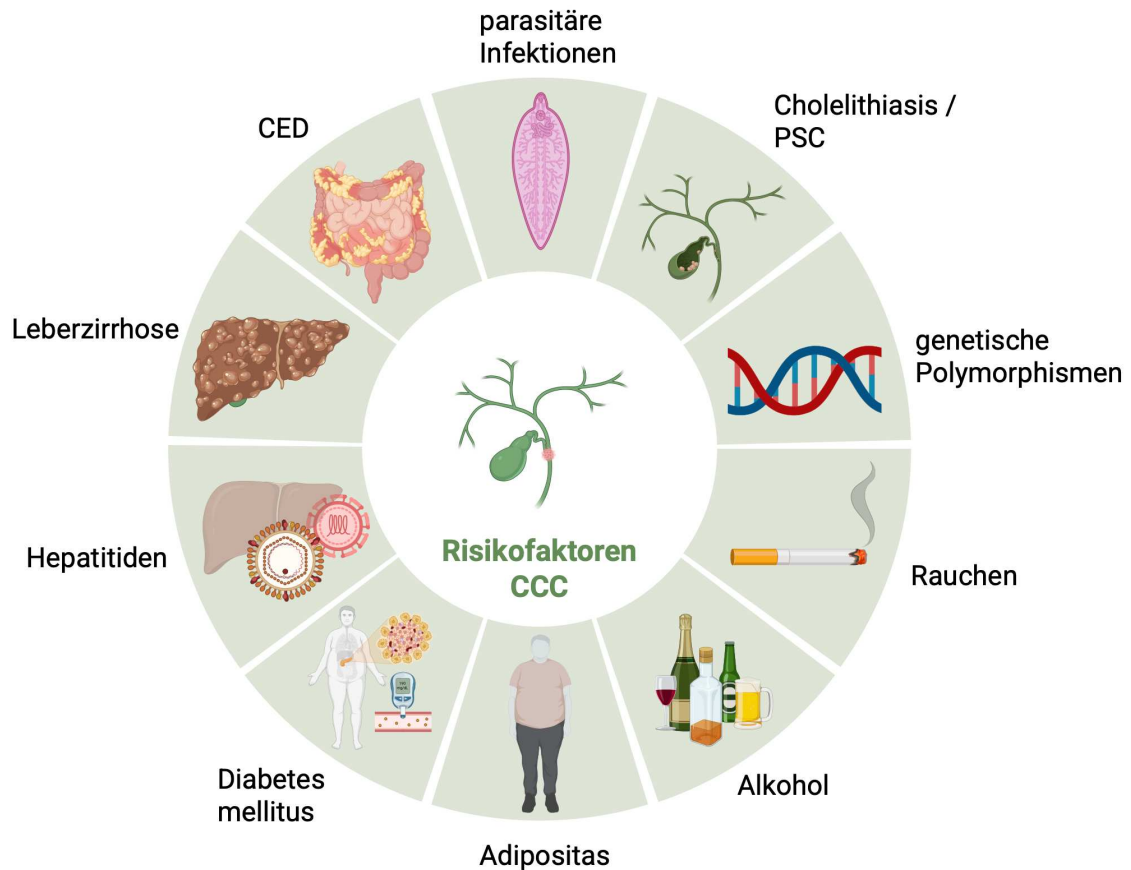


Abb. 1: Risikofaktoren des CCC

CCC: cholangiozelluläres Karzinom; PSC: primär sklerosierende Cholangitis; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Erstellt mit biorender.com

1.1.3.1 Leberegel

Parasitäre Infektionen mit den Leberegeln *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* - abgeflachten Würmern, die besonders in Südostasien vorkommen - werden mit der CCC-Entstehung in Verbindung gebracht. Analysen von Shin et al. aus Korea konnten einen Zusammenhang zwischen dem parasitären Befall mit *C. sinensis* und dem Vorliegen eines CCC zeigen (OR 2,7; 95% CI 1,1-6,3) und (OR 4,7; 95%, CI 2,2-9,8) [29, 30]. Sie besiedeln die Gallengänge und teilweise auch Gallenblase und Pankreas von Säugetieren. Der Egel nutzt Süßwasserschnecken und karpfenartige Fische als Zwischenwirte, die Infektion des Menschen erfolgt dann durch den Verzehr von rohem bzw. unzureichend gekochtem Süßwasserfisch [31]. Die Egel besiedeln die Gallengänge, was in der Folge zu einer chronischen Entzündung führt und den Zellumsatz erhöht, weshalb beide Arten der Leberegel als krebserregend gelten [30, 32, 33].

1.1.3.2 Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene chronische cholestatische Lebererkrankung, die durch eine entzündliche Zerstörung der intrahepatischen und/oder extrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet ist. Sie führt zu Gallenstau, Fibrose und letztlich Leberzirrhose; häufig ist eine Lebertransplantation erforderlich, da keine kausale Therapie der Erkrankung vorhanden ist [34]. Die Krankheit tritt bei etwa einem von 100.000 Menschen pro Jahr auf, meistens im Erwachsenenalter und betrifft Männer deutlich häufiger als Frauen [35]. Patienten mit PSC haben ein 400-fach höheres Risiko an einem CCC zu erkranken im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei Patienten mit PSC liegt die Inzidenz des CCC zwischen 6% und 36% [6]. Auffallend ist auch, dass bei Patienten, die an einer PSC erkrankt sind, das CCC in der Regel deutlich früher, oft bereits im vierten Lebensjahrzehnt diagnostiziert wird [6, 36].

Der kausale Zusammenhang zwischen PSC und CCC besteht wahrscheinlich in einer chronischen Entzündung, der Proliferation des Gallenepithels, der Produktion von endogenen Gallenmutagenen und einer Gallenstauung [6, 37]. Dabei scheint das Risiko für ein Cholangiokarzinom nicht von der Dauer der PSC-Erkrankung abhängig zu sein [38].

Dies ergab auch eine retrospektiven Kohortenstudie von Burak *et al.*, die aufzeigen konnte, dass 6,8% aller Patienten mit PSC im medianen Beobachtungszeitraum von 11,5 Jahren ein CCC entwickelten. Die mediane Zeit von der Diagnose der PSC bis zur Diagnose des CCC betrug dabei nur 4,1 Jahre. Es konnte hierbei kein Zusammenhang zwischen der Dauer der PSC-Erkrankung und dem CCC-Risiko festgestellt werden [39].

Ähnliche Ergebnisse wies auch eine retrospektive Kohortenstudie von Classen *et al.* auf, die 211 Patienten mit PSC 9 Jahre lang beobachtete. 9% der Patienten entwickelten ein CCC. Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der PSC und dem CCC-Risiko festgestellt werden, wobei fast alle CCC-Fälle innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung auftraten [40].

1.1.3.3 Hepatholithiasis, Cholelithiasis und Choledocholithiasis

Hepatholithiasis bezeichnet das Vorhandensein von Konkrementen in den intrahepatischen Gallengängen. Diese Erkrankung tritt vor allem in Südostasien auf (Inzidenzen bis zu 25%) und gilt dort als etablierter Risikofaktor für das CCC, da 2-10% der Patienten mit Hepatholithiasis ein CCC entwickeln. Im Westen tritt die Hepatholithiasis eher selten (Inzidenzen von 0,6-1,3%) auf [6, 11, 21].

Es wird angenommen, dass eine anhaltende Reizung und Entzündung des Gallenepithels durch die Steine, Gallenstau und bakterielle Infektionen eine Prädisposition für die Tumorentstehung darstellt [41]. Darüber hinaus wurde bei bis zu 30% der Patienten mit Hepatholithiasis ein gleichzeitiger Befall mit Parasiten wie *C. sinensis* und *Ascaris lumbricoides* nachgewiesen, welche das Entzündungsgeschehen weiter verstärken [42].

Cholelithiasis und Choledocholithiasis stehen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines extrahepatischen CCC in Zusammenhang. Das Risiko scheint mit der Größe

der Gallensteine, der Verkalkung des Epithels und der Krankheitsdauer zu steigen [2]. Dies bestätigt auch eine Analyse auf Grundlage des SEER-Registers, die insbesondere für das eCCC einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des CCC und einer Cholelithiasis/Choledocholithiasis belegte [43].

1.1.3.4 Angeborene Gallengangsmalformationen

Gallengangszysten sind seltene angeborene Erkrankungen, die durch eine zystische Erweiterung der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet sind. Man geht davon aus, dass der Erkrankung eine Anomalie der biliopankreatischen Verbindung zugrunde liegt, bei der die Pankreasdrüsen- und Gallengänge außerhalb des Duodenums zusammentreffen. Dadurch kommt es zu einem Reflux von Pankreasenzymen in das Gallensystem. Gallengangszysten gehen mit Gallenstauung und Lithiasis einher und das gesamte biliäre Epithel gilt durch die permanente Irritation als gefährdet für eine maligne Transformation [44]. Häufig wird diese Erkrankung bereits in jungen Jahren diagnostiziert; da sie aber auch asymptomatisch verlaufen kann, wird die Diagnose auch oft erst im fortgeschrittenen Alter gestellt [45].

Die Häufigkeit von Gallengangszysten ist bei Frauen in asiatischen Ländern - insbesondere in China und Japan - hoch, während sie in der westlichen Bevölkerung eher gering ist [46]. Gallengangszysten werden je nach Lage, Ausdehnung und Form der zystischen Anomalie in Stadium I – V nach Todani et al. klassifiziert [47], wobei der Typ-V dem Morbus Caroli entspricht [48]. Es ist bekannt, dass 10-30% der Patienten mit Gallengangszysten ein Cholangiokarzinom entwickeln [49, 50].

Der Morbus Caroli ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine zystische Erweiterung der segmentalen, intrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet ist und in die Klassifikation der Gallengangszysten vom Typ V nach Todani aufgenommen wurde. Die damit verbundene Gallenstauung und chronische Inflammation werden als Ursachen für das erhöhte Krebsrisiko bei diesen Patienten genannt [51]. Die Bedeutung von Morbus Caroli in Bezug auf die Entwicklung eines CCC zeigt auch eine multizentrische Studie aus Deutschland, in der die Prävalenz für ein CCC bei Patienten mit Morbus Caroli bei 7,1% lag [52].

1.1.3.5 Chronische Virushepatitiden und Leberzirrhose

Hepatitis B, Hepatitis C und Leberzirrhose werden als Risikofaktoren für das CCC beschrieben [53-55]. Ergebnisse verschiedener Studien ergeben dabei eine stärkere Assoziation mit dem intrahepatischen CCC [56]. Der Zusammenhang zwischen Hepatitisviren und der Inzidenz des CCC ist zwischen asiatischen und westlichen Ländern unterschiedlich. Während das iCCC in westlichen Ländern stärker mit HCV assoziiert war, wurde es in asiatischen Ländern stärker mit HBV in Verbindung gebracht, wo diese Infektion endemisch ist [57-59]. Das erhöhte Risiko für CCC bei HBV- und HCV-Patienten ist

wahrscheinlich nicht nur im Vorhandensein der Zirrhose begründet, sondern viel mehr auch in einer direkten karzinogenen Wirkung dieser Viren auf die Zielzellen. Außerdem löst eine chronische Entzündung der Leber infolge einer Virusinfektion eine Zellproliferation aus, wodurch das Risiko einer malignen Entartung erhöht wird [60].

1.1.3.6 Weitere Risikofaktoren

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Als chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden Erkrankungen bezeichnet, bei denen es zu schubweise auftretenden, rezidivierenden Entzündungen der Schleimhäute im Gastrointestinaltrakt kommt. Die häufigsten CED sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden auch als Risikofaktor für die Entstehung eines CCC diskutiert. Eine durchgeführte Meta-Analyse von Huai et al. beschreibt ein 2,63-fach erhöhtes CCC-Risiko (OR=2,63 CI 95%: 1,47-4,72) bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Dabei wurde eine stärkere Assoziation für Colitis ulcerosa als für Morbus Crohn berichtet [61]. Zudem steigt die Inzidenz bei zusätzlich vorliegender PSC – einem bereits zuvor genannten eigenständigen Risikofaktor für die CCC-Entwicklung. Ätiologisch wird dabei eine Dysbiose des Mikrobioms diskutiert [2, 62].

Adipositas und Diabetes

Adipositas stellt einen weiteren Risikofaktor für die CCC-Entstehung dar. In diversen Studien konnte Adipositas mit der Entstehung eines Cholangiokarzinoms in Verbindung gebracht werden [63-65]. Das bei Adipositas im Übermaß vorhandene Fettgewebe stellt ein aktives Organ dar, welches neben den Adipozyten auch diverse andere Zelltypen enthält. Aus dem Fettgewebe werden Moleküle in den Kreislauf gesendet, welche Einfluss auf den Stoffwechsel nehmen [66]. Einige Moleküle wurden bereits vielfach untersucht – gerade in Bezug auf deren Rolle im Rahmen der Tumorentstehung. So wird unter anderem angenommen, dass Leptin – ausgeschüttet vom Fettgewebe und bei Adipositas vermehrt vorhanden – als Risikofaktor für Cholangiokarzinome wirkt [67]. Ein weiteres Molekül, welches mit der Tumorentstehung in Verbindung gebracht wird, ist Adiponektin. Adiponektin ist bei Menschen mit Adipositas verringert und einige Studien postulieren, dass Adiponektin antikarzinogene Wirkungen hat [68, 69]. Zudem werden aus dem Fettgewebe proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Entscheidende Zytokine hierbei sind IL-6 und TNF- α , bei denen nachgewiesen wurde, dass sie eine Rolle in der Tumorgenese des Cholangiokarzinoms spielen [70].

Auch Diabetes Mellitus zählt als Risikofaktor für die Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms [71, 72]. Beispielsweise zeigte eine Meta-Analyse von Jing et al. einen positiven Zusammenhang zwischen Diabetes Typ II und sowohl intra- als auch extrahepatischem CCC [73]. Diese Ergebnisse bestätigte auch eine weitere große Meta-Analyse, die 20 Studien auswertete; Li et al. beschrieben das relative Risiko an einem CCC zu

erkranken mit einem relativen Risiko von 1,7 von Personen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus [74].

Alkohol und weitere Noxen

Eine Meta-Analyse, die 11 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen hat, ergab, dass starker Alkoholkonsum und Tabakkonsum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines iCCC einhergeht [57].

Alkohol kann zur Karzinogenese beitragen, indem CYP2E1 induziert, welches Ethanol in Acetaldehyd umwandelt, wodurch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, die Lipidperoxidation und DNA-Schäden zunehmen. Außerdem kann Ethanol Enzyme induzieren, wie beispielsweise Cytochrom P450, welche Prokarzinogene in Karzinogene umwandeln [75]. Zudem wird bei Menschen mit chronisch erhöhtem Alkoholkonsum eine Erniedrigung an Vitaminen und Spurenelementen festgestellt, welche antioxidative Wirkung haben, wie beispielsweise Vitamin C, Zink oder Selen. Dies resultiert in einer möglichen Einschränkung der DNA-Methylierung, welche wiederum eine Risikoerhöhung für maligne Erkrankungen darstellt [76].

Ein weiterer Risikofaktor ist Thorotrast - ein früher verwendetes und mittlerweile verbotenes Kontrastmittel, welches laut einer japanischen Studie das Risiko für ein CCC um das 300-fache erhöhte [77].

1.1.4 Klassifikation und Staging

1.1.4.1 Makroskopisch anatomische Klassifikation

Die Klassifikation der cholangiozellulären Karzinome beruht auf der Anatomie der Gallenwege, aufgrund deren anatomischer Lage das CCC in intrahepatisch, perihilär und distal eingeteilt wird [5, 78, 79]. Intrahepatische Gallengangskarzinome (iCCC) werden in der Peripherie der Gallengänge zweiter Ordnung lokalisiert, somit proximal der Ductus hepaticus dexter oder sinister [14]. Das perihiläre CCC betrifft den Ductus hepaticus dexter, sinister oder communis [14] und ist auch als Klatskin-Tumor bekannt [80].

Das distale Gallengangskarzinome (dCCC) betrifft den Ductus choledochus. Das perihiläre und distale Gallengangskarzinom können auch als extrahepatische CCC zusammengefasst werden [21]. Am häufigsten ist das pCCC mit circa 50-60%, gefolgt vom dCCC mit 30-40% und dem iCCC mit 10-20% [1, 5] (siehe Abb.2).

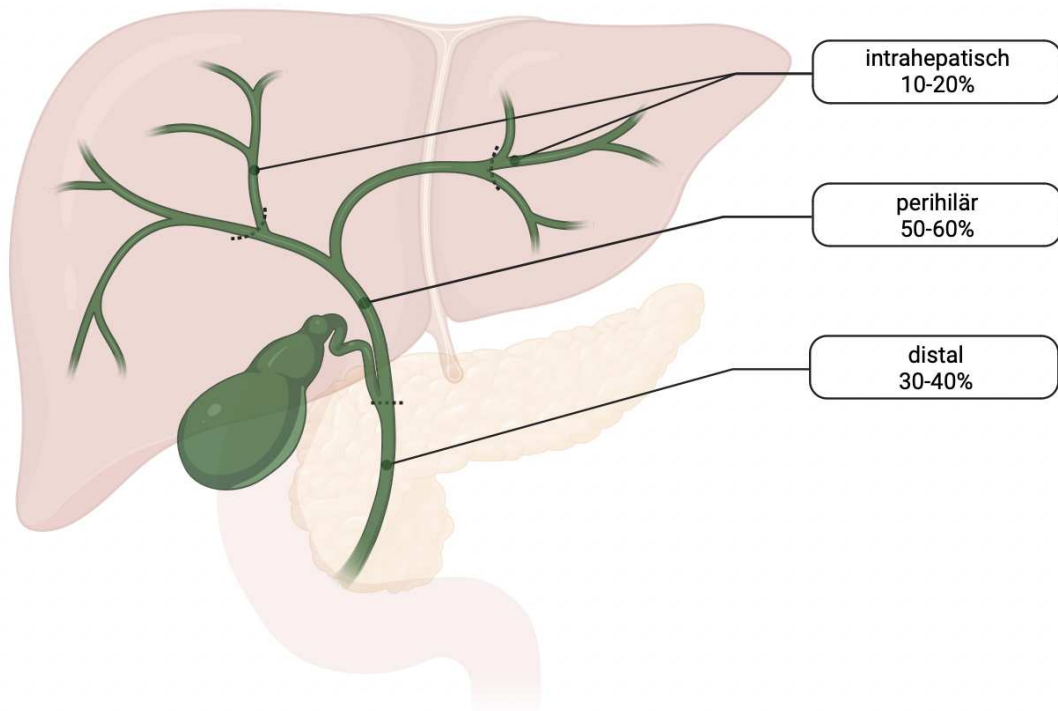


Abb. 2: Einteilung des cholangiozellulären Karzinoms anhand der Lokalisation
Erstellt mit biorender.com

1.1.4.2 Staging

Der Sinn von Staging-Systemen besteht darin, einen optimalen systematischen Ansatz für die Prognose, Therapie und das voraussichtliche Outcome zu haben [21].

Staging-Systeme berücksichtigen die Lokalisation des CCC und werden somit auch wieder in intrahepatisch, distal und perihilär unterteilt [81].

1.1.4.2.1 TNM / UICC

Das sowohl für iCCC, pCCC als auch dCCC am meisten verwendete Staging-System ist das des *American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC) auf Basis der TNM-Klassifikation [21].

Die UICC ist eine internationale Organisation, deren Ziel die Bekämpfung von bösartigen Krebserkrankungen ist. Dabei steht die Förderung der Erforschung, Prävention und Behandlung im Vordergrund [82]. Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation hat die UICC eine Einteilung klinischer Tumorstadien vorgenommen, die als Standard für die Vorhersage der Prognose und Ausrichtung von Behandlungsentscheidungen gelten. Aktuell ist die achte Auflage des AJCC/UICC-Staging-Systems erschienen [83].

Bedeutend ist, dass seit der siebten Auflage des AJCC/UICC-Staging-Systems erstmals pCCC und dCCC separat aufgeführt wurden [21, 84].

Die TNM-Klassifikation ist ein Akronym aus Tumor, Nodus und Metastasen. Diese Klassifikation wurde von P. Denoix in den Jahren 1943-1952 für diverse Tumorentitäten entwickelt und richtet sich in erster Linie nach der anatomischen Ausbreitung des jeweiligen Tumors. T beschreibt dabei die Ausbreitung des Primärtumors, N das Fehlen/Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen und M das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen [85].

Die TNM-Klassifikation erfolgt je nach Tumorlokalisation:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge, modifiziert nach [85]

Klassifikation		Tumoreigenschaften
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ (intraduktales Tumor)
	T1a	Solitärer Tumor $\leq 5\text{cm}$ in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
	T1b	Solitärer Tumor $> 5\text{cm}$ in größter Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
	T2	Solitärer Tumor mit intrahepatischer Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit oder ohne Gefäßinvasion
	T3	Tumor(en) mit Perforation des viszerale Peritoneums
	T4	Tumor mit direkter Invasion extrahepatischer Strukturen
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Anmerkung: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation - Karzinome der Gallenblase und des Ductus cysticus, modifiziert nach [85]

Klassifikation		Tumoreigenschaften
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1a	Tumor infiltriert Schleimhaut
	T1b	Tumor infiltriert muskuläre Wandschicht
	T2a	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der peritonealen Seite, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa
	T2b	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe auf der Leberseite, aber keine Ausbreitung in die Leber
	T3	Tumor perforiert Serosa (viszerale Peritoneum) und/oder infiltriert direkt die Leber und/oder ein(e) Nachbarorgan/-struktur, z.B.

		Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge
	T4	Tumor infiltriert Stamm der V. portae oder A. hepatica oder infiltriert 2 oder mehr Nachbarorgane/-strukturen.
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Anmerkung: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von sechs oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation - Karzinome der perihilären Gallengänge, modifiziert nach [85]

Klassifikation		Tumoreigenschaften
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht.
	T2a	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs in das benachbarte Weichgewebe
	T2b	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
	T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
	T4	Tumor infiltriert 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
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Anmerkung: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 15 oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation - Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge, modifiziert nach [85]

Klassifikation		Tumoreigenschaften
T		Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumor infiltriert die Wand des Gallengangs ≤ 5 mm
	T2a	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
N		Regionäre Lymphknoten
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
	N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M		Fernmetastasen
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Anmerkung: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Sicherung erfolgt üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

Basierend auf der TNM-Klassifikation ergibt sich die klinische Einteilung nach UICC, die international angewandt wird und auf deren Basis Therapieentscheidungen getroffen werden.

Tabelle 5: klinische Einteilung nach UICC - Karzinome der intrahepatischen Gallengänge, modifiziert nach [86]

Stadium	T	N	M
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

Tabelle 6: klinische Einteilung nach UICC - Karzinome der Gallenblase und Ductus cysticus, modifiziert nach [86]

Stadium	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4	N0, N1	M0
IVb	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 7: klinische Einteilung nach UICC - Karzinome der perihilären Gallengänge, modifiziert nach [86]

Stadium	T	N	M
I	T1a	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N1	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
Iva	Jedes T	N2	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 8: klinische Einteilung nach UICC - Karzinome der distalen extrahepatischen Gallengänge, modifiziert nach [86]

Stadium	T	N	M
Ia	Z1	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

1.1.4.2.2 Weitere Staging-Systeme

Weitere Staging-Systeme für das intrahepatische Cholangiokarzinom sind das Staging-System der *Liver Cancer Study Group of Japan* (LCSGJ) [87] und das Staging-System des *National Cancer Center of Japan* (NCCN).

Das LCSGJ-Staging-System klassifiziert intrahepatische CCC unter Verwendung einer Tumorgrenzgröße von 2cm, der Anzahl der Tumore und dem Vorhandensein von vaskulären/serösen Infiltration zur Bestimmung der Tumorklassifikation (T) [88].

Bei dem perihilären Cholangiokarzinom kann auch das *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) Staging-System verwendet werden.

Im weiteren Sinne kann noch die Bismuth-Corlette-Klassifikation genutzt werden, die jedoch eigentlich kein Staging-System ist, sondern entwickelt wurde, um chirurgisches Vorgehen beim perihilären CCC zu planen [21, 89]. Bei der Bismuth-Corlette-Klassifikation spielt vor allem die Längsausbreitung des Tumors eine Rolle [80] (Abb. 3 und Tabelle 9).

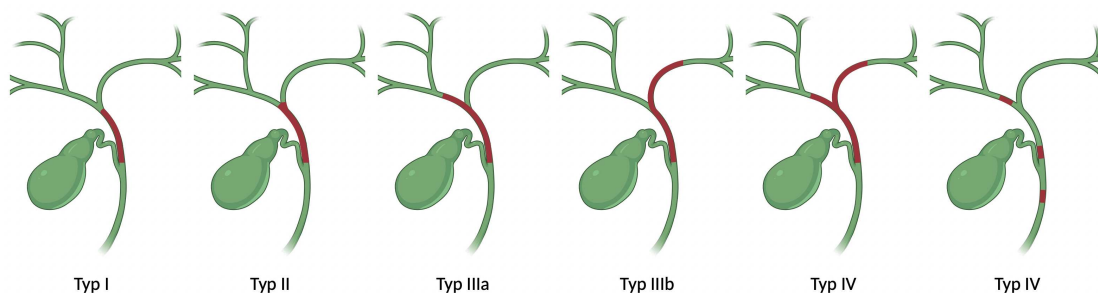


Abb. 3: Einteilung nach Bismuth-Corlette

Einteilung der perihilären CCC / Klatskintumore, CCC: cholangiozelluläres Karzinom. Erstellt mit biorender.com

Tabelle 9: perihiläre / Klatskintumore - Einteilung nach Bismuth-Corlette, modifiziert nach [80, 86]

Typ	Beschreibung
I	Tumor betrifft den Ductus hepaticus communis, jedoch nicht die Hepaticusgabel
II	Tumor befällt zusätzlich die Hepaticusgabel
IIIa	Tumor befällt Hepaticusgabel sowie den rechten Hauptast
IIIb	Tumor befällt Hepaticusgabel sowie den linken Hauptast
IV	Tumor befällt beidseits die Segmentabhängige oder multifokales Wachstum

1.1.5 Pathologie

Bei nahezu allen Cholangiokarzinomen handelt es sich um Adenokarzinome, deren Differenzierung mäßig bis schlecht ist. Vorwiegend liegen schlecht differenzierte Adenokarzinome vor, während die anderen histologischen Varianten deutlich seltener sind [1, 21].

1.1.5.1 Pathologie des intrahepatischen CCC

Das intrahepatische Cholangiokarzinom kann aus jedem Abschnitt des intrahepatischen Gallengangsystems entstehen und ist meist ein Adenokarzinom mit variablen morphologischen Aspekten wie röhrenförmigen (tubuläre) Strukturen, Azinusbildung und mikropapillärer Architektur (konventionelle iCCC) [78]. Sowohl in den segmentalen Gallgängen, die mit muzinproduzierenden zylindrischen Zellen ausgekleidet sind, als auch in den Ductuli, die mit quaderförmigen Cholangiozyten ohne Muzinproduktion ausgekleidet sind [79]. Auf Grundlage des Erscheinungsbildes des Tumors lässt sich das iCCC in drei verschiedene Wachstumsmuster einteilen: massebildend, periduktal infiltrierend und intraduktal wachsend [90] (Abb. 4b)). Dabei stellt die massebildende Wachstumsart, die durch Vorhandensein von Tumormasse in der Leber gekennzeichnet ist, die häufigste Form dar (etwa 65%) [79, 87, 91] und es wird angenommen, dass iCCC vom massebildenden Typ eher in kleinen intrahepatischen Gallengängen entstehen [5, 92]. Der massebildende Wachstumstyp neigt dazu über das Pfortadersystem in das Leberparenchym einzudringen und infiltriert im fortgeschrittenen Stadium die Lymphgefäße [93, 94]. Zudem führt dieser Typ zu einer fortschreitenden Wandverdickung und daraus resultieren Strikturen der betroffenen Gallengänge [92]. Kennzeichnend für massebildende Cholangiokarzinome sind zentrale Nekrosen oder Vernarbungen [94].

Der periduktal infiltrierende Wachstumstyp macht mit etwa 6% nur einen geringen Anteil aller iCCC-Fälle aus. Noch seltener ist der intraduktal wachsende Typ mit 4%, der sich als papillärer oder polypoider Tumor zeigt und in Richtung des Gallenganglumens wächst [5, 92]. Ein gemischtes Muster kommt in 25% der iCCC Fälle vor und kombiniert meist massebildende und periduktal infiltrierende Wachstumstypen [91].

Konventionelle iCCC können je nach Höhe bzw. Größe der betroffenen Gallengänge noch weiter in zwei histologische Subtypen – *small duct* und *large duct* - unterteilt werden [95, 96]: iCCC vom *small duct type* entstehen eher in der Peripherie der Leber in kleinen intrahepatischen Gallengängen und Vorläuferzellen und zeigen sich als tubuläre oder azinäre Adenokarzinome mit Invasion des Leberparenchyms. Diese Tumore weisen keine oder nur eine geringe Muzinproduktion auf [94-97]. Bei diesem Subtyp liegt vorwiegend ein massebildendes Wachstum vor [94].

Intrahepatische CCC vom *large bile duct type* entstehen dahingegen aus großen intrahepatischen Gallengängen oder aus Gallenkapillaren umgebenen Drüsen [78].

Sie bestehen aus muzinproduzierenden säulenförmigen Tumorzellen. Der Tumor breitet sich entlang des betroffenen Gallengangs aus, wobei es zu einer Invasion der Gallengangswand und des Leberparenchyms kommt [96].

Bei diesem Tumor-Subtyp liegt eher ein periduktal infiltrierende Wachstumstyp vor [94].

1.1.5.2 Pathologie der extrahepatischen CCC

Histopathologisch handelt es sich bei den meisten extrahepatischen CCC um mäßig bis gut differenzierte Adenokarzinome mit Muzinproduktion und reichlich fibrösem Stroma [78, 79]. Das perihiläre und distale Cholangiokarzinom weisen makroskopisch ähnliche Wachstumsmerkmale auf [94]. Intraduktales Wachstum wird beim pCCC in einen nodulären und einen sklerosierenden Subtyp weiter differenziert [94, 98]. Die sklerosierenden Tumore machen etwa 70% aller pCCC aus und neigen dazu, in das periduktales Nerven-/Neuralgewebe und die Gefäße einzudringen, wodurch es zu einer ausgeprägten Fibrose und Entzündung des periduktalen Gewebes kommt [98]. Der noduläre Subtyp ist durch unregelmäßige Tumorknötchen gekennzeichnet, die in das Ganglumen hineinragen. Es kann auch eine Kombination aus beiden Subtypen vorliegen [99].

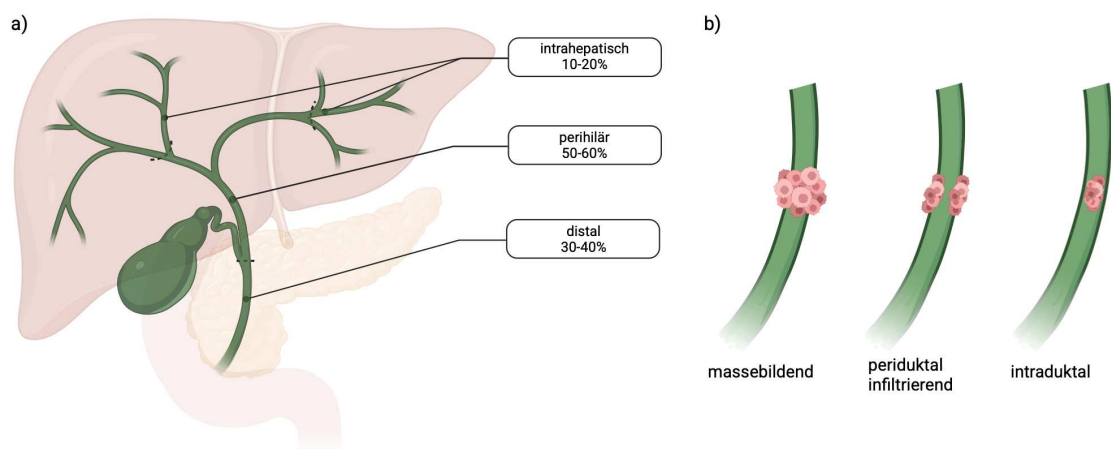


Abb. 4: Klassifikation und Wachstumstypen des CCC

a: Einteilung der CCC nach Häufigkeit und Lokalisation, b: Einteilung der CCC nach Wachstumsmuster, CCC: cholangiozelluläres Karzinom

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose des CCC ist schwierig zu stellen, da es klinisch oft unauffällig ist und spät symptomatisch wird. Das klinische Erscheinungsbild ist oft von der Lokalisation des Tumors abhängig [11, 79]. Extrahepatische Cholangiokarzinome verursachen in der Regel Symptome einer Gallengangsobstruktion wie Ikterus, Juckreiz, acholische Stühle und dunkel verfärbten Urin. Kommt es zu Bauchschmerzen und Gewichtsverlust ist dies meist Ausdruck eines fortgeschrittenen und damit meist nicht mehr operablen Tumorbefalls [100]. ICC sind im Gegensatz dazu länger asymptomatisch und werden oft nur zufällig bei bildgebenden Untersuchungen oder bei der Diagnostik von auffälligen Leberwerten entdeckt [11, 101, 102]. Oft manifestiert sich das iCCC lediglich in unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Kachexie, Unwohlsein, Müdigkeit und Nachtschweiß [79]. Die Diagnostik des CCC stellt aufgrund seiner anatomischen Lage und der oft erst spät auftretenden Symptome eine Herausforderung dar. Bei einer Verdachtsdiagnose sollte ein multidisziplinärer Ansatz bestehend aus klinischen, labortechnischen, endoskopischen sowie radiologischen Verfahren gewählt werden [8, 79]. Vor allem bildgebende

Diagnostik wie Ultraschall, CT und MRT spielen bei der Diagnostik des CCC eine große Rolle [103] (Abb. 5).

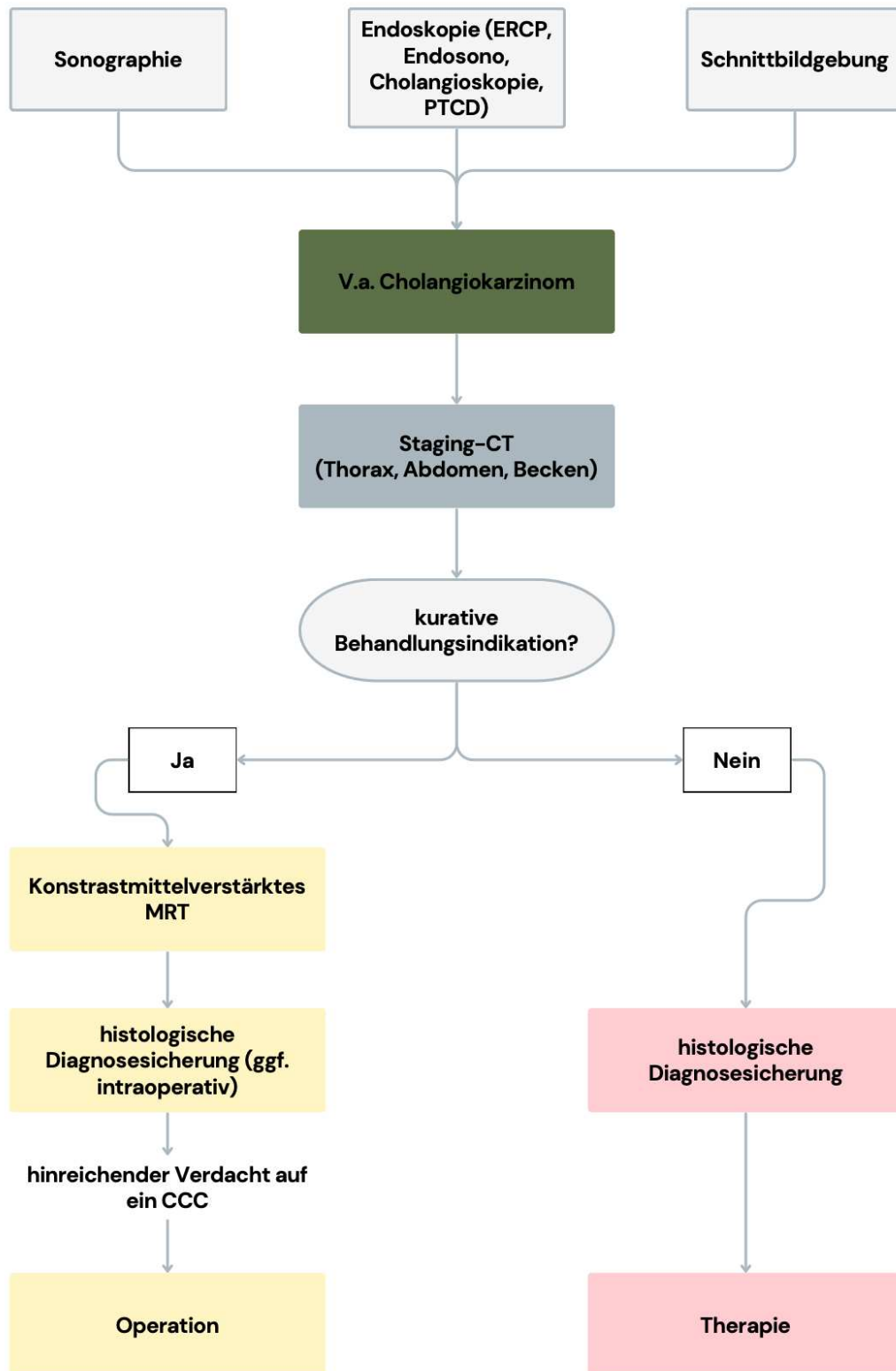


Abb. 5: Diagnosealgorithmus bei Patienten mit Verdacht auf ein Cholangiokarzinom, modifiziert nach [104]

CCC: cholangiozelluläres Karzinom, CT: Computer-Tomographie, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, MRT: Magnetresonanztomographie, PTCD: perkutane transhepatische Cholangiodrainage

1.1.6.1 Sonographie

Der transabdominale Ultraschall ist eine unkomplizierte und leicht zugängliche Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf ein Cholangiokarzinom. Es kann das Vorhandensein, das Ausmaß und die Lage einer möglichen Gallengangsobstruktion und intrahepatische Raumforderungen dargestellt werden. Außerdem können differentialdiagnostisch andere Ursachen wie z.B. Choledocholithiasis oder das Mirizzi-Syndrom, bei dem ein Stein im Gallenblasenhals oder im Ductus cysticus den Ductus hepaticus communis verlegt, ausgeschlossen werden [11, 105].

Intrahepatische CCC können sich hinter dilatierten intrahepatischen Gallengängen proximal einer intrahepatischen Raumforderung verbergen. Der Verdacht auf ein perihiläres Cholangiokarzinom dagegen besteht bei der Erweiterung intrahepatischer Gallengänge und einer abrupten Verengung oder optischen Abtrennung an der Bifurkation der extrahepatischen Gallengänge. Dilatierte intra- und extrahepatische Gallengänge weisen auf ein extrahepatisches CCC hin [11].

Die regelmäßige Sonographie-Kontrolle bei Patienten mit einer Leberzirrhose, deren Risiko ein HCC zu entwickeln deutlich erhöht ist, ermöglicht teilweise auch die Diagnose eines iCCC in einem noch asymptomatischen und frühen Stadium [14].

1.1.6.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) gilt als Standardbildgebungsverfahren für die präoperative Ausbreitungs-Beurteilung des CCC, da sie sowohl eine umfassende Beurteilung des Primärtumors und seine Beziehung zu benachbarten Strukturen als auch seine mögliche thorakalen und abdominellen Ausbreitung ermöglicht [103]. Bis zu 81% der intrahepatischen CCC sind durch eine zunehmende Kontrastmittelanreicherung von der arteriellen zur venösen Phase und insbesondere in der spät-venösen Phase gekennzeichnet [102]. Bei der Diagnostik des CCC ist besonders die Abgrenzung zum HCC von enormer Bedeutung. Das HCC kennzeichnet sich im Kontrastmittel-CT im Gegensatz zum CCC durch eine schnelle Anreicherung in der arteriellen Phase und ein schnelles Auswaschen in der venösen Phase [102].

1.1.6.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist für die Diagnostik und Stadieneinteilung ähnlich geeignet wie die CT, verfügt jedoch zusätzlich über spezielle Sequenzen wie z.B. die Diffusionswichtung oder die Option der Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP). Durch diese zusätzlichen Sequenzen oder Verfahren ist zum Teil eine genauere Lokisationsdiagnostik des Primarius möglich. Dies ist besonders entscheidend bei der Beurteilung des pCCC und hat die ERCP zur Bestimmung der biliären Ausbreitung des Tumors ersetzt [106, 107]. Ein Vorteil der MRCP besteht darin, dass sie eine Einengung des Gallenganglumen darstellen kann. Somit wird ein sichereres Staging ohne

potentielle interventionelle Komplikationen der ERCP des Tumors ermöglicht, insbesondere bei Klatskin-Tumoren [89].

Die Verwendung von Kontrastmittel verbessert die Sensitivität der MRT bezüglich der Detektion eines iCCC, da diese Art Tumor typischerweise eine zunehmende Kontrastmittelaufnahme während der arteriellen und venösen Phase zeigt. So kann eine Differentialdiagnose zum hepatozellulären Karzinom (HCC) gestellt werden, da diese Tumore typischerweise das Kontrastmittel während der arteriellen Phase zwar schnell aufnehmen, aber dann verzögert in der venösen Phase auswaschen [108] – entsprechend der CT-Diagnostik. Diese Differenzierung zeigt sich aber erst ab einer Tumorgröße des iCCC von mehr als zwei Zentimetern, denn kleinere iCCC weisen noch kein progressives Anreicherungsmuster auf und erscheinen dann wie ein HCC [108].

1.1.6.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gehört ebenfalls zu den bildgebenden Untersuchungsverfahren zur Diagnostik bzw. dem Staging eines cholangiozellulären Karzinoms. Mit ihr können Stoffwechselvorgänge im Körper sichtbar gemacht werden. Dazu werden sogenannte *Tracer* z.B. radioaktiv markierter Traubenzucker genutzt, die sich in besonders stoffwechselaktiven Zellen anreichern. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis eines CCC sind abhängig von dessen Lokalisation. Für perihiläre CCC betragen Sensitivität und Spezifität nur 69% bzw. 67%, für den Nachweis von intrahepatischen CCC mit einer Größe von >1cm liegt die Sensitivität bei 85-95% [79].

1.1.6.5 Tumormarker

Der am häufigsten verwendete Tumormarker für das CCC ist das Kohlenhydratantigen 19-9 (CA19-9). Dessen Bestimmung kann bei der Diagnostik helfen, jedoch liegen für das iCCC Sensitivität und Spezifität nur bei 62% bzw. 63% [79]. Außerdem sind auch bei Patienten mit benignen Erkrankungen der Gallenwege wie z.B. einer bakteriellen Cholangitis oder Choledocholithiasis die CA19-9-Spiegel erhöht [8]. Weiterhin sind acht Prozent der Bevölkerung Lewis-Antigen-negativ und exprimieren daher unabhängig von jeglicher Tumormast kein CA 19-9 [21]. Deshalb sollte dieser Biomarker nur Verlaufskontrolle bei initial erhöhten Werten genutzt werden [79].

1.1.6.6 Weitere Diagnostik

Weitere diagnostische Optionen beim extrahepatischen CCC bestehen in der Entnahme eines Bürstenabstrichs oder einer Biopsie aus dem Lumen der Gallengänge. Laut aktueller Leitlinie wird die histologische Diagnosesicherung sowohl in kurativer als auch in palliativer Absicht empfohlen, da sie Grundlage für die folgende Therapie bietet. Die histologische Sicherung kann entweder im Rahmen einer ERCP oder Cholangioskopie mittels Zangenbiopsie erfolgen oder es kann eine Bürstenzytologie entnommen werden [104, 109].

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Operative Resektion

Trotz zahlreicher Fortschritte bei den molekularen zielgerichteten Therapien bleibt die radikale Tumorresektion die einzige kurative Therapieoption für Patienten mit einem CCC [80, 110, 111]. Ohne chirurgischen Eingriff beträgt die mediane Überlebenszeit weniger als ein Jahr [112, 113]. Das 5-Jahres-Überleben nach Resektion des CCC – unabhängig seiner Lokalisation – liegt hingegen zwischen 27% und 48% [112, 114]. Das Ziel der Operation ist eine vollständige, randnegative (R0) Resektion des Tumors bei Erhaltung eines adäquaten Leberrests [14]. Allerdings sind nur etwa 25 % der Patienten mit CCC für eine kurative chirurgische Behandlung geeignet, da die meisten Patienten bei Diagnosestellung bereits metastasierte oder lokal fortgeschrittene Tumore aufweisen [14, 110]. In diesen Fällen greift ein palliatives Behandlungskonzept [80].

Ein sorgfältig durchgeführtes präoperatives Staging ist für die Identifikation von geeigneten Patienten für die Resektion entscheidend. Die Patienten müssen über eine lokalisierte Erkrankung mit einer Tumorlokalisation, die klare Ränder für die Resektion aufweist und einen guten *Performance-Status* verfügen [115, 116]. Zu den Kontraindikationen einer chirurgischen Resektion gehören bilateraler, multifokaler Befall, ein lokal fortgeschrittener Tumor, Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen jenseits des Lig. hepatoduodenale - außerdem Komorbiditäten des Patienten, die mit operativen Risiken verbunden sind, die den Nutzen einer Operation überwiegen [21, 80]. Falls bei Patienten eine ausgeprägte Gefäßinfiltration oder ein massiv erhöhter CA19-9-Wert vorliegt, wird vor der eigentlichen Resektion eine Staging-Laparoskopie empfohlen [117-119].

Bei intrahepatischen CCC werden üblicherweise die betroffenen Segmente bzw. der befallene Leberlappen reseziert. Bei dCCC wird primär eine Whipple-Operation, die aus einer partiellen Pankreatikoduodenektomie mit biliodigestiver Anastomose besteht, durchgeführt und bei perihilären CCC üblicherweise die Resektion der betroffenen intra- und extrahepatischen Gallgänge, sowie der zugehörige ipsilaterale Leberlappen, die Gallenblase und regionale Lymphknoten [120]. Bei perihilären CCC bewirkt eine zusätzliche partielle Hepatektomie eine größere Chance auf R0-Resektion [80].

Präoperativ kann und sollte die Anlage einer biliären Drainage zur Verhinderung bzw. Verringerung einer Cholestase erwogen werden. Laut deutscher Leitlinie sollte diese Entscheidung interdisziplinär getroffen werden, bei Vorliegen einer Cholangitis soll eine präoperative biliäre Drainage in jedem Fall umgehend erfolgen [104].

1.1.7.2 Pfortaderembolisation

Bei grenzwertig operablen iCCC kann präoperativ eine Pfortaderembolisation durchgeführt werden, die aufgrund der folgenden kompensatorischen Hypertrophie der kontralateralen Leber eine aggressivere Resektion des Tumors ermöglicht [80].

Die durchschnittliche Zunahme des Lebervolumens, die durch eine Pfortaderembolisation erreicht werden kann, liegt etwa bei 8-10%. Dieses Verfahren ist mit einer minimalen Morbidität verbunden und kann die Resektabilitätsrate erhöhen [121].

1.1.7.3 Systemtherapie

Patienten nach Tumorresektion (adjuvantes Therapiekonzept) sollten eine Chemotherapie erhalten. Diese wird mit Capecitabin für sechs Monate durchgeführt [122].

Patienten mit inoperablem oder metastasiertem CCC bleibt die systemische Chemotherapie als wichtigste palliative Behandlungsoption. Die palliative Chemotherapie ist insbesondere bedeutsam, da sie die Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern kann [11]. Als Erstlinientherapie hat sich dabei lange Zeit die Verwendung von Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin bewährt [123-125]. Aktuell wurde jedoch seit 2023 die bestehende Erstlinientherapie um Durvalumab erweitert, sodass nun die Kombination aus allen drei Präparaten Anwendung findet [126]. Falls Kontraindikationen für Cisplatin vorliegen, wie beispielsweise eine Niereninsuffizienz, kann Gemcitabin auch in Kombination mit Oxaliplatin gegeben werden [127, 128]. Sollte es unter Cisplatin und Gemcitabin zum Fortschreiten der Erkrankung kommen, hat sich in klinischen Studien gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von FOLFOX – bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin – zu einem verlängerten Gesamtüberleben von 6,2 Monaten führen kann [129]. Sofern es zu Versagen der Erstlinientherapie oder zu Nebenwirkungen kommt, die das Fortführen der Therapie unmöglich machen, kann man auch eine zielgerichtete Therapie in Erwägung ziehen, welche innerhalb der letzten Jahre in einigen Studien erprobt wurde und diverse Ansatzpunkte einschließt. So kann bei Vorliegen einer FGFR2-Fusion der FGFR-Inhibitor Pemigatinib angewendet werden [130]. Bei Patienten mit Cholangiokarzinom, welches eine hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität aufweist (MSI-H) kann als Zweitlinientherapie der anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab angeboten werden [131]. Liegt bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem CCC eine IDH1 R132-Mutation des Tumors vor, besteht die Option als Zweittherapie den IDH1-Inhibitor Ivosidenib anzuwenden [132].

1.1.7.4 Lokale interventionelle Therapieverfahren

Die Bedeutung lokaler interventioneller Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die transarterielle Radioembolisation (SIRT) werden bei Patienten mit CCC zunehmend untersucht [5]. Die Embolisation der Leberarterien – die für das HCC bereits langjährig etabliert ist [133] - induziert eine Tumornekrose, da dem Tumor nun diese Arterien zur Nährstoffversorgung genommen wurden. Das umliegende Gewebe wird – anders als der Tumor – weiterhin auch über die Pfortader versorgt. Die resultierende Ischämie in Kombination mit der verabreichten Chemotherapie verstärkt die Tumornekrose [133]. Diese Art der Behandlung ist besonders bei Patienten mit iCCC in fortgeschrittenem Stadium zu evaluieren [134].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die TACE in Kombination mit Cisplatin die Überlebenszeit bei Patienten mit inoperablem iCCC verbessert hat (12,2 gegenüber 3,3 Monate) [135]. Der Überlebensvorteil ergab sich auch bei Patienten, die einer Radioembolisation unterzogen wurden, mit einer medianen Überlebensdauer von 11-22 Monaten [136].

1.2 Sarkopenie

1.2.1 Definition / Entwicklung der Definition

Ursprünglich wurde der Begriff Sarkopenie 1988 von Irwin Rosenberg geprägt und bezeichnet den Muskelschwund bei älteren Menschen [137]. Sein etymologischer Ursprung setzt sich aus zwei griechischen Wörtern zusammen: *sarx* für Fleisch und *penia* für reduziert bzw. Mangel. Baumgartner et al. schlugen 1998 eine veränderte Definition der Sarkopenie vor. Sie verwendeten die *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA) und definierten Sarkopenie als <2 SD (Standardabweichungen) der *appendicular skeletal muscle mass* (ASM) in kg pro Quadratmeter Körpergröße (m^2) [138]. Anhand dieser Definition konnten Baumgartner et al. zeigen, dass Prävalenz und Schweregrad der Sarkopenie mit dem Alter signifikant ansteigen und dass sie mit körperlicher Einschränkung einhergeht [138]. Anfang der 2000er Jahre fand man heraus, dass der altersbedingten Sarkopenie diverse Ursachen zugrunde liegen können, z.B. ein Verlust der motorischen Einheiten, die die Muskeln innervieren, systemische Entzündungen, oxidativer Stress, Rückgang der anabolen Hormone und die „Anorexie des Alterns“ in Kombination mit einer Abnahme der körperlichen Aktivität [139]. Es wurde seit diesem Zeitpunkt auch zwischen einer primären, altersbedingten und einer sekundären, krankheitsbedingten Sarkopenie unterschieden. Die sekundäre Sarkopenie kann z.B. bei Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen, chronische obstruktiver Lungenerkrankung oder Herzinsuffizienz auftreten [139].

Eine Weiterentwicklung der Sarkopenie-Definition fand 2010 statt. Die europäische Arbeitsgruppe für Sarkopenie bei älteren Menschen (*european working group on sarcopenia for older persons*= EWGSOP) schlug eine neue Definition der Sarkopenie des Alterns vor: Das Vorhandensein einer geringen Muskelmasse in Kombination mit einer geringen Muskelfunktion (Kraft oder Leistung) [140]. Dieser überarbeiteten Definition der primären Sarkopenie haben sich darauffolgend viele Arbeitsgruppen angeschlossen [141-144], jedoch haben sie alle unterschiedliche Grenzwerte genutzt, was nahelegt, dass Grenzwerte je nach ethnischer Gruppe gewählt werden sollten [139].

1.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Sarkopenie ist sehr variabel, da sie je nach Geschlecht, Alter und diagnostischen Kriterien zwischen 5 und 50% liegt [145]. Eine Studie aus Großbritannien betrachtete Sarkopenie anhand der Definition der EWGSOP und berichtete eine Prävalenz von 4,6% bei Männern und 7,9% bei Frauen [146]. Eine Studie aus den USA hingegen beschrieb die Prävalenz der Sarkopenie mit 36,5% [147] – dabei ist zu erwähnen, dass sie Sarkopenie anhand der Ganggeschwindigkeit als Maß für die Muskelfunktion definierten. Deutlich niedrigere Prävalenzen wurden aus einer großen Kohorte einer Studie aus Taiwan berichtet, dort lag die Prävalenz zwischen 3,9% und 7,3% bei über 65-jährigen Erwachsenen [148]. Die deutlichen Unterschiede der Prävalenz sind also teilweise auch darauf zurückzuführen, dass es keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose der Sarkopenie gibt.

1.2.3 Diagnostik

Entsprechend der nicht einheitlichen Definition der Sarkopenie, existiert auch kein einheitliches Verfahren zur Diagnostik der Sarkopenie. Ein Ansatz, der sich auf das Screening einer möglichen Sarkopenie bezieht, besteht darin, die Ganggeschwindigkeit zu messen. Dabei gilt eine Gehgeschwindigkeit unter 0,8 m/s über eine Distanz von 6m als pathologisch. In diesem Zusammenhang wurden Screening-Fragebögen entworfen, wie beispielsweise der SARC-F, der von T. Malmstrom entwickelt wurde und sich aus fünf Fragen zusammensetzt, die sich auf Schwierigkeiten in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben beziehen [149].

In Anbetracht der heutzutage vorwiegend genutzten Definition der Sarkopenie nach EWGSOP, müssen sowohl Muskelmasse, Muskelkraft als auch Muskelfunktion im Sinne der körperlichen Leistungsfähigkeit beurteilt werden. Dazu können verschiedene diagnostische Verfahren genutzt werden. Zur Bestimmung der Muskelmasse können sowohl CT, MRT, Bioimpedanzmessung als auch die dual energy x-ray absorptiometry (DXA) genutzt werden. Sie ist ein spezielles bildgebendes und strahlungsarmes Verfahren, mit dem der gesamte Körper gescannt und anschließend die Körperzusammensetzung beurteilt wird [150, 151]. Allerdings wird bei dieser Messmethode das intramuskuläre Fett nicht beurteilt, sodass keine Aussage zur Qualität der Muskulatur getroffen werden kann. MRT und CT gelten als Goldstandard für die nicht invasive Beurteilung von Muskelmasse [152], allerdings sind Grenzwerte bei dieser Art der Messung noch nicht genau definiert [153]. Die Muskelkraft kann beispielsweise mittels dynamometrischer Handkraftmessung bestimmt werden, dabei gilt eine Kraft unter 20 kg bei Frauen und unter 30kg bei Männern als pathologisch [154]. Die dritte Variable der Definition besteht in der körperlichen Leistungsfähigkeit, die mittels des *timed „up and go“*-Tests eingeschätzt werden kann [154].

1.2.4 Skelettmuskelindex & MMA

Der Skelettmuskelindex ist eine Kenngröße, die genutzt wird, um den Anteil der Skelettmuskelmasse an der Gesamtkörpermasse zu betrachten und wird definiert als: Muskel­fläche auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers in (cm²) / Körpergröße (m²) [155]. Sie kann mithilfe der Computertomographie bestimmt werden. Da die Querschnittsfläche der Skelettmuskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (L3SMI) stark mit der Skelettmuskelmasse des gesamten Körpers korreliert, gewinnt sie als Messwert immer höheren diagnostischen Stellenwert [156, 157].

Außerdem lässt sich im Rahmen der Sarkopenie die *mean muscle attenuation (MMA)* betrachten. Diese ist als mittlere Muskeldichte definiert und gilt als Parameter für die muskuläre Fettablagerung [158]. Dabei verhalten sich die MMA-Werte gegenläufig zum Fettgehalt. Niedrige MMA-Werte bedeuten also einen hohen Anteil an intramuskulärem Fett [159]. Diese Verteilung von Fett inter- bzw. intramyozellulär wird Myosteatose genannt und geht mit verminderter körperlicher Fitness und eingeschränkter Muskelfunktion einher [160].

1.2.5 Verlauf und Folgen der Sarkopenie

Den Verlust der Muskelmasse muss man je nach Ätiologie (primär / sekundär) betrachten. Die Abnahme der Muskelmasse mit dem Alter erfolgt kontinuierlich ab einem ungefähren Alter von 30 Jahren – zu dem Zeitpunkt ist in etwa die maximale Muskelmasse erreicht [139]. Dieser Prozess verläuft in der Regel langsam und variiert erheblich von Person zu Person; er wird aber bei allen Menschen beobachtet, d.h. auch bei gesunden und körperlich aktiven Menschen [161]. Einigen Studien lässt sich entnehmen, dass der prozentuale Verlust der ASM bei Männern circa 5% pro zehn Jahre beträgt und bei Frauen in der Regel etwas geringer ausgeprägt ist. Krankheitsbedingte Verluste der Muskelmasse sind von wesentlich größerem Ausmaß als die der primären Sarkopenie. Bei Krebserkrankungen in fortgeschrittenem Stadium kommt es zu einem exponentiell verlaufenden Muskelabbau [139]. Sarkopenie wird mit Morbidität und Mortalität durch körperliche Beeinträchtigung, Stürze, Frakturen, verringerter Lebensqualität, Depressionen und Krankenhausaufenthalten in Verbindung gebracht [162-165]. Darüber hinaus geht Sarkopenie bei Tumorpatienten mit einer schlechten körperlichen Leistungsfähigkeit, Behandlungstoxizität und einem verringerten Überleben einher [166].

1.2.6 Risikofaktoren / Ursachen

Die Ursachen der Sarkopenie sind noch nicht vollumfänglich geklärt, jedoch gibt es viele potenzielle Mechanismen, die unterschiedlich intensiv untersucht wurden. Insgesamt kann man die Entstehung der Sarkopenie des Alterns als Abnahme anaboler Stimuli (verringertes Input des ZNS, Wachstumshormone, Östrogen, Testosteron, Proteinzufuhr, körperliche Aktivität) für die Muskeln und möglicherweise Entwicklung mehrerer kataboler Stimuli (Entzündung, Produktion kataboler Zytokine wie IL-6, TNF alpha, IL-1beta) betrachten [167] (Abb. 6). Das Ausmaß der Sarkopenie ist sehr unterschiedlich und hängt vom Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren ab [168].

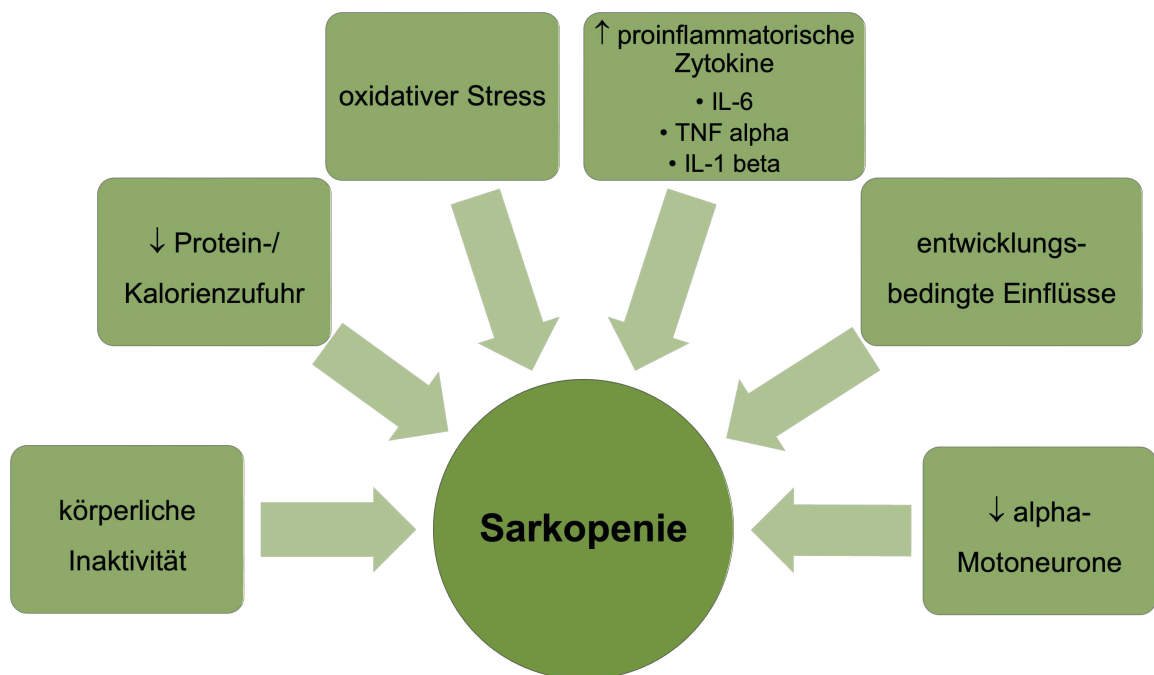


Abb. 6: Risikofaktoren für Sarkopenie
IL: Interleukin, TNF: Tumornekrosefaktor

1.2.6.1 Bewegungsmangel

Bewegungsmangel gilt als wichtiger Risikofaktor für Sarkopenie [169]. Es konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der Muskelfasern bei Patienten mit einem sitzenden Lebensstil ausgeprägter ist als bei Patienten, die körperlich aktiver sind [168].

1.2.6.2 Ungleichgewicht der Hormone und Cytokine

Die altersbedingte Abnahme der Hormonkonzentration führt zu einem Verlust an Muskelmasse und Kraft. Dies ist sowohl in der Abnahme von Wachstumshormonen begründet als auch in der Abnahme von Testosteron, DHEA, Schilddrüsenhormonen und ILGF (insulin like growth factor). Häufig entsteht ein massiver Muskelabbau aufgrund einer Kombination aus abnehmenden anabolen Signalen und der Förderung kataboler Signale,

welche durch proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha, Interleukin 1beta und IL-6 vermittelt werden [170, 171].

1.2.6.3 Alpha-Motoneurone

Im Alter kommt es zunehmend zu einem verringerten *Input* der alpha-Motoneurone [172]. Die Innervation der alpha-Motoneurone ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Muskelmasse und so scheint der Verlust dieser der Ursprung der Sarkopenie zu sein. Der altersbedingte Verlust der Neuronen tritt an diversen Stellen im ZNS auf, wie z.B. dem primär motorischen Kortex, in subkortikalen Kernen, im Kleinhirn und im Hypothalamus [173].

1.2.6.4 Proteinsynthese und Regeneration

Die reduzierte Fähigkeit des Körpers zur Proteinsynthese in Verbindung mit einer unzureichenden Kalorien- / Proteinzufuhr sind typisch für Sarkopenie. Im Skelettmuskel nimmt im Alter die Proteinoxidation zu, was wiederum zu einer Anhäufung von Lipofuszin führt, welches nur unzureichend über Proteolysesysteme abgebaut werden kann. Dies führt zu einer Anhäufung dysfunktionaler und nicht kontraktile Proteine in den Skelettmuskeln und ist einer der Gründe, weshalb die Muskelkraft bei Sarkopenie stark abnimmt [174].

1.2.6.5 Frühe entwicklungsbedingte Einflüsse

Ein niedriges Geburtsgewicht wird mit einer geringen Muskelmasse und Muskelkraft im Erwachsenenalter Verbindung gebracht [175, 176]. Eine Studie, die die Muskelfaserwerte (Muskelfasern in kg / mm²) von Männern untersucht hat, konnte darstellen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einer signifikanten Abnahme der Muskelfaserwerte einhergeht [177].

1.2.7 Histologie

Die frühe Sarkopenie ist durch eine Abnahme der Muskelgröße beschrieben. Mit Fortschreiten der Sarkopenie kommt es auch zu einer Verringerung der Qualität des Muskelgewebes, was durch den Ersatz von Muskelfasern durch Fett, eine Zunahme der Fibrose, Veränderungen im Muskelstoffwechsel, oxidativen Stress und Degeneration der neuromuskulären Verbindung gekennzeichnet ist. Daraus resultiert ein progredienter Verlust der Muskelfunktion und progrediente Gebrechlichkeit [170].

Histologisch zeigt sich, dass Sarkopenie vor allem die Typ II-Muskelfasern betrifft (schnell kontrahierend), während Typ I-Muskelfasern (langanhaltend kontrahierend) weniger oft betroffen sind [178]. Die Muskelfasergröße des Typ II kann bei Sarkopenie um bis zu 50% verringert sein. Anatomische und elektrophysiologische Studien zeigen den Verlust von Vorderhornzellen und ventralen Nervenwurzelfasern mit zunehmendem Alter [168].

1.2.8 Behandlung

Patienten mit Sarkopenie wird ausdrücklich Widerstandstraining im Sinne von Krafttraining empfohlen, da mehrfach belegt wurde, dass diese Art des Trainings sowohl die Muskelmasse als auch die Muskelkraft verbessert [179-181].

Auch die Einnahme proteinreicher Ernährung wurde als Behandlungsoption bei Sarkopenie diskutiert, jedoch aufgrund einer geringen Anzahl von Belegen nur bedingt empfohlen [182-184].

β -Hydroxy- β -methylbutyrat (HMB) ist ein Stoffwechselprodukt der essentiellen Aminosäure L-Leucin. Es wirkt unter anderem anabol, anti-katabol und lipolytisch, weshalb HMB von einigen Bodybuildern und Ausdauerathleten als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt wird [185-187]. Auch im Rahmen der Behandlung einer Sarkopenie wurde die Wirkung von HMB untersucht und es konnte gezeigt werden, dass HMB die Muskelmasse, -funktion und -kraft bei älteren Menschen mit Sarkopenie verbessert [188].

1.3 Osteopenie

1.3.1 Definition

Osteoporose gilt als die weltweit häufigste Knochenerkrankung und ist durch eine geringe Knochenmasse, eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes und eine verminderte Knochenfestigkeit gekennzeichnet, die als Folge dessen mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht [189]. Diese Definition bestätigt auch die Weltgesundheitsorganisation (*world health organization*, WHO), die empfiehlt, die 1991 entwickelte Definition beizubehalten [190]:

„A disease characterised by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk.“

Die (klinische) Definition basiert auf den T-Scores der DXA, die die Knochendichte der getesteten Person mit einer jungen, normalen Referenzpopulation vergleicht. Der T-Score wird in Standardabweichungen (SD) angegeben [191]. Ein T-Score von -2,5 und niedriger (≤ 2.5 SD oder mehr) wird als Osteoporose definiert. Ein T-Score zwischen -1,1 und -2,4 wird als Osteopenie bezeichnet. Normal ist ein T-Score von -1 oder höher [190, 192, 193]. Osteopenie ist somit durch eine verringerte Knochendichte gekennzeichnet, die jedoch noch nicht das Ausmaß einer Osteoporose erreicht [194], sich aber zu einer Osteoporose entwickeln kann [195].

1.3.2 Epidemiologie und klinische Relevanz

Bezüglich der Prävalenz der Osteopenie und Osteoporose werden sehr unterschiedliche Zahlen gemeldet. Eine australische Studie gibt eine Prävalenz von 66% der über 50Jährigen an, die an Osteoporose oder Osteopenie leiden [196]. Coughlan et al. postulieren, dass schätzungsweise 50% der Frauen und 20% der Männer über 50 Jahre eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden. Unter den möglichen Frakturen stellen sie die Hüftfraktur aufgrund der resultierenden Einschränkung, Sterblichkeit und Kosten als am schwerwiegendsten dar [189].

Die Bedeutsamkeit der Osteopenie belegt die Tatsache, dass sich zwar das individuelle Frakturrisiko in einem umgekehrten Verhältnis zur Knochendichte verhält, es jedoch in der Bevölkerung deutlich mehr Menschen mit Osteopenie als mit Osteoporose gibt. Das bedeutet, dass die absolute Zahl der Fragilitätsfrakturen in der Gruppe der Bevölkerung mit Osteopenie höher ist [190, 197].

Bezüglich der klinischen Relevanz der Osteopenie konnten eine Studie zeigen, dass eine niedrige Knochendichte mit einem schlechteren Überleben bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation einhergeht [198]. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen einer geringen Knochendichte und der Sterblichkeit, bzw. des Wiederauftretens eines Tumors nach Resektion eines eCCC [199].

1.3.3 Risikofaktoren

An der Entstehung der Osteopenie sind einige Faktoren beteiligt, die sowohl einzeln als auch in Kombination erheblich zum Verlust der Knochenmasse beitragen können [200]. Risikofaktoren stellen unter anderem Alter, ein niedriger BMI, frühere Fragilitätsfrakturen, Frakturen in der Familienanamnese, Einnahme von Glukokortikoiden und aktiver Zigarettenkonsum dar [201]. Darüber hinaus ist Osteoporose eine anerkannte Komplikation bestimmter Krankheiten und Störungen [202]; die Risikofaktoren werden in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Risikofaktoren der Osteopenie & Osteoporose
modifiziert nach [202]

Familienanamnese	• Hüftfraktur der Eltern in Familienanamnese
Medizinische Vorgeschichte	• Fortgeschrittenes Alter • Hyperthyreose (incl. iatrogen) • Hyperparathyreoidismus • Zöliakie und andere Malabsorptionssyndrome • BMI <20 kg/m² • Gewichtsverlust • Medikamentenanamnese, besonders chron. Glukokortikoidennahme und Medikamente, die die Calcium- und Vitamin-D-Absorption reduzieren (z.B. Antikonvulsiva) • Rheumatoide Arthritis • Chronische Lebererkrankung • Niedrige Knochendichte des Schenkelhalses • COPD • Z.n. Organtransplantation • Diabetes mellitus Typ 1
Bei Frauen	• Östrogenmangel (primär oder sekundär) • Frühe Menopause (< 45 Jahre), auch operativ bedingt
Lebensstil	• Längere Immobilität und Mangel an körperlicher Bewegung • Nikotinkonsum • Täglicher Alkoholkonsum >3 Einheiten (1 Einheit = 150ml Wein, 45ml Spirituosen, 300ml Bier) • Unzureichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr (Nährstoffmangel) • Mangelnde Sonnenexposition → Vitamin-D-Mangel

1.3.4 Physiologie und Pathophysiologie

Der Knochen besteht aus Knochenmatrix und Mineralien. Die Proteine der Knochenmatrix bestehen zu 90% aus Kollagen Typ I, weitere Komponenten sind unter anderem Proteoglykane, Osteokalzin und Osteonektin [203]. Der Knochenumbau – auch *remodeling* genannt – ist der wichtigste Mechanismus des Knochens sich zu erneuern und an veränderte Belastungen anzupassen [204]. Er besteht dabei sowohl aus Knochenaufbau als auch Knochenabbau. Der Umbau wird durch Signale von Osteoblasten ausgelöst, die wiederum Osteoklasten aktivieren. Osteoblasten - bzw. Osteozyten als reife Form – produzieren den receptor activator of NF-kb ligand (RANKL) als Mitglied der TNF-Rezeptorfamilie (Tumor Nekrose Faktor). RANKL bindet dann an den RANK-Rezeptor, der sich auf den

Osteoklastenvorläuferzellen befindet. Dieser Schritt ist entscheidend für die Aktivierung der Osteoklastenvorläuferzellen, sodass sie sich zu Osteoklasten differenzieren können. Osteoklasten haften an der Knochenoberfläche, versiegeln diese und lösen über eine lokale Azidose die Knochenmineralien auf und bauen die Proteine mithilfe lysosomaler Proteasen ab. Osteoblasten folgen den Osteoklasten und lagern Schichten von Knochenkolagenmatrix ab, die dann mineralisiert wird [204].

Die Knochenmasse eines Erwachsenen erreicht ihr Maximum bereits in der Jugend. Dieses Maximum an Knochenmasse wird so lange erhalten, bis es zu Störungen im Knochenumbau kommt. Dieser Umbauprozess unterliegt einigen Regulationsmechanismen, die sowohl hormonell als auch mechanisch sein können. Im physiologischen Umbauprozess entspricht die Menge des abgebauten Knochens der Menge des neu aufgebauten Knochens, sodass ein Gleichgewicht besteht. Wenn dieser Prozess allerdings zu Seiten des Abbaus verschoben wird, wie es bei Menschen mit Östrogenmangel, hohen Glukokortikoidspiegeln, Veränderungen des Serumkalziumspiegels, Schwankungen des Parathormons und Veränderungen des Wachstumshormonspiegels der Fall ist, kommt es zu einem Verlust an Knochenmasse [189].

Östrogen ist ein wichtiger Regulator der Knochenbildung, da es die Apoptose der Osteoblasten hemmt und die Apoptose der Osteoklasten fördert [205]. Ein Östrogenmangel, wie er in der Postmenopause auftritt, sorgt dafür, dass die resorbierte Knochenmenge größer ist als die neu abgelagerte, sodass es zu einem Nettoverlust an Knochen führt. Dieser Prozess wurde früher auch „Entkopplung“ genannt [202]. Auch Schilddrüsenhormone sind essentiell für den Knochenumsatz, da auch sie die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten beeinflussen [206]. Eine Hyperthyreose kann den Verlust der Knochenmasse beschleunigen [205]. Die Voraussetzung zur Mineralisierung des Knochens ist freies Calcium und Phosphat; eine kalziumarme Diät kann die Entmineralisierung des Knochens begünstigen und so Osteoporose fördern [205]. Ein hoher Parathormon-Spiegel induziert den Knochenabbau indirekt, da so die Bildung von RANKL in den Osteoblasten fördert. Glukokortikoide bewirken ein längeres Überleben der Osteoklasten und eine verringerte Knochenbildung, da sie die Apoptose der Osteoblasten erhöhen [207]. Ganz entscheidend ist auch die Tatsache, dass mechanische Beanspruchung die Aktivität der Osteoblasten induziert und damit den Knochenaufbau bzw. dessen Mineralisierung. Außerdem gibt es noch lokale Mediatoren, wie RANKL, TGF-beta (tumor growth factor beta), Tumornekrosefaktoren (TNF- α , beta) Zytokine, Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-1), Proteinkinasen (z.B. mTOR) und Prostaglandine [207], [205].

1.3.5 Diagnostik

Es gibt mehrere Verfahren, um die Knochendichte zu analysieren. Darunter gilt die *dual energy x-ray absorptiometry (DXA)* als diagnostisches Standardverfahren für Osteoporose und Osteopenie [192]. Es gibt auch Einschränkungen bei der Anwendung der DXA für die Diagnose, wie beispielsweise das Vorhandensein einer Osteomalazie. Dabei handelt es sich um eine Komplikation schlechter bzw. mangelhafter Ernährung bei Erwachsenen, die aufgrund der verminderten Mineralisierung des Knochens zu einer Unterschätzung der Gesamtknochenmatrix führen kann [208].

Aufgrund einiger Limitierungen der DXA-Messung wurde das FRAX®-Tool zur Bewertung des Frakturrisikos entwickelt. FRAX ist ein computergestützter Algorithmus, der entwickelt wurde, um das individuelle Frakturrisiko von Patienten zu bewerten. Es basiert auf Modellen, die die Risiken mit klinischen Risikofaktoren und der Knochendichte am Oberschenkelhals berücksichtigen [209, 210].

Als weiteres diagnostisches Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte kann die Computertomographie genutzt werden. Dabei wird der trabekuläre Knochenanteil des Wirbelkörpers vermessen und dann die Abschwächung ins Hounsfield-Einheiten (HU) ausgewertet. Dabei zeigen niedrige HU eine geringe Knochendichte an [211]. Es ist belegt worden, dass die Messungen der Hounsfield-Einheiten unter Verwendung einer ROI mit den T-Scores der DXA korrelieren [212].

1.4 Sarkopenie und Osteopenie

Die Sarkopenie zählt als einer der wichtigsten Faktoren, die zu Osteopenie beitragen kann. Sowohl Sarkopenie als auch Osteopenie sind zwei Pathologien des muskuloskelettalen Systems, die biochemisch miteinander verknüpft sind, sich gegenseitig beeinflussen und beide mit Alterung, Lebensstilfaktoren, Stürzen und Frakturen assoziiert sind [195, 213, 214]. Häufig treten Sarkopenie und Osteopenie gleichzeitig auf, was zu Osteosarkopenie führt. Die Relevanz beider Erkrankungen zueinander zeigt eine finnische Studie, die ein 12,9-fach höheres Risiko für Frauen mit Sarkopenie nachgewiesen hat, an einer Osteoporose zu erkranken im Vergleich zu Frauen ohne Sarkopenie [215]. Dass auch Osteoporose das Risiko der Sarkopenie stark erhöht (und andersherum), zeigten auch noch zwei weitere Studien [216, 217].

1.5 Ziele der Arbeit

Die Resektion des CCC stellt die einzige Möglichkeit der Heilung dar, es kommen allerdings nur wenige Patienten für eine Operation infrage, da die Diagnosestellung häufig erst in fortgeschrittenem Stadium erfolgt oder die Patienten bereits in einem reduzierten Allgemeinzustand sind. Aktuell gibt es neben der Stadieneinteilung anhand von UICC keine validen präoperativen Marker, die die postoperative Mortalität bzw. das Gesamtüberleben vorhersagen können. UICC bezieht auch keinerlei individuelle Faktoren der Patienten mit ein, sondern beschränkt sich lediglich auf die Charakteristika des Tumors. Da Sarkopenie

und Osteopenie als Marker für den Allgemeinzustand des Patienten betrachtet werden können, ist das Ziel dieser Arbeit diese beiden Parameter als potenziell prädiktive Marker für das Überleben nach Resektion eines CCC zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv & Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf mit cholangiozellulärem Karzinom eingeschlossen, die innerhalb der letzten zehn Jahre eine Tumorresektion an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf erhalten haben. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und zugelassen (Studien-Nr.: 2021-1334).

2.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Analyse konnten insgesamt von initial 113 untersuchten Patienten letztlich 76 Patienten eingeschlossen werden, die innerhalb der letzten zehn Jahre eine Resektion eines CCC in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie erhalten haben. Der Einschluss erfolgte unabhängig der Tumorlokalisation des CCCs (intrahepatisch, perihilär (Klatskin-Tumor), distal extrahepatisch & Tumor der Gallenblase), des TNM-Stadiums und des Alters. Entscheidend für den Einschluss war das Vorhandensein eines präoperativen CTs in guter Qualität, welches über eine venöse Phase verfügt. Die Schichtdicke musste 2-5mm betragen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Tumor sich intraoperativ als nicht resektabel dargestellt hat und Patienten, bei denen lediglich eine palliative Operation möglich war.

Des Weiteren wurden Patienten mit fehlender oder nur unzureichender anderweitiger Bildgebung (MRT, Sonographie) ausgeschlossen. Patienten, deren präoperative CT-Bilder die Skelettmuskulatur auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers nicht vollständig erfasst haben oder deren CT-Bilder von niedriger Qualität waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen (siehe Abb.7).

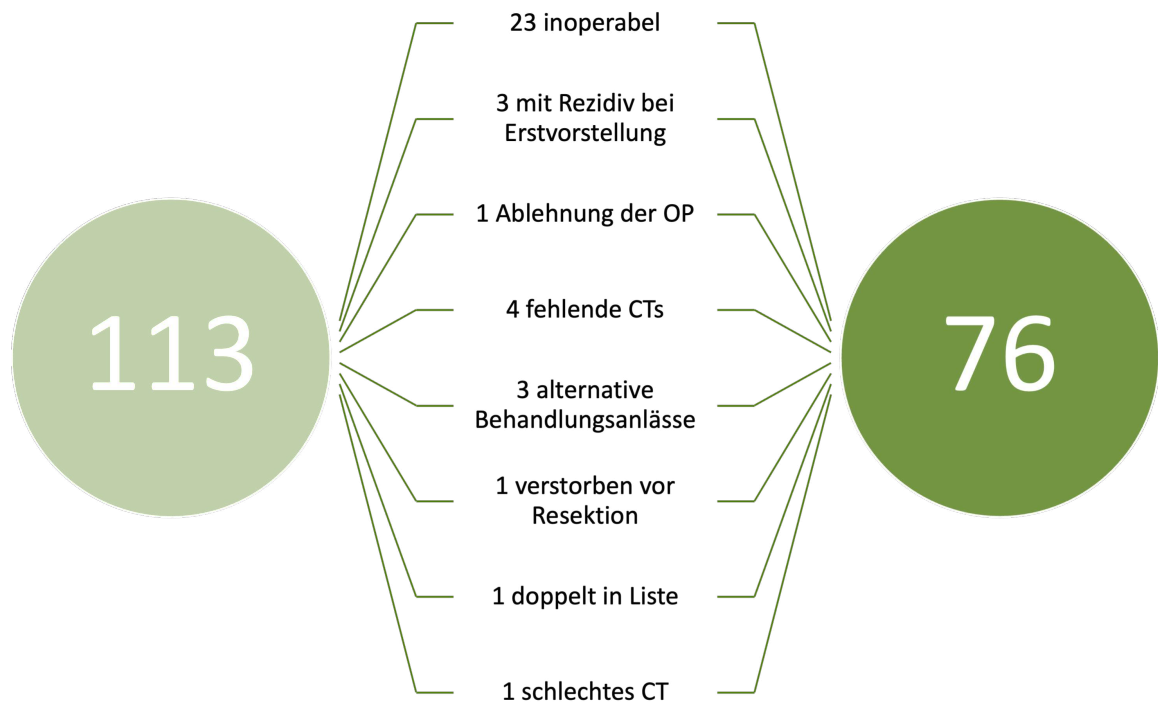


Abb. 7 Patientenkollektiv

Initial wurden 113 Patienten betrachtet, nach Anwendung der Ausschlusskriterien bestand das finale Patientenkollektiv aus 76 Patienten.

CT= Computertomographie, OP= Operation

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels des klinikeigenen Patientendokumentationssystems Medico (CGM Medico Release 26.00.30.02). Innerhalb des Programms wurden bei jedem Patienten das Datum der Erstdiagnose erhoben und folgende Daten zum Zeitpunkt der Resektion: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Tumorentität samt UICC-Stadium, Operationsverfahren und Vorerkrankungen. Außerdem wurden zum Zeitpunkt der Resektion folgende Laborwerte erhoben: Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, GFR, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, Gesamteiweiß, CRP, PCT, LDH, GOT, GPT, gGT, AP, Lipase, Amylase, Albumin, TSH, Leukozyten, Hb, MCV, MCH, Thrombozyten, CEA, AFP, CA19-9, INR, PTT. Des Weiteren wurden postoperative Komplikationen erfasst, sowie der Zeitpunkt eines Rezidivs und das Sterbedatum bzw. das Datum des letzten Kontakts.

2.3 Datenverarbeitung

2.3.1 Klassifizierung des Body-Mass-Index

Aus den zuvor erhobenen Parametern Größe und Körpergewicht wurde anschließend der BMI berechnet ($\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße(m)}^2}$).

Zur vereinfachten statistischen Verarbeitung wurden die Patienten anhand ihres BMIs anerkannten BMI-Klassen zugeordnet. (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: BMI-Klassifikation

modifiziert nach [218]

Bezeichnung	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	≤ 18,4
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas Grad I	30,0-34,9
Adipositas Grad II	35,0-39,9
Adipositas per magna	≥ 40

BMI= Body-Mass-Index

2.3.2 Time to event

Um das Outcome der Patienten auswerten zu können wurde die „time to event“ ermittelt. Als Event wird entweder das Versterben des Patienten oder das Datum des letzten Kontakts definiert. Zur Errechnung wurde die zeitliche Differenz in Tagen zwischen Operationsdatum und Sterbedatum bzw. Datum des letzten Kontakts (last seen) gebildet.

2.3.3 Altersgruppen

Die gesamte Kohorte wurde entsprechend des Alters zum Operationszeitpunkt in Altersklassen unterteilt. Dabei wurde eine Einstufung in 10-Jahres-Intervallen vorgenommen, mit Ausnahme der Randgruppen. Daraus ergibt sich folgende Einteilung: <50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre, > 70 Jahre.

2.3.4 Postoperative Komplikationen

Die Einteilung der erfassten postoperativen Komplikationen erfolgte nach der Clavien-Dindo-Klassifikation. Dies ist eine standardisierte Klassifikation, die zur Bewertung postoperativer Komplikationen in der Allgemeinchirurgie verwendet wird [219]. Sie bewertet die Schwere der postoperativen Komplikation anhand der benötigten therapeutischen Behandlung. Je invasiver die benötigte Therapie ist, desto schwerwiegender wird die Komplikation eingestuft. Als maximale Komplikation wird mit Stufe V der Tod des Patienten gewertet [220], siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Clavien-Dindo-Klassifikation
modifiziert nach [220]

Grad		Definition
I		Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Auch Wundinfektionen, welche am Patientenbett versorgt werden können, sind beinhaltet.
II		Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I aufgeführten Medikamenten inklusive Bluttransfusionen und parenteraler Ernährung.
III		Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
	IIIa	Ohne Vollnarkose
	IIIb	Mit Vollnarkose
IV		Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exclusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.
	Iva	Dysfunktion eines Organs (inclusive Dialyse)
	IVb	Dysfunktion multipler Organe
V		Tod des Patienten
Suffix „d“		Andauernde Komplikation auch über den Entlassungszeitpunkt hinaus

TIA= transitorische ischämische Attacke, ZNS= zentrales Nervensystem

Es wurden die in den Patientenakten beschriebenen Komplikationen nach Clavien-Dindo eingeteilt und anschließend zwischen leichten und schweren Komplikationen differenziert. Hierbei wurden vereinfacht die Komplikationen der Klasse I - II als leicht und Komplikationen der Klasse III - V als schwer gewertet. Bei Patienten mit mehreren Komplikationen wurde jeweils die schwerste Komplikation berücksichtigt.

2.3.5 UICC-Klassifikation

Aus den vorliegenden histopathologischen Befunden der Patienten lassen sich die TNM-Klassifikationen gemäß UICC (8. Auflage 2017) des jeweiligen Tumors entnehmen. Diese wurden in die UICC-Stadien überführt, um sie international vergleichbar und verwertbar zu machen. Dabei wurde die Lokalisation des Tumors berücksichtigt, da es je nach Lokalisation unterschiedliche Kriterien der Klassifikation gibt (siehe Tabelle 5-8).

2.4 Bildgebung & Analyse

2.4.1 Auswahl des CT-Materials

Für unsere Analysen haben wir die im Rahmen der Routineuntersuchungen angefertigten präoperativen CT-Bilder genutzt. Entweder stammt das CT aus der hausinternen Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie oder wurde extern angefertigt und von den Patienten zur Verfügung gestellt. Erforderlich war ein CT Abdomen, welches mit Kontrastmittel angefertigt wurde. Für die weitere Analyse wurde immer eine Schicht aus der venösen Phase gewählt.

2.4.2 Verwendete Programme

2.4.2.1 Analyse der CT-Bilder mittels 3D Slicer

Zur Analyse der Sarkopenie und Betrachtung des Fetts wurde der 3D Slicer Version 4.10.2 genutzt. Dies ist eine frei zugängliche *Open-Source-Software* zur medizinischen Bildverarbeitung, welche von der Harvard University herausgegeben wurde [42, 221, 222]. Es handelt sich um ein halbautomatisches Segmentierungstool, welches durch das *Body Composition* Modul als Teil der *Chest Imaging Platform* erweitert wurde.

2.4.2.2 Analyse der Knochendichte in PACS

Zur Analyse der Knochendichte wurde das klinikinterne PACS-System Sectra IDS7 verwendet. Dies ist ein digitales System zur Verarbeitung, Verwaltung und Archivierung von medizinischen Bildern und Daten.

2.4.3 Ermittlung der Sarkopenie anhand von L3SMI und L3PMI

2.4.3.1 Analyse der CT-Bilder mittels 3D Slicer

Die Ermittlung der Sarkopenie erfolgte über Messung der Skelettmuskelfläche und anschließende Berechnung des Skelettmuskelindexes. Zur Messung der Skelettmuskelfläche wurde ein validiertes Verfahren genutzt, welches bereits in vielen anderen Studien Anwendung fand [42, 223, 224]. Die Ermittlung der Fläche und Dichte der Skelettmuskulatur erfolgte mithilfe des 3D Slicers in Kombination mit Körpergröße des Patienten. Das CT Abdomen in venöser Phase wurde im Weichteilfenster aufgerufen und ein Schnitt in Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers aufgesucht, bei dem alle Processus vollständig abgebildet waren. Das ausgewählte CT wurde in den 3D Slicer importiert, das Modul „*Body Composition*“ ausgewählt und anschließend der zuvor bestimmte Schnitt vermessen.

Zuerst wurde der linke M. psoas vermessen. Dazu wurde als auszuwählender „*region type*“ „*muscle*“ ausgewählt und die Dichtegrenzen auf -29 ; 150 HU gesetzt [158, 166, 225, 226]. Nachdem der Kontrast optimal eingestellt wurde um Muskelgrenzen zu erkennen,

wurde der linke M.psoas manuell mittels mausgesteuertem Pinselwerkzeug vollständig markiert. Sollte die Markierung über die Muskelgrenzen hinaus erfolgt sein, konnte ein Radierwerkzeug zur Korrektur genutzt werden. Die markierte Fläche erschien rot eingefärbt (Abb. 9).

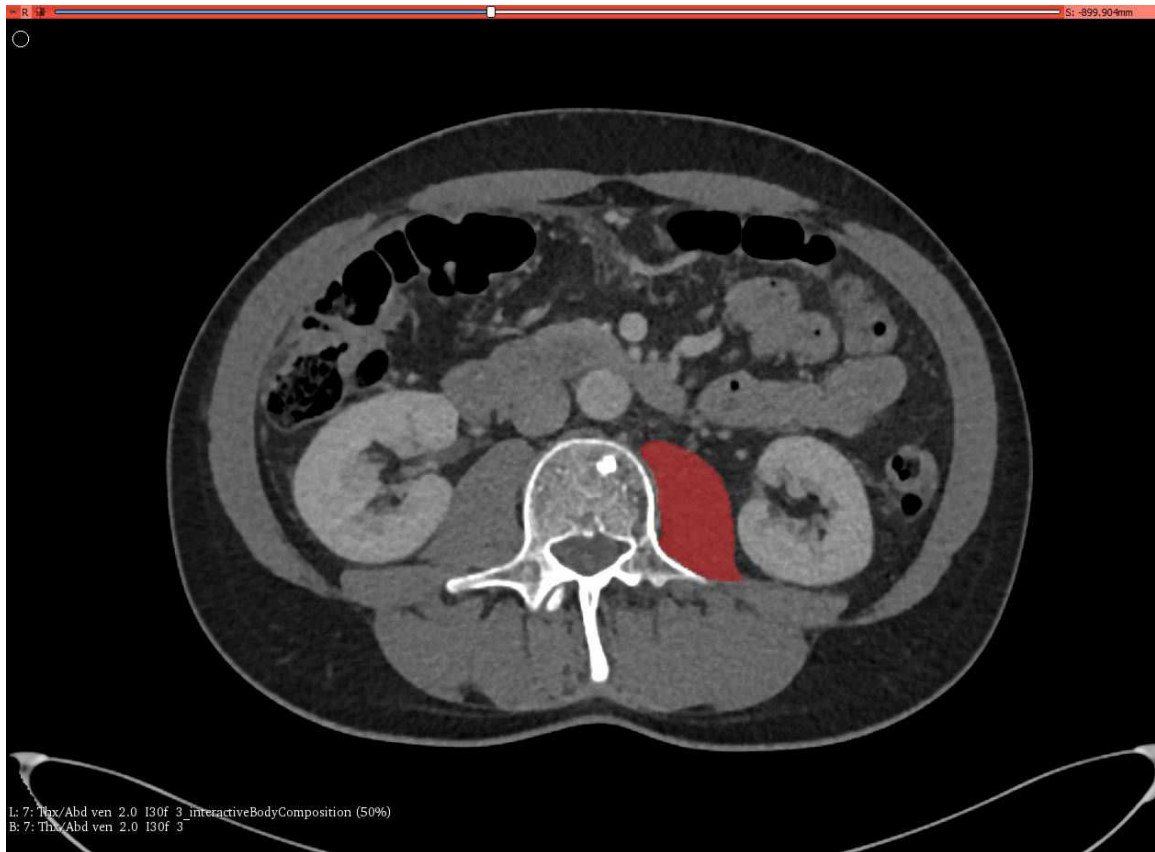


Abb. 8: 3D Slicer Messung des M. psoas

Manuell und dadurch rot markiert ist der M. psoas, gemessen auf Höhe LWK3
LWK= Lendenwirbelkörper, M.= Musculus

Alle Werte wurden in der SPSS-Datei vermerkt.

Im Anschluss daran erfolgte die Bestimmung der restlichen Skelettmuskulatur bestehend aus: M. psoas, M. obliquus internus abdominis, M. obliquus externus abdominis, M. transversus abdominis, M. rectus abdominis, M. erector spinae und M. quadratus lumborum [157].

Zur Bestimmung der Fläche der Skelettmuskulatur wurde die bestehende Markierung des M.psoas als Teil der Skelettmuskulatur belassen und um genannte und noch nicht markierte Muskeln unter Kenntnis der Anatomie erweitert (Abb. 10).

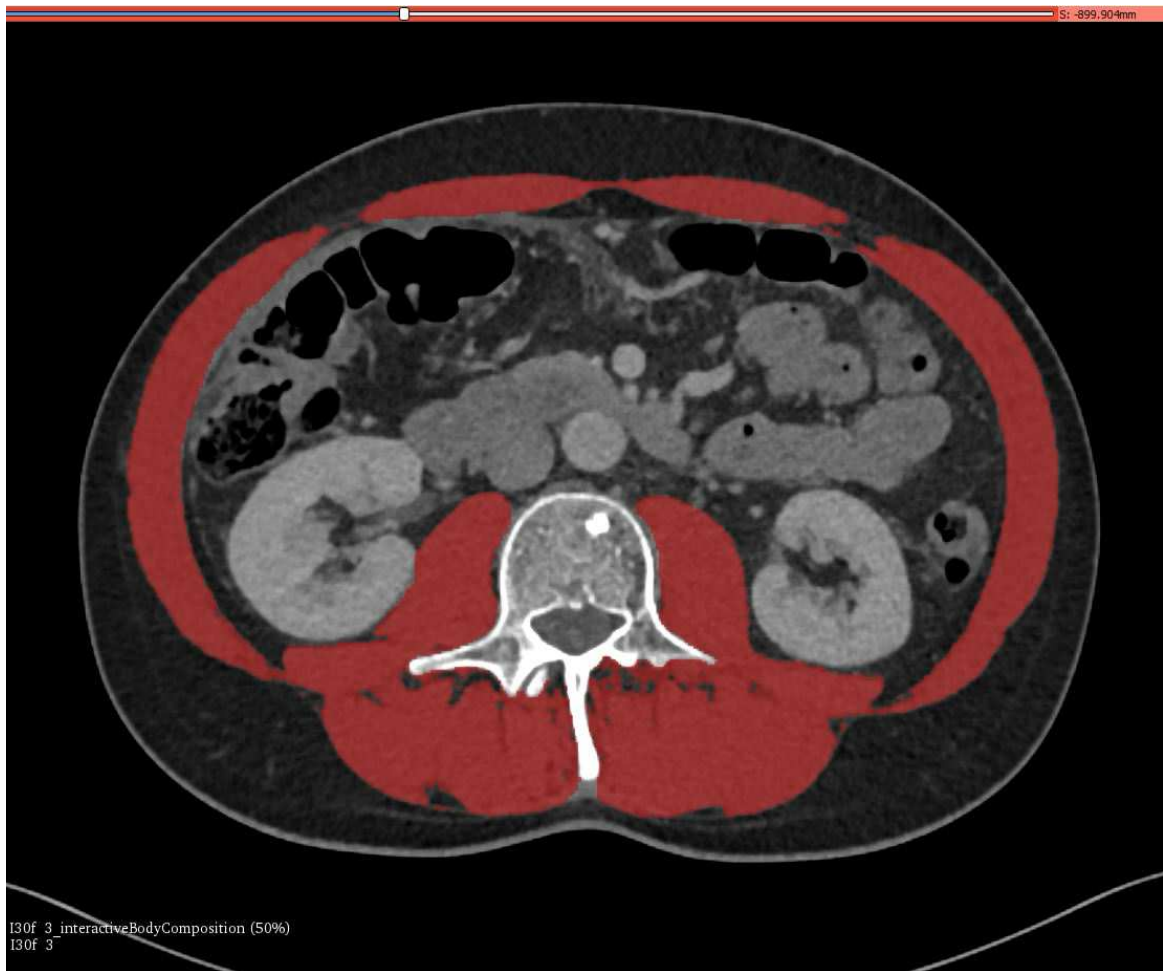


Abb. 9: 3D Slicer Messung der Skelettmuskulatur

Rot markiert ist die Skelettmuskulatur auf Höhe LWK3, bestehend aus: M. psoas, M. obliquus internus abdominis, M. obliquus externus abdominis, M. transversus abdominis, M. rectus abdominis, M. erector spinae und M. quadratus lumborum
LWK= Lendenwirbelkörper, M.= Muskel

2.4.3.2 Berechnung der Indices & MMA

Um die vom 3D Slicer ausgegebene Fläche der Muskulatur – sowohl die des M. psoas als auch der gesamten Skelettmuskulatur - innerhalb der Kohorte vergleichen zu können, wurde diese auf die Körpergröße des Patienten nach folgender international gebräuchlicher Formel adjustiert und somit die Indices errechnet:

$$\text{Psoas muscle index (L3PMI)} (\text{cm}^2/\text{m}^2) = \frac{\text{M.psoas area at third LV (cm}^2\text{)}}{\text{body height (m)}^2} \quad [227]$$

$$\text{Skeletal muscle index (L3SMI)} (\text{cm}^2/\text{m}^2) = \frac{\text{skeletal muscle area at third LV (cm}^2\text{)}}{\text{body height (m)}^2} \quad [166, 228, 229]$$

Die mean muscle attenuation (MMA) wird vom 3D Slicer automatisch und als absoluter Wert ausgegeben.

2.4.4 Ermittlung der Knochendichte

Zur Ermittlung der Knochendichte wurde im präoperativen CT der erste Lendenwirbelkörper aufgesucht. Es wurde manuell eine kreisförmige ROI (*region of interest*) in das obere Drittel des ersten Lendenwirbelkörpers gesetzt [198, 230]. Die mittlere Region des Lendenwirbelkörpers wurde bewusst ausgespart und nicht zur Messung ausgewählt, da dort häufig eine Zone mit höherer Dichte vorzufinden ist und die Messung damit nicht repräsentativ wäre [230]. Auch der posteriore Anteil des Wirbelkörpers wurde explizit ausgespart, da im hinteren Trabekelraum häufiger ein größerer Anteil an nicht-knöchernen Strukturen zu finden ist, wie zum Beispiel der vertebrale Venenplexus [231]. Es wurde immer darauf geachtet die Kortikalis auszusparen, um Messfehler zu vermeiden.

Mit Hilfe der ROI wurde die mittlere Knochendichte in Hounsfield Einheiten (HE) ermittelt und vom System jeweils der Mittelwert und die Abweichung angezeigt, siehe Abbildung 11.

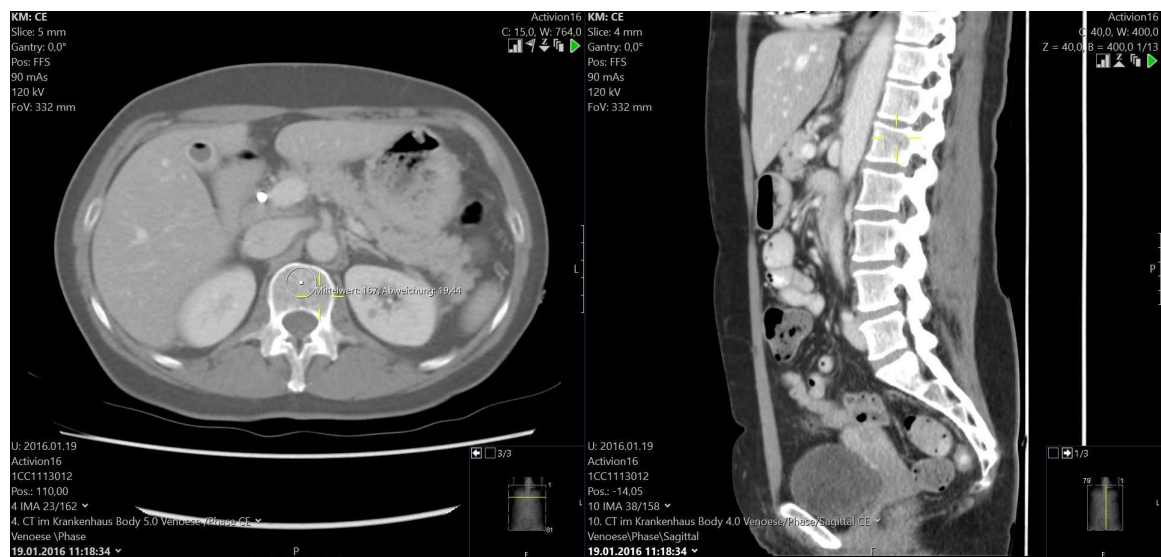


Abb. 10: Messung der Knochendichte

Die Knochendichte wurde auf Höhe LWK1 gemessen mithilfe einer ROI
LWK= Lendenwirbelkörper, ROI = *Region of interest*

Diese Werte wurden in den Datensatz übernommen und es wurden auch hier zur Datensicherung anonymisierte Screenshots angefertigt.

2.5 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mithilfe der Software IBM® SPSS® Statistics Version 27.0.1.0 durchgeführt.

Deskriptiven Daten wie Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Perzentilen wurden mittels einer explorativen Datenanalyse ermittelt. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilks-Test genutzt. Um statistische Zusammenhänge zu untersuchen, wurden Korrelationen mithilfe der Spearman-Rangkorrelation für non parametrische Daten

durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient wurde nach den Richtlinien von Cohen (1998) interpretiert [232], siehe Tab. 13.

Tabelle 13: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Cohen (1988)

Korrelationskoeffizient r	Bewertung
$ r = 0,1$	Geringe / schwache Korrelation
$ r = 0,3$	Mittlere / moderate Korrelation
$ r = 0,5$	Große / starke Korrelation

Gruppenunterschiede wurden mittels non-parametrischer Tests wie Mann-Whitney-U-Test bei zwei Variablen und mittels Kruskal Wallis Test bei mehr als zwei Variablen ermittelt.

Überlebenszeitanalysen erfolgten durch Kaplan-Meier Überlebenskurven und wurden mittels Log-Rank-Test verglichen. Dabei wurde das Gesamtüberleben definiert als Zeitraum zwischen Resektions-Operation und dem Sterbezeitpunkt bzw. dem „*last seen alive*“. Um die Einflüsse der getesteten Variablen auf das Gesamtüberleben zu prüfen, wurden sowohl univariate als auch multivariate Cox-Regressionen durchgeführt.

Zur Ermittlung des optimalen Cutoffs für L3SMI, L3PMI und die Knochendichte wurde der *Cutoff Finder* genutzt. Dabei handelt es sich um frei zugängliches *Online-Tool*, welches von Budczies et al. entwickelt wurde. Die Ermittlung des Cutoffs erfolgt auf Basis des Log-Rank-Tests [233].

Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Kohorte

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden 76 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, von denen es sich um 39 Frauen (51,3%) und 37 Männer (48,7%) handelte. Das Alter zum Zeitpunkt der Resektion betrug zwischen 41 und 89 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter der Frauen $67,56 \pm 10,82$ Jahre betrug und das der Männer $64,11 \pm 10,20$ Jahre. Der Median des Alters in dieser Kohorte lag bei 68,5 Jahren.

Der BMI der Patienten wurde ebenfalls berechnet und ergab im Median $26,08 \text{ kg/m}^2$. Auch die Zuordnung in BMI-Klassen wurde betrachtet und ergab, dass der Großteil der Patienten (39,5%) normalgewichtig war, gefolgt von den übergewichtigen Patienten (31,6%). Die meisten untersuchten Tumore waren intrahepatisch (68,4%), 15,8% Tumore

der Gallenblase, 11,8% Klatskin-Tumore und 3,9% distale CCCs. Das Tumorgading nach UICC ergab eine homogene Verteilung von UICC I – UICC IV.

Die statistischen Parameter der diesbezüglichen deskriptiven Analyse sind Teil der Patientencharakteristika in Tabelle 14.

Tabelle 14: Patientencharakteristika

Parameter	Kohorte
Patienten mit CCC	N = 76
Geschlecht (%)	
männlich	48,7 (37)
weiblich	51,3 (39)
Alter (Jahre, Median und Spanne)	68,5 (41 – 89)
BMI (kg/m², Median und Spanne)	26,08 (15,96 – 44,26)
BMI-Klassen (N, %)	
Untergewicht	3 (3,9)
Normalgewicht	30 (39,5)
Übergewicht	24 (31,6)
Adipositas I	13 (17,1)
Adipositas II	4 (5,3)
Adipositas per magna	2 (2,6)
Tumorlokalisation (%)	
iCCC	68,4 (52)
Klatskin	11,8 (9)
dCCC	3,9 (3)
Gallenblase	15,8 (12)
Staging (%)	
UICC I	26,3 (20)
UICC II	28,9 (22)
UICC III	23,7 (18)
UICC IV	18,4 (14)
Postoperative Komplikationen (%)	
keine	39,5 (30)
leicht	21,1 (16)
schwer	39,5 (30)
Time to event (Tage, Median und Spanne)	431 (2 – 3087)
Rezidivfreies Überleben nach 12 Monaten (%)	34,2% (26)
L3SMI (cm²/m², Median und Spanne)	45,313 (10,60-76,64)
L3PMI (cm²/m², Median und Spanne)	2,6725 (0,97-5,10)
Knochendichte LWK1 (HU, Median und Spanne)	130 (51,65 – 253,00)

CCC= cholangiozelluläres Karzinom, BMI= Body mass index, iCCC= intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom, dCCC= distales cholangiozelluläres Karzinom, UICC= Union for International Cancer Controll, L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers, L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers

3.2 Sarkopenie

Um die Sarkopenie der Patienten zu untersuchen, welche in Zusammenschau mit der Osteopenie ein Abbild des Allgemeinzustandes widerspiegelt, haben wir die Muskelmasse vermessen und dessen Rolle als präoperative Marker untersucht.

3.2.1 L3SMI & L3PMI

Der Median des L3SMI in der Gesamtkohorte liegt bei $45,31 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit einer Spanne von $10,6 - 76,64 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab das Vorliegen der Normalverteilung (Abb. 12).

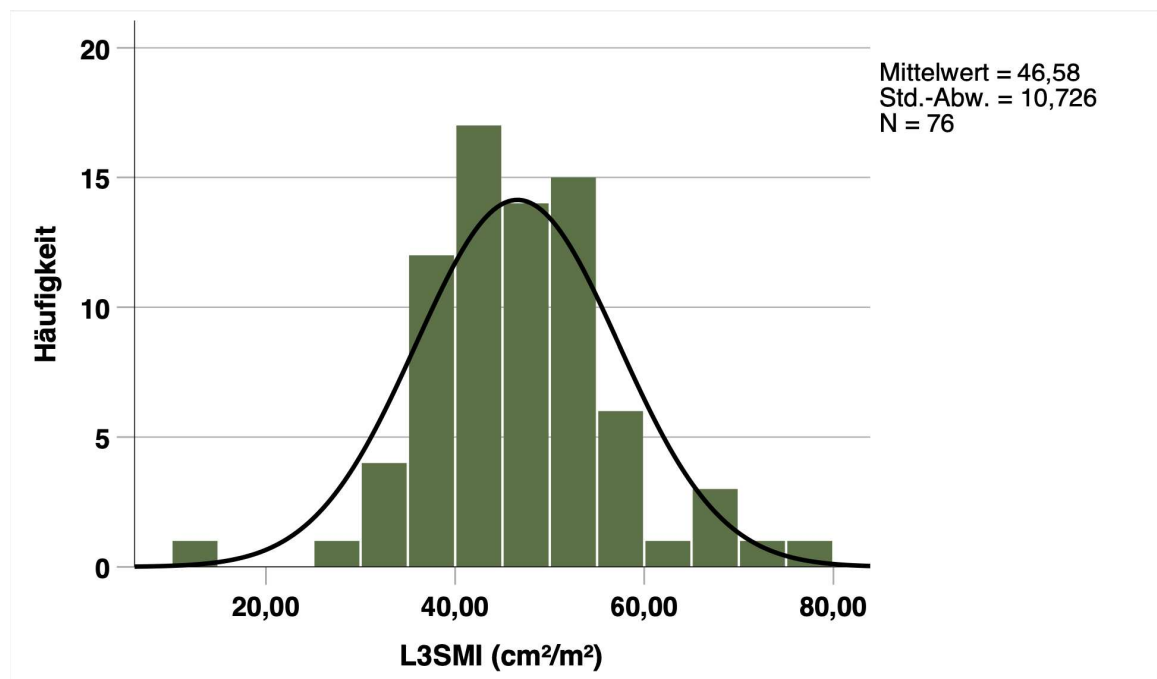


Abb. 11: L3SMI – Normalverteilung

Std.-Abw.= Standardabweichung; N= Anzahl; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter

Der Median des L3PMI in der Gesamtkohorte liegt bei $2,67 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit einer Spanne von $0,97-5,10 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Auch bei L3PMI ergab der Kolmogorov-Smirnov-Test das Vorliegen der Normalverteilung (Abb. 13).

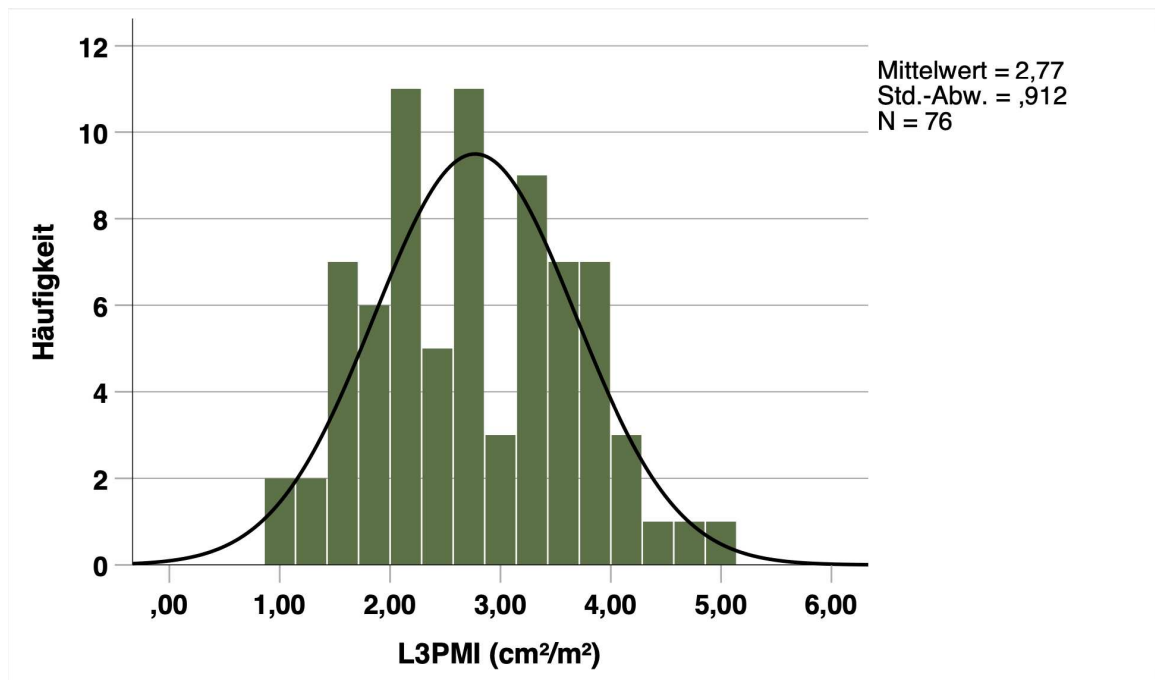


Abb. 12: L3PMI – Normalverteilung

Std.-Abw.= Standardabweichung; N= Anzahl; L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter

3.2.1.1 L3SMI & L3PMI – Alter & Geschlecht

Um geschlechts- und altersspezifische Unterschiede zu analysieren, wurden der L3SMI & L3PMI innerhalb der verschiedenen Altersgruppen und der Geschlechter verglichen. Der präoperative L3SMI war bei Männern signifikant höher als bei Frauen ($p < 0,001$) mit Medianen von 53,40 cm²/m² und 40,78 cm²/m² (Abb. 14).

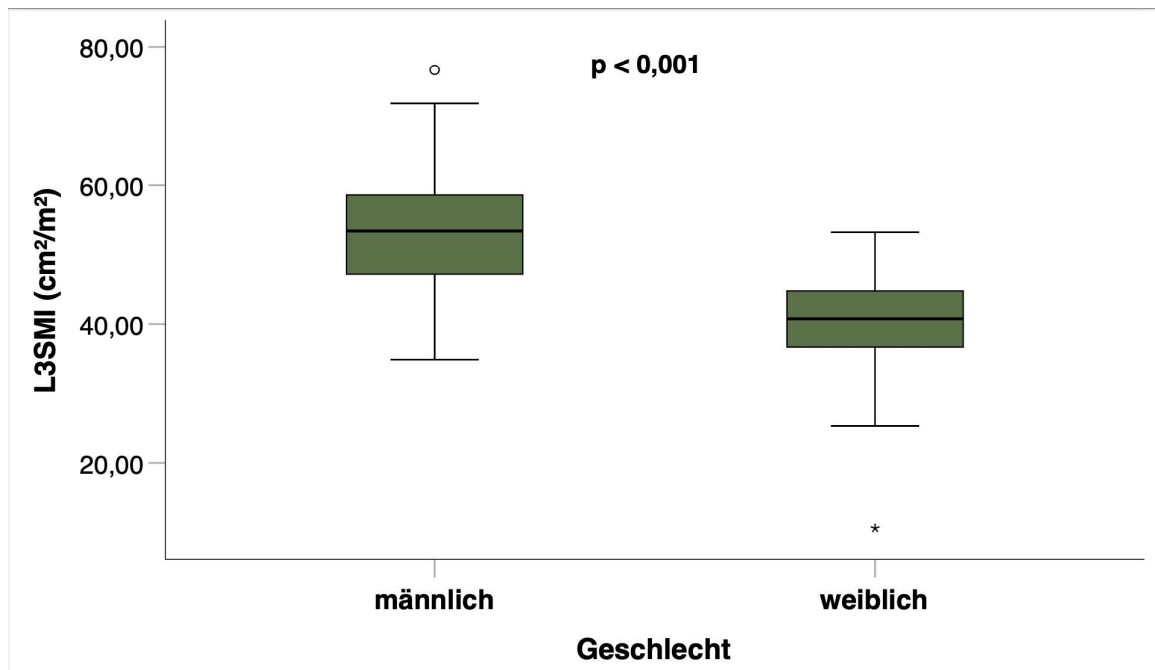


Abb. 13: L3SMI nach Geschlecht

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert

Erwartungsgemäß bestand ein signifikanter Unterschied im L3SMI zwischen Patienten verschiedener Altersgruppen ($p = 0,035$). Als signifikant unterschiedlich erwiesen sich dabei der L3SMI von <50-jährige Patienten zu >71-jährigen ($p = 0,011$) und von 51-60-jährige zu >71-jährigen ($p = 0,042$) (Abb. 15).

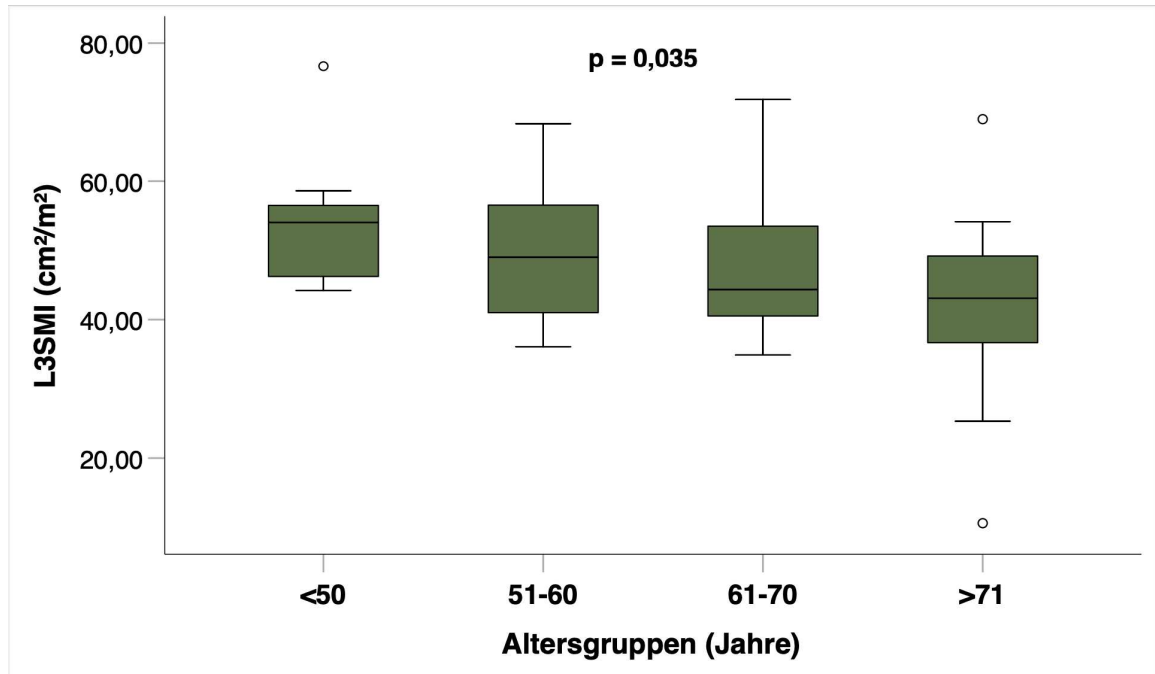


Abb. 14: L3SMI innerhalb der Altersgruppen

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter; p = p-Wert

Ähnlich wie bereits bei L3SMI gesehen, gab es auch bei L3PMI einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern und den Altersgruppen. Der mediane L3PMI ergab bei Männern einen statistisch signifikanten Unterschied zu Frauen ($p < 0,001$). Und wie auch beim L3SMI zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,027$) zwischen den zwei jüngeren Altersgruppen im Vergleich zur höchsten Altersgruppe ($p = 0,027$ & $p = 0,012$) - Abb. 16.

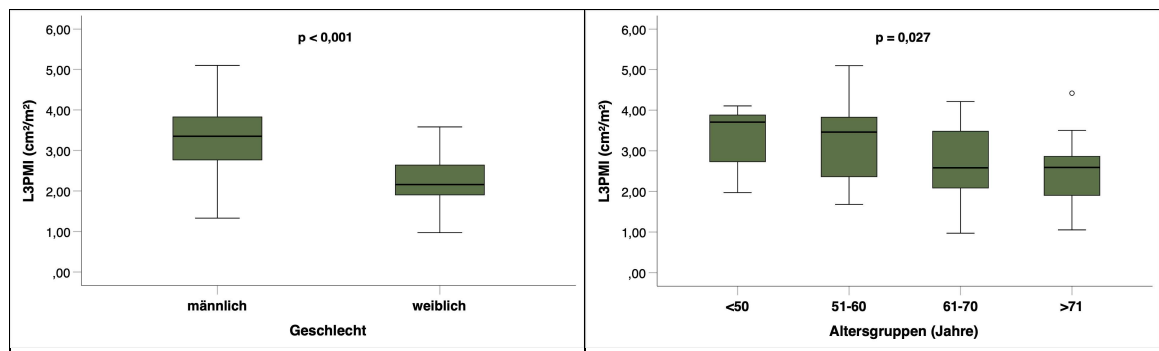


Abb. 15: L3PMI innerhalb des Geschlechts & innerhalb der Altersgruppen

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter; p = p-Wert

3.2.1.2 L3SMI & L3PMI - Tumorstaging

Um mögliche klinische Faktoren zu berücksichtigen, die sich eventuell auf L3SMI bzw. L3PMI auswirken, wurden Analysen zum Einfluss des T-Stadiums und des UICC auf L3SMI und L3PMI durchgeführt.

Bei der Analyse der T-Stadien zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des L3SMI ($p = 0,223$) (Abb. 17a). Es ergab sich aber, dass der mediane L3PMI bei Patienten mit geringer Tumorgöße (T) signifikant höher war als bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium ($p = 0,01$) (Abb. 17b).

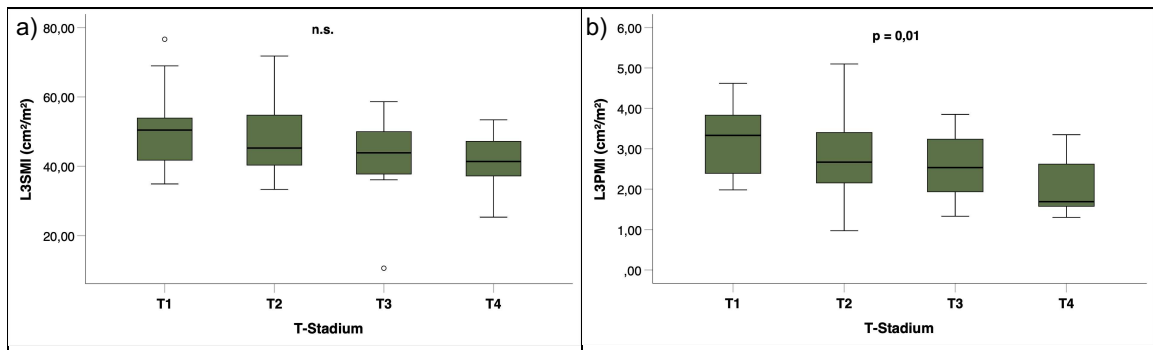


Abb. 16: Korrelation zwischen L3SMI bzw. L3PMI und dem T-Stadium

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert; n.s.= nicht signifikant

Bei der Untersuchung der UICC-Klassifikation wiesen die Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien sowohl einen signifikant niedrigeren L3SMI ($p = 0,026$) (Abb. 18a) als auch L3PMI ($p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten mit frühen Tumorstadien auf (Abb. 18b).

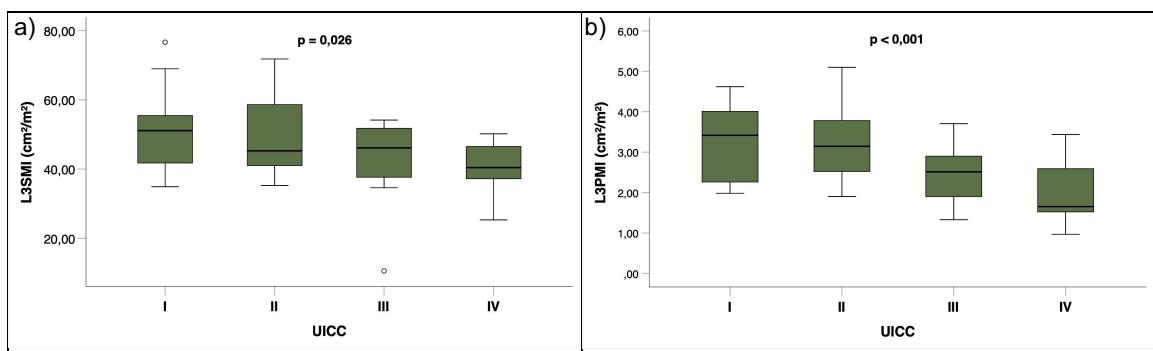


Abb. 17: Korrelation zwischen L3SMI bzw. L3PMI und UICC-Stadium

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert; UICC= Union for International Cancer Control

3.2.1.3 L3SMI & L3PMI – weitere Analysen

Die Analyse des Albumin-Serum-Werts in Zusammenhang mit dem präoperativen L3SMI ergab keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,547$), ebenso wenig wie zwischen dem L3SMI und postoperativen Komplikationen ($p=0,316$) (Abb. 19).

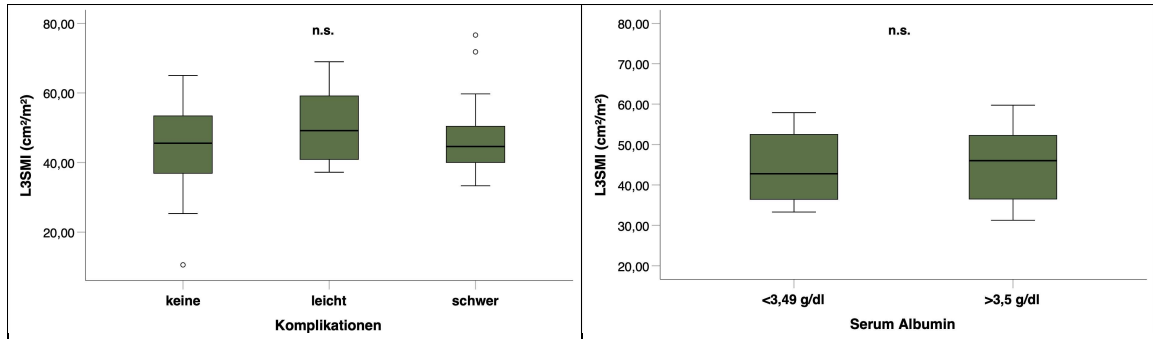


Abb. 18: Korrelation zwischen L3SMI und aufgetretenen Komplikationen bzw. Serumalbumin

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; n.s.= nicht signifikant; g= gramm; dl= deziliter

Auch bei der Analyse des L3PMI gab es keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf den Albumin-Gehalt ($p=0,107$) oder der postoperativen Komplikationen ($p=0,286$) (Abb. 20).

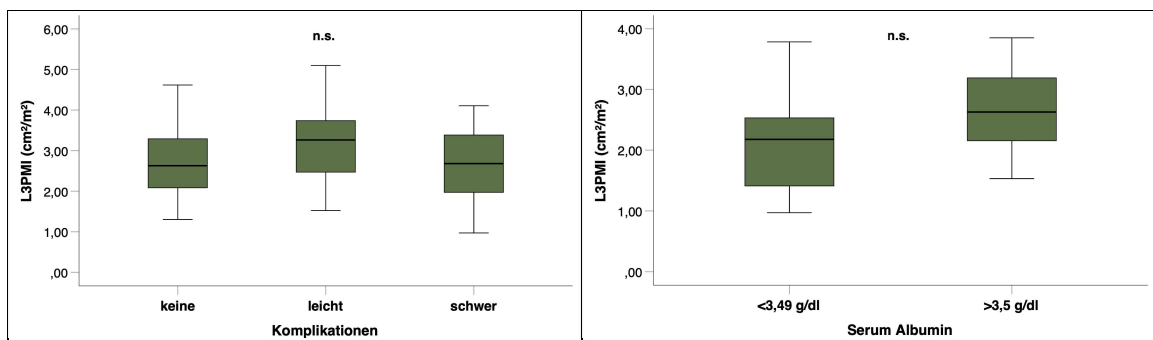


Abb. 19: Korrelation zwischen L3PMI und aufgetretenen Komplikationen bzw. Serumalbumin

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; g= gramm; dl= deziliter; n.s.= nicht signifikant

3.2.1.4 L3SMI & L3PMI – postoperatives Überleben

Das Hauptaugenmerk unserer Analysen lag auf dem postoperativen Überleben der Patienten und dessen Zusammenhang mit dem präoperativem L3SMI und L3PMI. Zunächst verglichen wir die L3SMI der Patienten, die verstorben sind mit denen der Langzeitüberlebenden. Die Überlebenden wiesen einen signifikant höheren L3SMI auf ($p=0,047$; Abb. 21). Kaplan-Meier-Analysen ergaben einen klaren Trend, dass Patienten mit einem L3SMI oberhalb der 75. Perzentile ($>53,3566 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) ein verbessertes medianes Überleben

aufwiesen (1435 [95 % KI: 0-3222] Tage vs. 473 [95 % KI: 218-728] Tage und 403 [95 % KI: 109-697] Tage; log rank $X^2(2) = 5,303$, $p=0,071$) (Abb. 22).

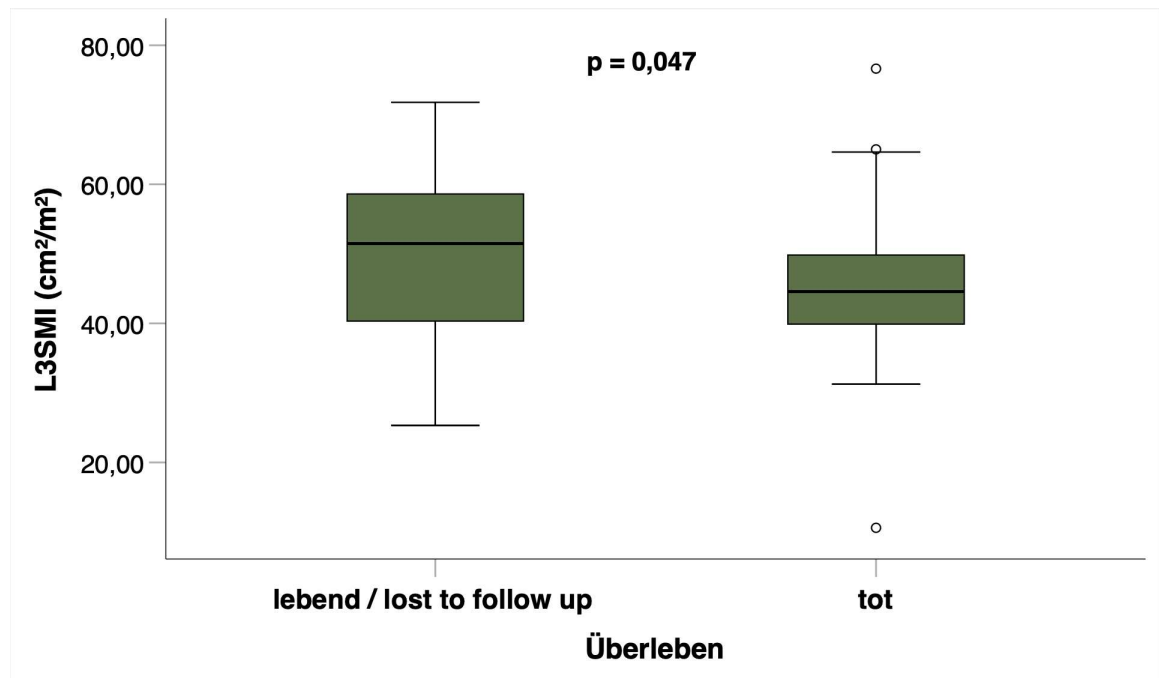


Abb. 20: Höhe des L3SMI in Bezug auf den gewählten Endpunkt (survival status)

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert

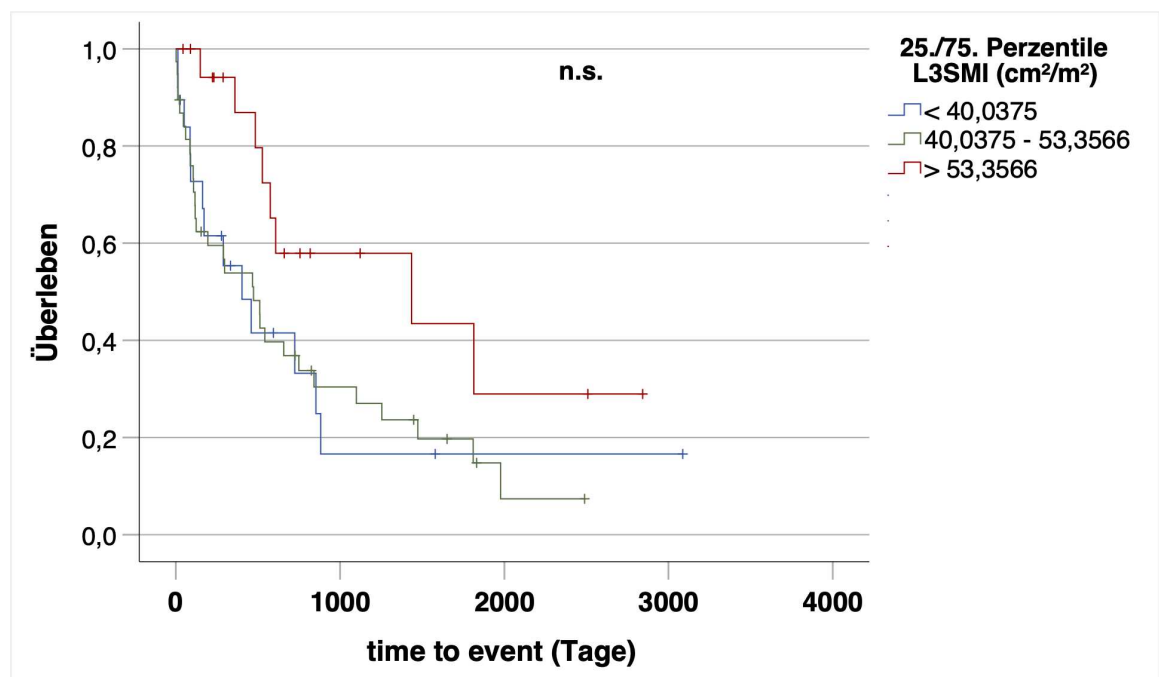


Abb. 21: Gesamtüberleben anhand L3SMI

n.s.= nicht signifikant; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter

Anschließend wurde mittels des Cutoff-Finders ein optimaler Cutoff bestimmt, um das postoperative Überleben abhängig vom präoperativem L3SMI zu bewerten. Patienten mit einem L3SMI oberhalb des Cutoffs von 54,26 cm²/m² hatten ein signifikant verbessertes postoperatives Überleben im Vergleich zu Patienten, deren L3SMI unterhalb des Cutoffs lag (1814 Tage [95%CI: 520-3108] vs. 467 Tage [95%CI: 225-709] Tage; log rank X²(1)= 7,18, p= 0,007) (Abb. 23).

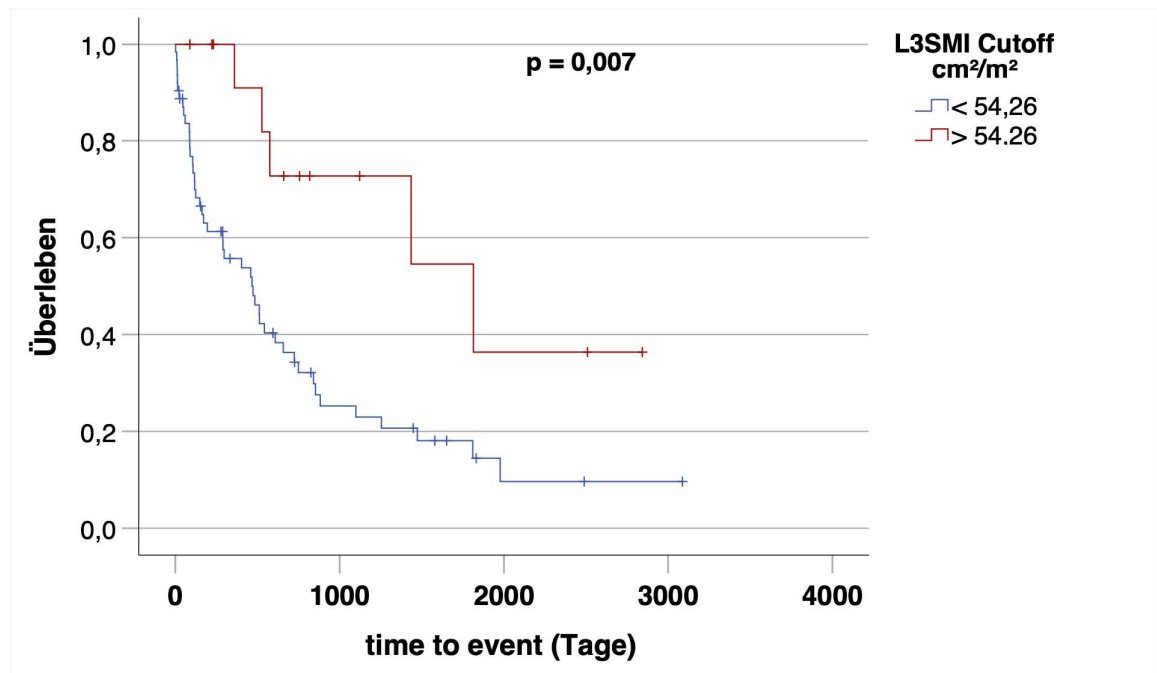


Abb. 22: Gesamtüberleben betrachtet nach optimalem L3SMI Cutoff

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert

Auch bei der Betrachtung des L3PMI zeigte sich ein nicht signifikanter Trend eines höheren L3PMI bei Patienten mit Langzeitüberleben im Vergleich zu verstorbenen Patienten (p= 0,09) (Abb 24).

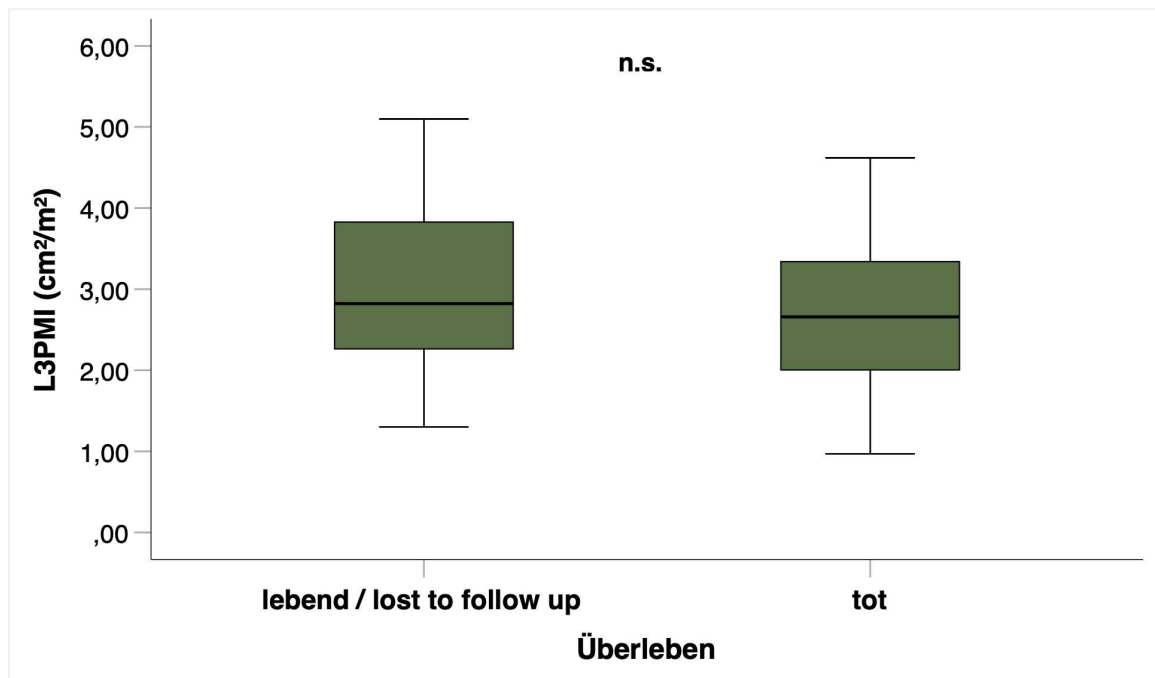


Abb. 23: Höhe des L3PMI in Bezug auf den gewählten Endpunkt (survival status)

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; n.s.= nicht signifikant

Weitere Analysen ergaben, dass Patienten mit einem L3PMI oberhalb der 75. Perzentile ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben als Patienten zwischen der 25. und 75., sowie unter der 25. Perzentile haben (1810 Tage [95 % CI: 64- 3556] vs. 608 Tage [95 % CI: 304-912] vs. 118 Tage [95 % CI: 70-166]; log rank $\chi^2(2) = 18,95$; $p < 0,001$) (Abb 25).

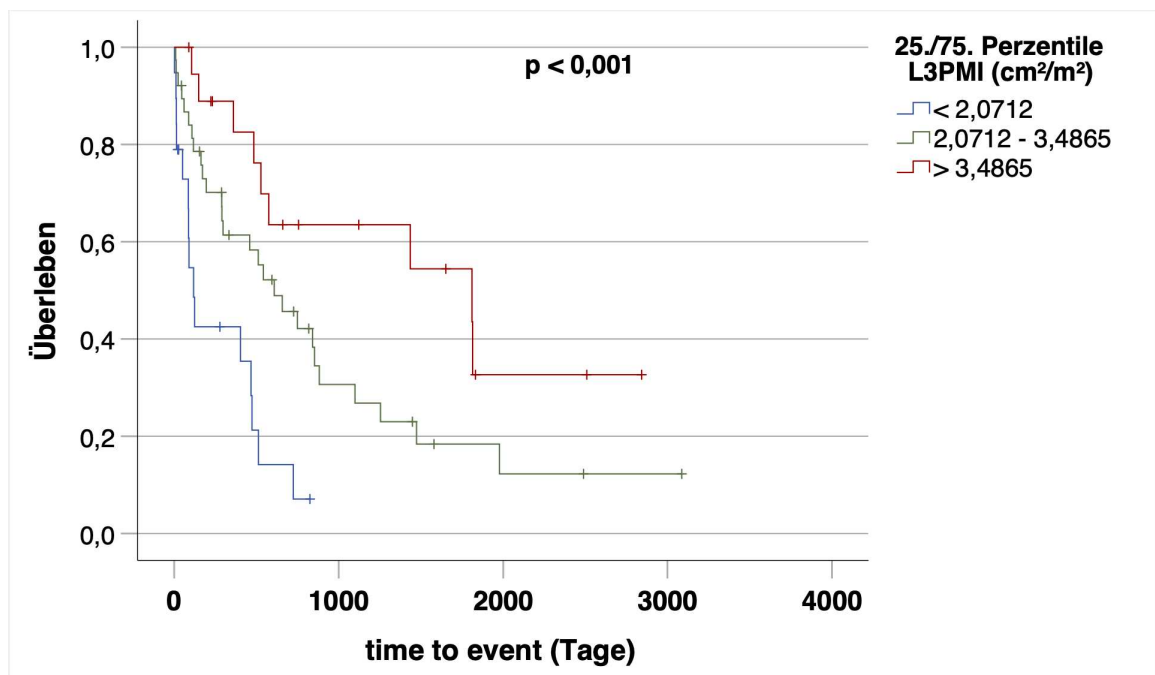


Abb. 24: Gesamtüberleben anhand L3PMI

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert

Die Nutzung eines optimalen Cutoffs ergab ebenfalls eine verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit einem L3PMI oberhalb von 1,685 cm²/m² im Vergleich zu Patienten mit einem Wert unterhalb des Cutoffs (608 Tage [95% CI: 297-919] vs. 87 Tage [95% CI: 33-141], log rank $\chi^2(1) = 18,706$; $p < 0,001$; Abb 28).

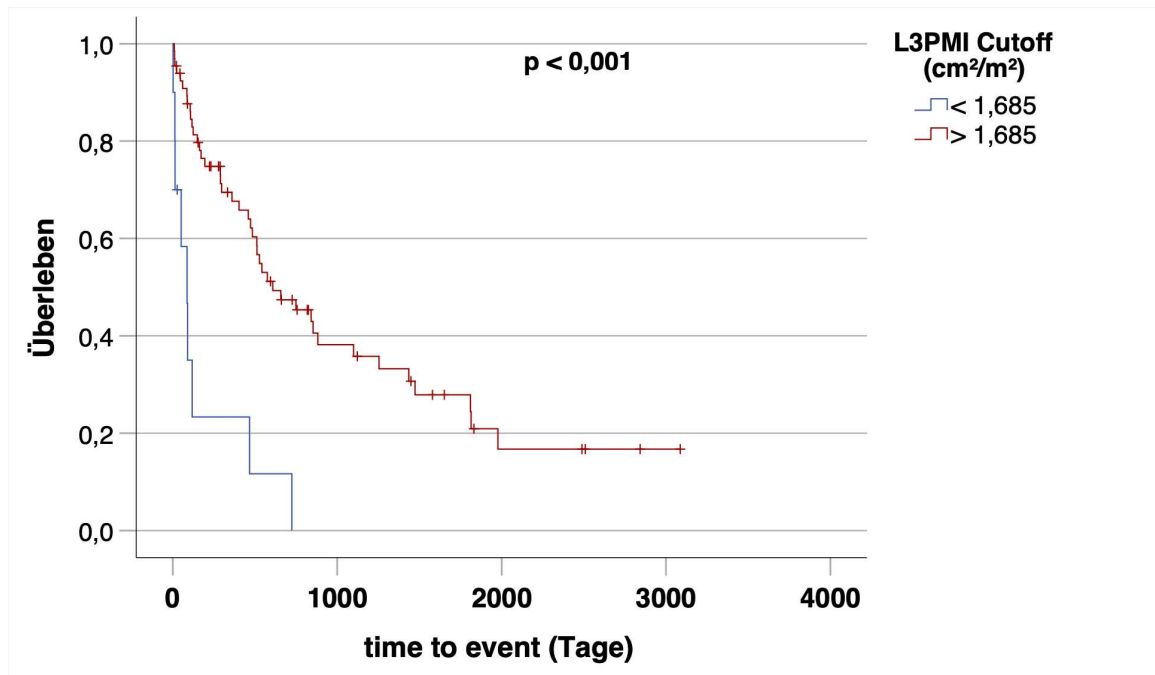


Abb. 25: Gesamtüberleben anhand des optimalen Cutoffs für L3PMI

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert

3.2.1.5 L3SMI & L3PMI – Bedeutung als prognostische Marker

Um die Bedeutung von L3SMI und L3PMI als prognostische Marker weiter zu prüfen, wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden verschiedene patienten- und krankheitsbezogene Parameter berücksichtigt (Tab. 15).

Tabelle 15: Cox-Regressionsanalyse zur Prädiktion der Faktoren auf das Gesamtüberleben

Parameter	Univariate Cox Regression		Multivariate Cox Regression	
	Signifikanz	Hazard Ratio (95% CI)	Signifikanz	Hazard Ratio (95% CI)
Geschlecht	0.266	0.730 (0.419 - 1.271)		
Alter	0.027	1.034 (1.004 – 1.064)	0.743	1.018 (0.917 – 1.129)
Größe in cm	0.855	0,997 (0.971 – 1.025)		
Gewicht kg	0.213	0.990 (0.976 – 1.006)		
BMI	0.208	0.963 (0.909 – 1.021)		
Natrium mmol/l	0.684	0.986 (0.922 – 1.054)		
Kalium mmol/l	0.149	0.647 (0.358 – 1.169)	0.327	0.551 (0.167 – 1.818)

Creatinin mg/dl	0.407	0.787 (0.446 – 1.388)		
GFR ml/min	0.484	0.996 (0.985 – 1.007)		
Harnstoff mg/dl	0.710	1.004 (0.981 – 1.028)		
Harnsäure mg/dl	0.920	1.002 (0.960 – 1.046)		
Bilirubin mg/dl	0.191	1.116 (0.947 – 1.316)		
GOT U/l	0.014	1.000 (1.000 – 1.001)	0.879	0.999 (0.984 – 1.014)
gGT U/l	0.297	1.000 (1.000 – 1.001)		
AP U/l	0.195	1.001 (1.000 – 1.002)		
Albumin g/dl	0.569	0.803 (0.377 – 1.710)		
TSH	0.885	0,986 (0.811 – 1.198)		
CEA	0.112	1.014 (0.997 – 1.031)	0.281	1.013 (0.989 – 1.037)
AFP	0.217	1.017 (0.990 – 1.044)		
CA19-9	0.069	1.000 (1.000 – 1.000)	0.967	1.000 (1.000 – 1.000)
INR	0.230	3.833 (0.427 – 34.423)	0.604	4.966 (0.012-2127.682)
aPTT	0.160	1.032 (0.988 – 1.078)		
UICC	< 0,001			
L3SMI (cm ² /m ²)	0.006	0.962 (0.936 – 0.989)	0.838	1.012 (0.905 – 1.132)
L3PMI (cm ² /m ²)	< 0.001	0.529 (0.366 – 0.766)	0.022	0.285 (0.098 – 0.831)

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; CI = Konfidenzintervall

L3SMI und L3PMI wurden in dieser Analyse als prognostische Faktoren für das postoperative Gesamtüberleben identifiziert (HR 0,962 (0,936 – 0,989); p= 0,006 und HR 0,529 (0,366 - 0,766); p< 0,001). Darüber hinaus zeigte sich L3PMI auch als unabhängig gegenüber anderen Einflussfaktoren wie Alter, Tumormarker und einiger Laborwerte wie INR, CEA und GOT, die mit Organdysfunktion assoziiert sind (HR 0,285 (0,098 - 0,831); p= 0,022). Bei L3SMI konnte dies bei gleicher Analyse nicht bestätigt werden (HR 1,012 (0,905 - 1,132); p= 0,838).

Zur weiteren Untersuchung der Vorhersagekraft von L3SMI und L3PMI wurden ROC-Analysen durchgeführt. Dazu untersuchten wir L3SMI und L3PMI in Bezug auf das 3-, 6-Monats- und Gesamtüberleben. Die erhaltenen AUC-Werte wurden mit den AUC-Werten von Alter und UICC-Stadium als andere relevante prognostische Marker verglichen. Dabei waren die Werte für L3SMI (AUC 0,64) und L3PMI (0,62) ähnlich den Werten für UICC-Stadium (AUC 0,62) und Patientenalter (AUC 0,62) bezogen auf das Gesamtüberleben (Abb. 27). Für das 3-Monats- und 6-Monats-Überleben wurden besonders für L3PMI hohe AUC-

Werte ermittelt (3 Monate 0,73; 6 Monate 0,73), was den prognostischen Wert dieses Markers stärkt (Abb. 28, 29, Tabelle 16).

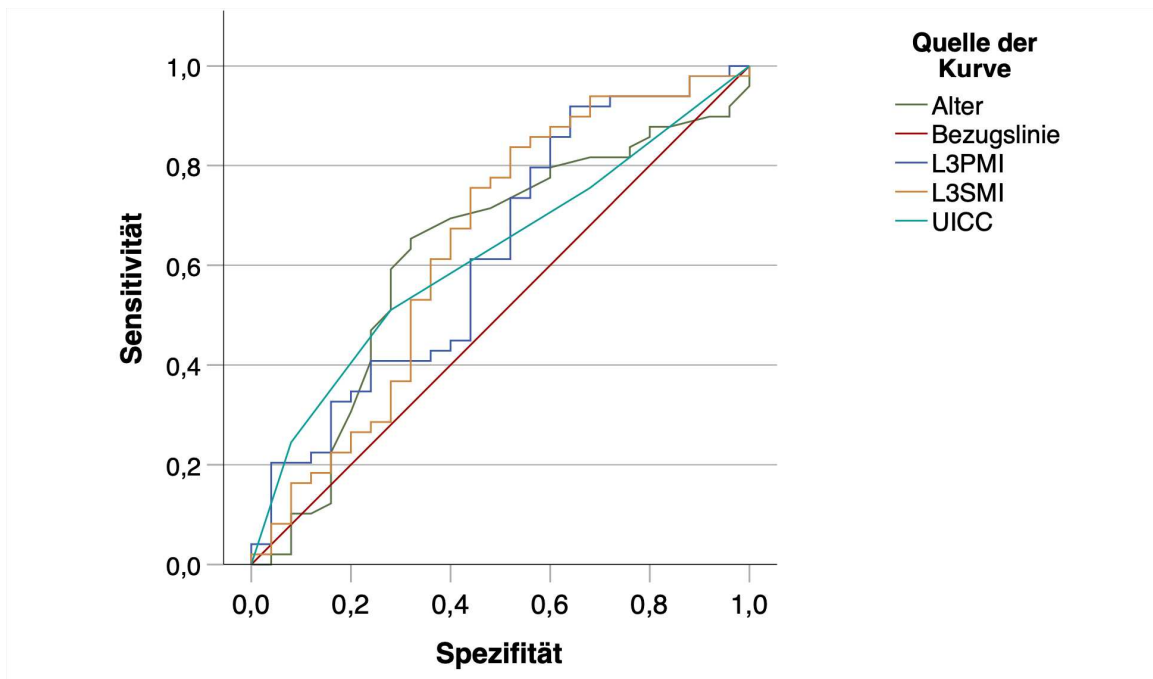


Abb. 26: Messung der Gütekriterien bezogen auf das Gesamtüberleben

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; UICC= Union for International Cancer Control

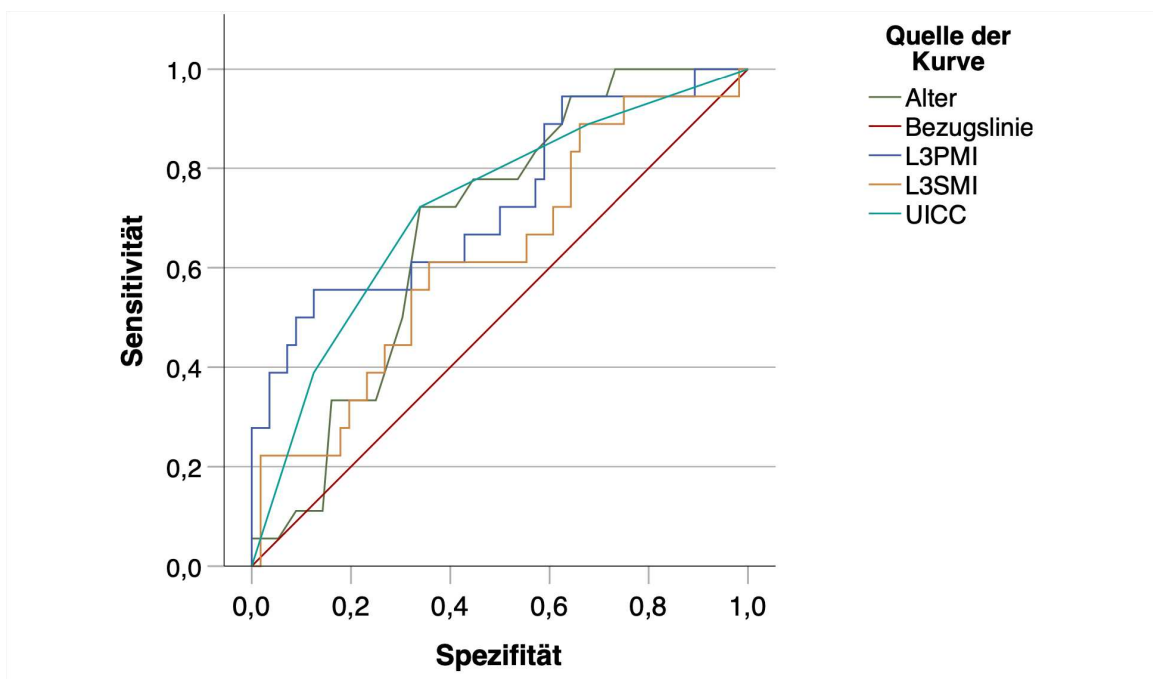


Abb. 27: Messung der Gütekriterien bezogen auf das 3-Monats-Überleben

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; UICC= Union for International Cancer Control

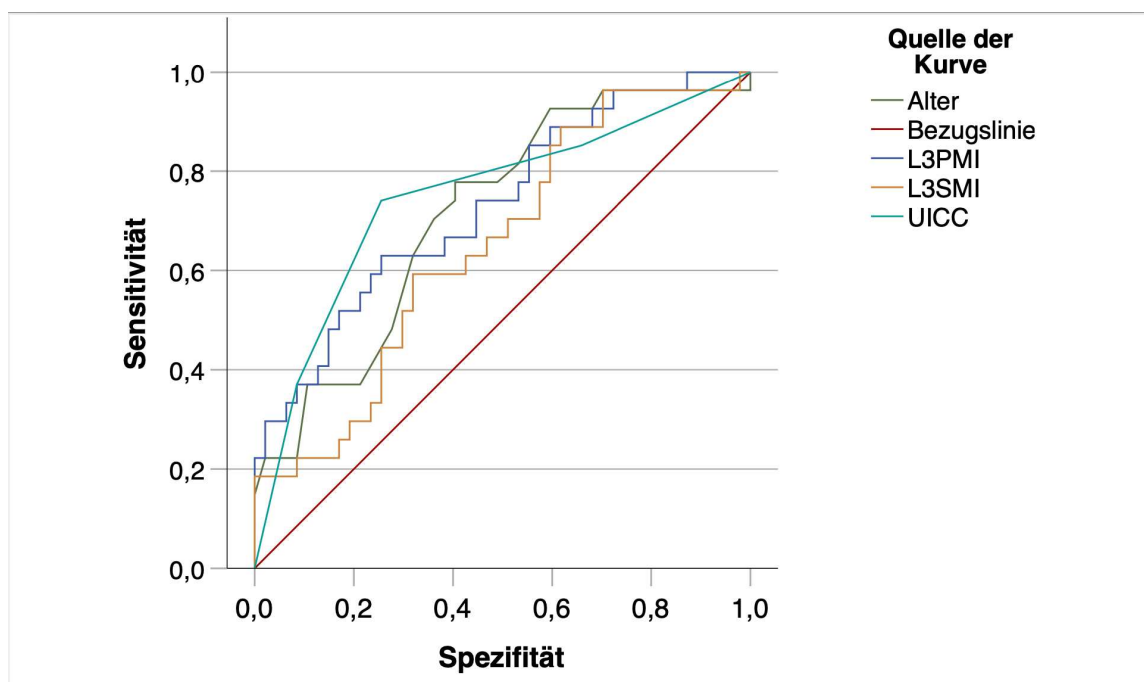


Abb. 28: Messung der Gütekriterien bezogen auf das 6-Monats-Überleben

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; UICC= Union for International Cancer Control

Tabelle 16: Fläche der ROC-Kurven anhand verschiedener Endpunkte

Fläche unter der ROC Kurve	Gesamtüberleben	3 Monats Überleben	6 Monatsüberleben
Alter in Jahren	0,621	0,682	0,715
UICC	0,619	0,720	0,747
L3SMI	0,642	0,623	0,651
L3PMI	0,624	0,729	0,730

ROC= receiver operating characteristic; L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; UICC= Union for International Cancer Control

3.2.1.6 L3SMI & L3PMI - Entzündungsparameter / Korrelationen

Zur weiteren Analyse der prognostischen Relevanz von L3SMI und L3PMI wurden Korrelationsanalysen mit verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern durchgeführt. L3SMI korrelierte positiv moderat mit der Körpergröße ($r_s = 0,330$, $p = 0,004$), stark mit dem Körpergewicht ($r_s = 0,649$, $p < 0,001$) und stark mit dem BMI der Patienten ($r_s = 0,586$, $p < 0,001$). Moderate negative Korrelationen wies L3SMI mit dem Tumormarker CA19-9 ($r_s = -0,395$, $p = 0,008$), dem Entzündungsmarker CRP ($r_s = -0,313$, $p = 0,007$) und der Leukozytenzahl auf ($r_s = -0,357$, $p = 0,002$).

Diese Korrelationen ließen sich auch bei L3PMI herausfinden, wobei im Unterschied zu L3SMI beim Körpergewicht der Patienten hier eine nur moderate Korrelation ($r_s = 0,460$, $p < 0,001$) vorliegt und bei CA19-9 hingegen eine starke Korrelation ($r_s = -0,545$, $p < 0,001$). (Tab. 17)

Tabelle 17: Korrelationsanalysen von L3SMI und L3PMI

	L3SMI		L3PMI	
	Korrelations- koeffizient	Signifikanz	Korrelations- koeffizient	Signifikanz
Alter	-0.370	0.001	-0.393	<0.001
Höhe (cm)	0.330	0.004	0.252	0.028
Gewicht (kg)	0.649	<0.001	0.460	<0.001
BMI	0.586	<0.001	0.411	<0.001
Natrium (mmol/l)	0.114	0.335	0.165	0.160
Kalium (mmol/l)	-0.055	0.641	-0.129	0.274
Kreatinin (ml/min)	0.236	0.042	0.085	0.468
GFR (ml/min)	0.193	0.104	0.334	0.004
Harnstoff (mg/dl)	-0.002	0.988	-0.022	0.852
Harnsäure (mg/dl)	0.293	0.103	0.126	0.493
Bilirubin (mg/dl)	-0.193	0.109	-0.052	0.668
GOT (U/l)	-0.171	0.145	-0.099	0.403
γGT (U/l)	-0.072	0.551	-0.095	0.434
AP (U/l)	-0.428	0.001	-0.383	0.003
Albumin (g/dl)	0.118	0.573	0.268	0.196
TSH	-0.037	0.782	-0.147	0.274
CEA	-0.184	0.268	-0.253	0.125
AFP	-0.224	0.183	-0.054	0.751
CA19-9	-0.395	0.008	-0.545	<0.001
INR	-0.085	0.511	-0.070	0.589
aPTT	-0.230	0.072	-0.124	0.336
CRP	-0.313	0.007	-0.388	0.001
Leukozyten	-0.357	0.002	-0.396	<0.001

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers

3.2.1.7 L3SMI & L3PMI als geschlechtsspezifische prognostische Marker

Im Folgenden wurden auch mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Vorhersagewerte von L3SMI und L3PMI untersucht.

Bezüglich des postoperativen Überlebens zeigte sich zwischen den Geschlechtern kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,264$) (Abb 30).

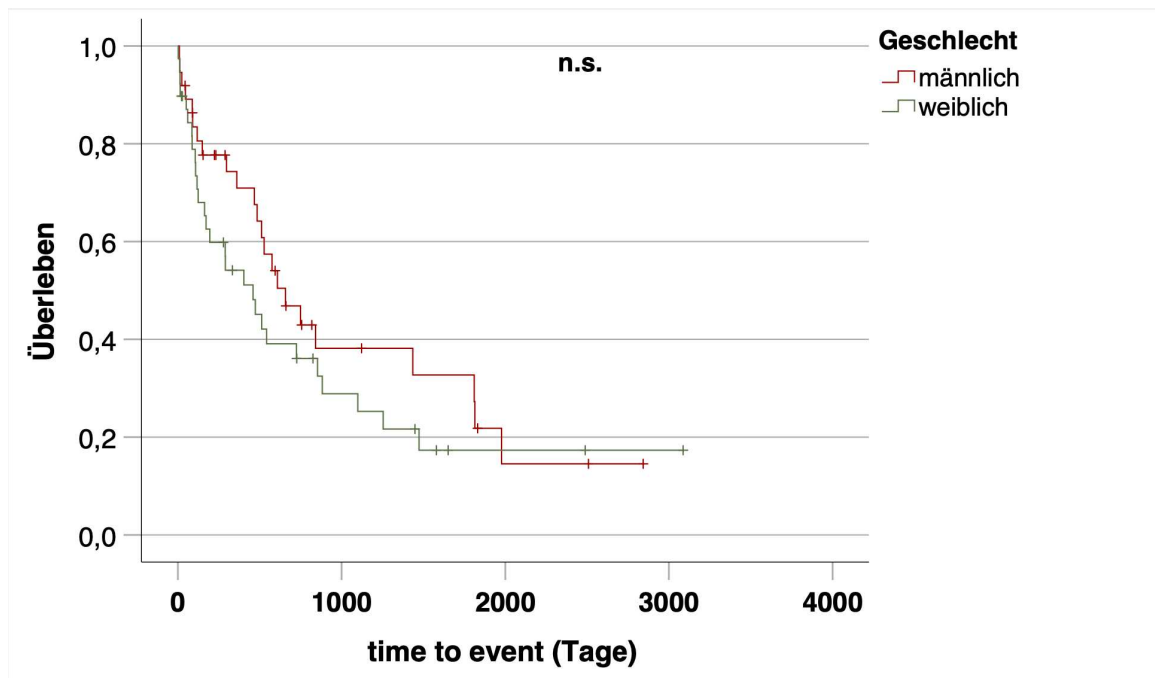


Abb. 29: Gesamtüberleben nach Geschlecht getrennt

n.s.= nicht signifikant

Weitere Analysen wurden geschlechtsspezifisch durchgeführt, um den prognostischen Wert von L3SMI und L3PMI auch innerhalb der Subgruppen untersuchen zu können. Kaplan-Meier-Analysen wurden zunächst mit dem Median der Gesamtkohorte geschlechts-getrennt durchgeführt. Dabei zeigte sich für L3SMI nur in der männlichen Subgruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen Patienten oberhalb und unterhalb des Medians (L3SMI: 841 Tage [95% CI: 0- 1912] vs. 118 Tage [95% CI: 46- 190], log rank $X^2(1) = 5,042$; $p = 0,025$) (Abb. 31a). Für L3PMI zeigte sich in der männlichen Subgruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen Patienten oberhalb und unterhalb des Medians (749 Tage [95% CI: 376-1122] vs. 467 Tage [95% CI: 0-1175], log rank $X^2(1) = 3,24$; $p = 0,072$) (Abb. 31b)

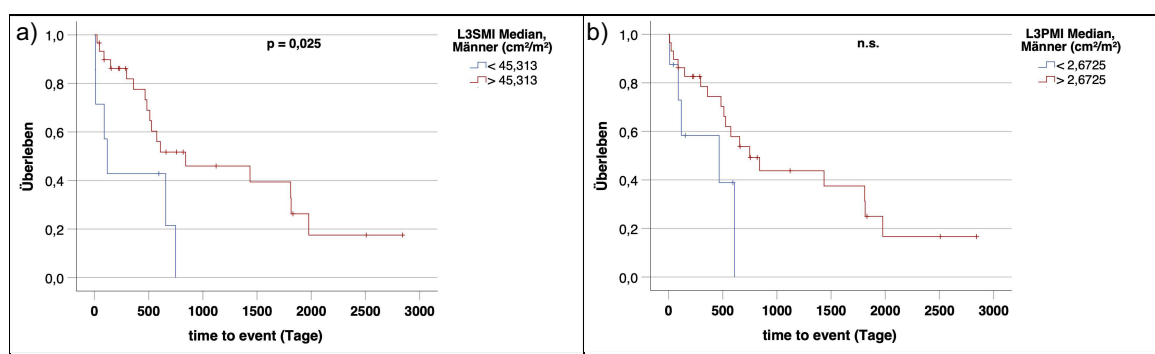


Abb. 30: Gesamtüberleben der Männer anhand L3SMI und L3PMI

als Cutoff wurde der Median der Kohorte gewählt

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter; p= p-Wert; n.s.= nicht signifikant

Die weibliche Subgruppe wies keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen L3SMI und L3PMI und dem postoperativen Überleben auf (L3SMI: $p = 0,513$; L3PMI: $p = 0,491$) (Abb. 32a & b).

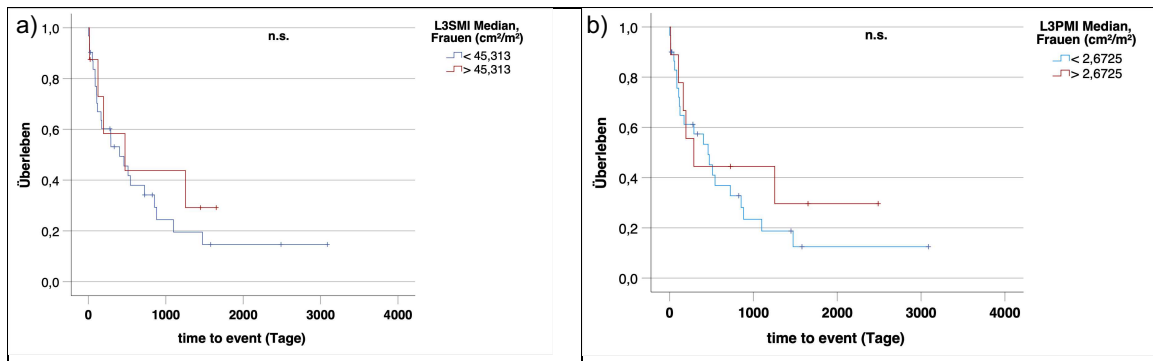


Abb. 31: Gesamtüberleben der Frauen anhand L3SMI und L3PMI als Cutoff wurde der Median der Kohorte gewählt

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter; n.s.= nicht signifikant

Mithilfe des *Optimal-Cutoff-Finders* wurden geschlechtsspezifische Cutoffs zur weiteren Analyse auf Basis des log-rank-Tests ermittelt. Der Cutoff bei Männern lag für L3SMI bei $48,48 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und für L3PMI bei $3,285 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. In der männlichen Kohorte zeigte sich ein signifikant längeres postoperatives Überleben zwischen den Patienten oberhalb und unterhalb des Cutoffs, sowohl für L3SMI als auch für L3PMI (L3SMI: 1435 Tage [95% KI: 0 - 3195] vs. 467 Tage [95% KI: 0 - 1054], log rank $\chi^2(1) = 7,73$; $p = 0,005$ (Abb. 33a) und L3PMI: 1810 Tage [95% KI: 330 - 3290] vs. 467 Tage [95% KI: 0 - 1008], log rank $\chi^2(1) = 12,482$; $p < 0,001$) (Abb 33b).

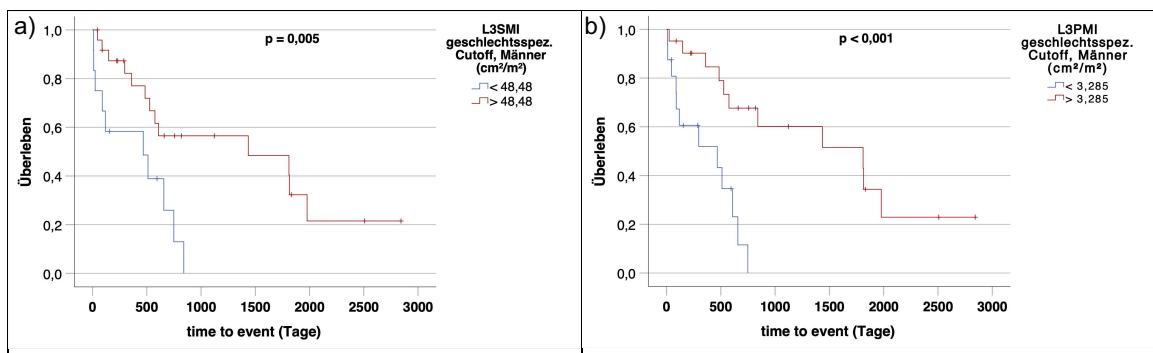


Abb. 32: Gesamtüberleben der Männer anhand L3SMI und L3PMI

als Cutoff wurde der geschlechtsspezifische optimale Cutoff gewählt

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter; p = p-Wert

In der weiblichen Kohorte gab es bei Verwendung des geschlechtsspezifischen Cutoffs für L3PMI von $1,94 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens (512 Tage [95 % CI: 49-975] vs. 86 Tage [95 % CI: 38-134], log rank $\chi^2(1) = 8,97$; $p = 0,003$). Bei L3SMI hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des

Überlebens mit dem geschlechtsspezifischen Cutoff ($36.39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) (512 Tage [95% KI: 294 - 730] (Abb. 34a) vs. 172 Tage [95% KI: 146 - 198], log rank $X^2(1) = 1,574$; $p = 0,210$) (Abb 34b).

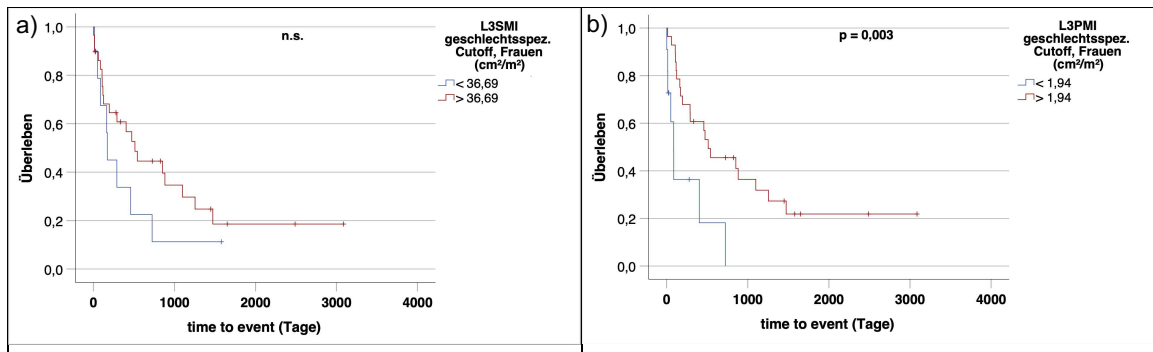


Abb. 33: Gesamtüberleben der Frauen anhand L3SMI und L3PMI

Gewählt wurde der geschlechtsspezifische optimale Cutoff

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; cm^2 = Quadratcentimeter; m^2 = Quadratmeter; p = p-Wert

Um den geschlechtsspezifischen Vorhersagewert beider Indizes weiter zu überprüfen, wurden Cox-Regressionsanalysen bzw. Kaplan-Meier-Analysen für die jeweilige Geschlechter-Subgruppe durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 18 und in Abbildung 35 aufgeführt:

Tabelle 18: Cox-Regression geschlechtsspezifisch

Univariate Cox Regression			
Parameter	Geschlecht	Signifikanz	Hazard Ratio (95% CI)
Alter	m	0.288	1.023 (0.981 – 1.068)
	w	0.087	1.035 (0.995 – 1.078)
Größe (cm)	m	0.673	0.989 (0.937 – 1.043)
	w	0.172	1.035 (0.985 – 1.088)
Gewicht (kg)	m	0.094	0.977 (0.951 – 1.004)
	w	0.384	1.013 (0.984 – 1.043)
BMI	m	0.132	0.932 (0.851 – 1.021)
	w	0.683	1.019 (0.930 – 1.116)
Natrium (mmol/l)	m	0.059	0.887 (0.783 – 1.005)
	w	0.381	1.042 (0.950 – 1.144)
Kalium (mmol/l)	m	0.156	0.477 (0.172 – 1.326)
	w	0.360	0.716 (0.349 – 1.466)
Kreatinin (mg/dl)	m	0.420	1.877 (0.407 – 8.660)
	w	0.324	0.720 (0.375 – 1.384)
GFR (ml/min)	m	0.174	0.986 (0.965 – 1.006)
	w	0.993	1.000 (0.987 – 1.013)
Harnstoff (mg/dl)	m	0.118	1.037 (0.991 – 1.085)

	w	0.816	0.997 (0.971 – 1.023)
Harnsäure (mg/dl)	m	0.538	0.772 (0.338 – 1.761)
	w	0.856	1.004 (0.963 – 1.047)
Bilirubin (mg/dl)	m	0.002	3.925 (1.676 – 9.190)
	w	0.975	0.997 (0.810 – 1.227)
GOT (U/l)	m	0.879	1.001 (0.993 – 1.008)
	w	0.028	1.000 (1.000 – 1.001)
γGT (U/l)	m	0.135	1.003 (0.999 – 1.006)
	w	0.604	1.000 (0.999 – 1.001)
AP (U/l)	m	0.003	1.011 (1.004 – 1.018)
	w	0.721	1.000 (0.999 – 1.002)
Albumin (g/dl)	m	0.133	0.153 (0.013 – 1.774)
	w	0.836	0.916 (0.399 – 2.102)
TSH	m	0.618	0.904 (0.608 – 1.345)
	w	0.899	0.984 (0.770 – 1.257)
CEA	m	0.262	1.048 (0.965 – 1.139)
	w	0.235	1.011 (0.993 – 1.029)
AFP	m	0.342	1.021 (0.978 – 1.065)
	w	0.131	1.027 (0.992 – 1.064)
CA19-9	m	0.061	1.000 (1.000 – 1.000)
	w	0.958	1.000 (1.000 – 1.000)
INR	m	0.699	2.320 (0.033 – 165.530)
	w	0.347	3.153 (0.287 – 34.599)
aPTT	m	0.341	0.931 (0.802 – 1.079)
	w	0.115	1.035 (0.992 – 1.081)
L3SMI (cm²/m²)	m	0.018	0.940 (0.893 – 0.990)
	w	0.179	0.967 (0.921 – 1.015)
L3PMI (cm²/m²)	m	0.001	0.393 (0.224 – 0.688)
	w	0.069	0.468 (0.206 – 1.060)

L3PMI= Muskelindex des M. psoas auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; L3SMI= Skelett-muskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; m= männlich; w= weiblich

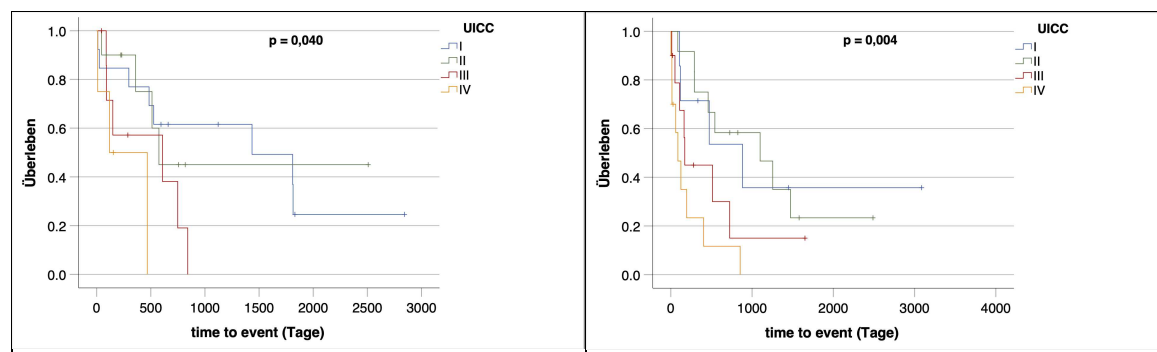


Abb. 34: Gesamtüberleben anhand des UICC-Stadiums bei Männern und Frauen
UICC= Union for International Cancer Control; p= p-Wert

Diese separat nach Geschlechtern angefertigten Analysen bestätigten die prognostische Bedeutung des L3SMI (HR=0,940 (0,893 - 0,990); p= 0,018) und insbesondere des L3PMI (HR= 0,393 (0,224 - 0,688); p= 0,001) nur bei Männern, wohingegen bei Frauen beide Parameter scheinbar keinen relevanten Einfluss auf das postoperative Überleben haben (L3SMI: p= 0,179; L3PMI: p= 0,069).

3.2.2 MMA

Um neben der verhältnismäßigen Muskelmasse auch die Muskelqualität zu berücksichtigen, wurden auch Analysen mit der MMA (*mean muscle attenuation*) durchgeführt. Zuerst wurde eine Häufigkeitsanalyse durchgeführt. Der Median der MMA betrug 28,237 HU (IQR=16,83) bei einem Minimum von -1,32 HU und einem Maximum von 53,33 HU. Die durchgeführte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit dem Median ergab keinen signifikanten Effekt auf die Überlebenszeit (log rank X2(1)= 1,079, p= 0,299) (Abb. 36).

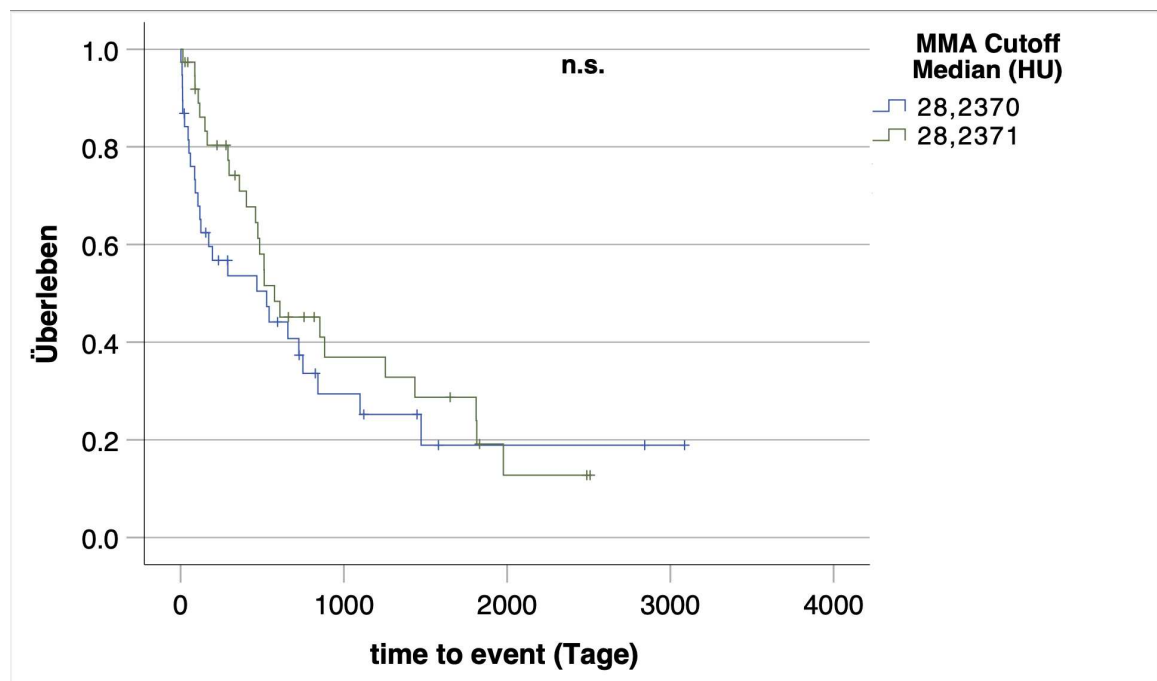


Abb. 35: Gesamtüberleben anhand des medianen MMA

MMA= mean muscle attenuation; HU= hounsfield units; n.s.= nicht signifikant

Anschließend wurde der optimale Cutoff von 35,76HU bestimmt. Patienten mit einem MMA-Wert oberhalb des Cutoffs wiesen ein signifikant längeres Überleben auf als Patienten mit MMA-Werten unterhalb des Cutoffs (853 Tage [95% CI: 0-2698] vs. 512 Tage [95% CI: 284-740], log rank X2(1) = 3,937; p=0,047). (Abb 37).

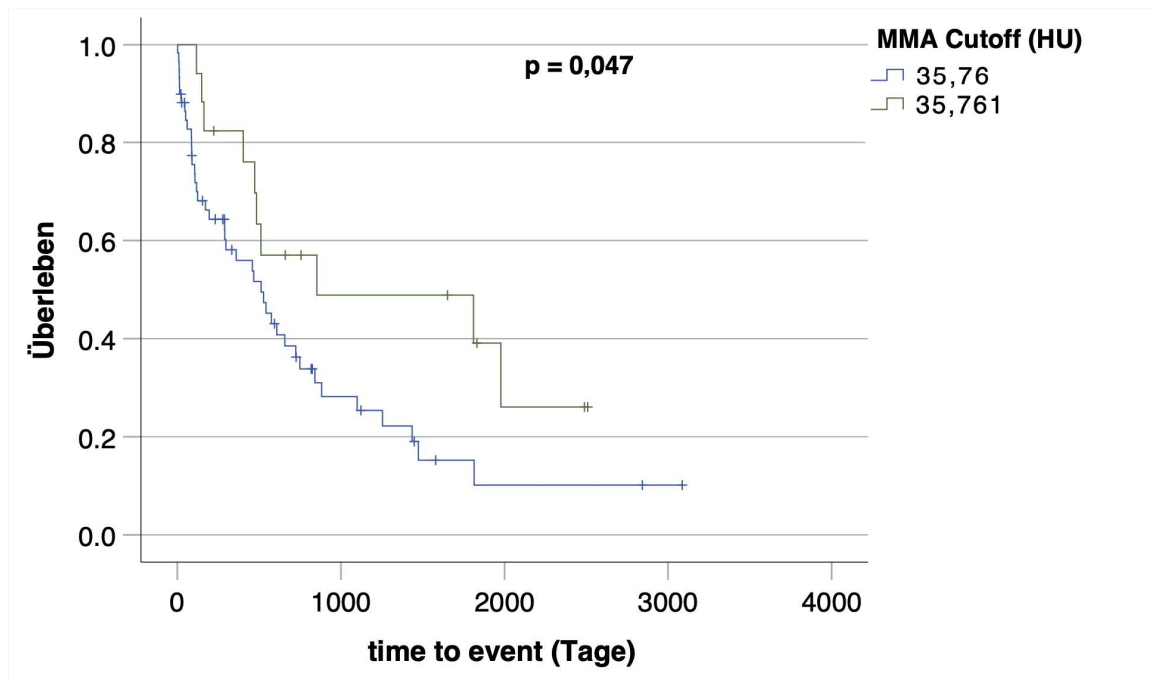


Abb. 36: Gesamtüberleben anhand des optimalen Cutoffs der MMA

MMA= mean muscle attenuation; HU= hounsfield units; p= p-Wert

Um die Muskeldichte und -qualität auch in Kombination zu betrachten, wurden Gruppen anhand folgender Einteilung – wie in Tabelle 19 ersichtlich – erstellt.

Tabelle 19: Einteilung der Gruppen anhand L3SMI und MMA

Parameterkonstellation	Gruppe
L3SMI < 54,26 cm ² /m ² & MMA < 35,76 HU	1
L3SMI > 54,26 cm ² /m ² & MMA > 35,76 HU	2
L3SMI > 54,26 cm ² /m ² & MMA < 35,76 HU	3
L3SMI < 54,26 cm ² /m ² & MMA > 35,76 HU	4

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; MMA= mean muscle attenuation

Die Kohorte bestand überwiegend aus Patienten mit niedriger Muskeldichte und niedriger Muskelqualität, bzw. einem hohen Anteil an intramuskulärem Fett. Diese Gruppe (Gruppe 1) machte 64,5% der Gesamtkohorte aus. Die exakte Verteilung ist Abbildung 38 zu entnehmen.

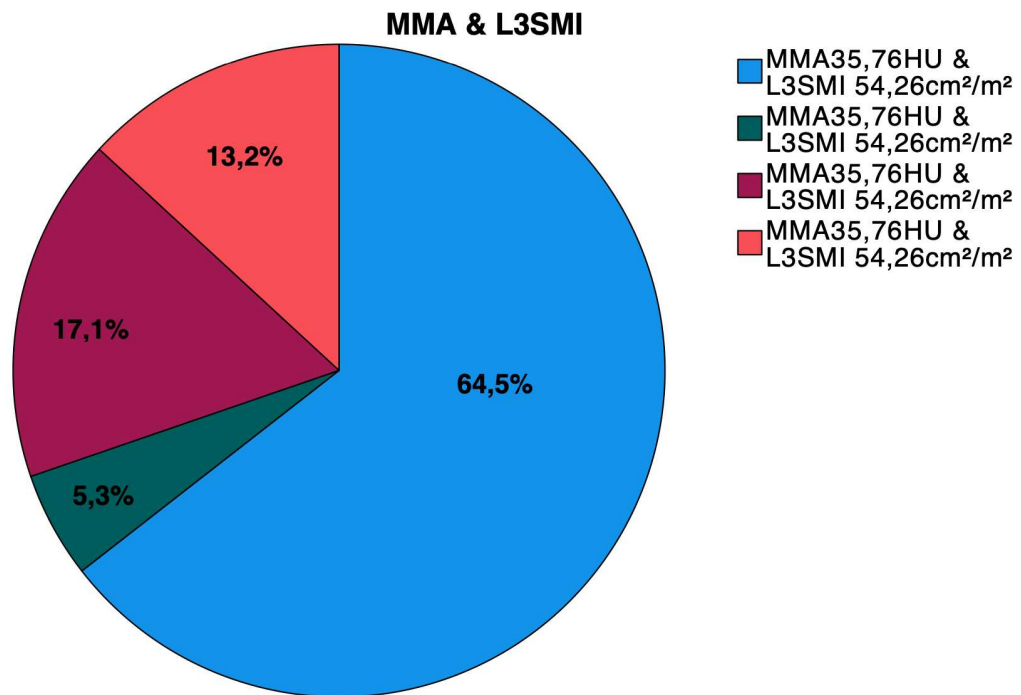


Abb. 37: MMA & L3SMI - Verteilung innerhalb der Kohorte

MMA= mean muscle attenuation; L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; HU= hounsfield units; cm²= Quadratcentimeter; m²= Quadratmeter

Der Vergleich der Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten mit sowohl niedriger Muskeldichte als auch -qualität wiesen ein signifikant niedrigeres medianes Überleben auf ($p=0,007$) (Abb. 39).

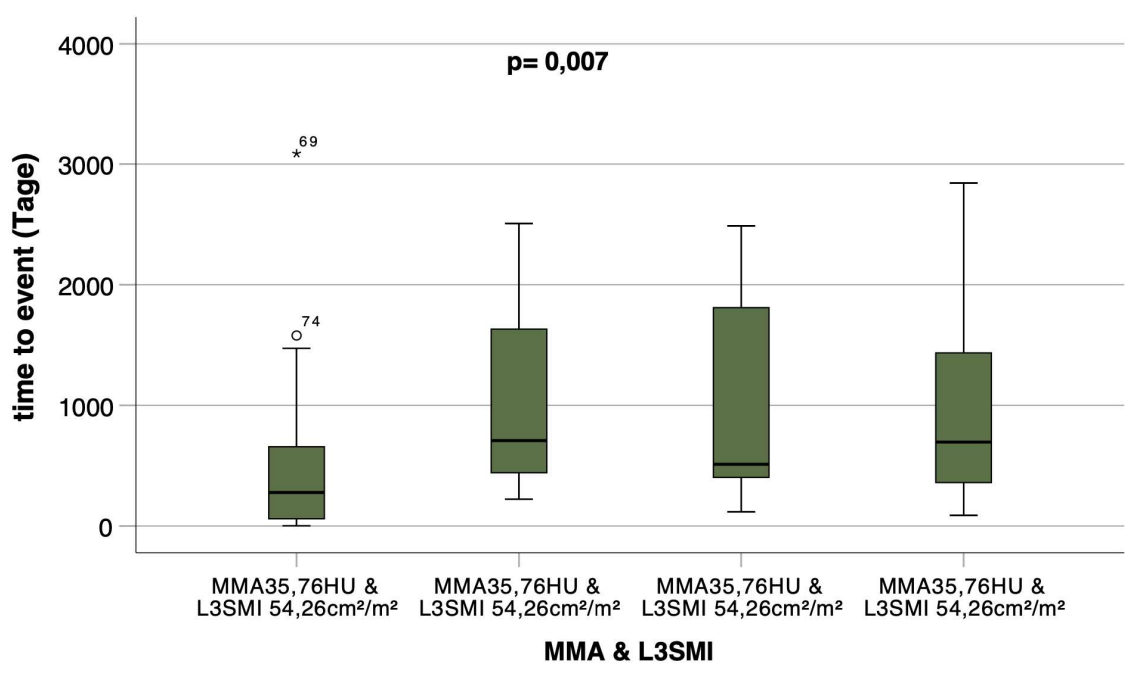


Abb. 38: Bezug von MMA & L3SMI zum time to event - Auswirkungen von MMA & L3SMI auf die Tage bis zum Eintreffen des gewählten Endpunkts

3.3 Osteopenie

Um die Grundkonstitution der Patienten abzuschätzen, wurde neben der Sarkopenie auch die Osteopenie untersucht. Dazu führten wir Messungen der Knochendichte durch und untersuchten die Osteopenie als möglichen prognostischen Marker für das postoperative Überleben der Patienten.

3.3.1 Knochendichte innerhalb der Kohorte

Der Median der gemessenen Knochendichte liegt bei 130,00HU innerhalb der Gesamtkohorte mit einer Spanne von 51,65 HU bis 253,00 HU bei vorliegender Normalverteilung (Abb 40).

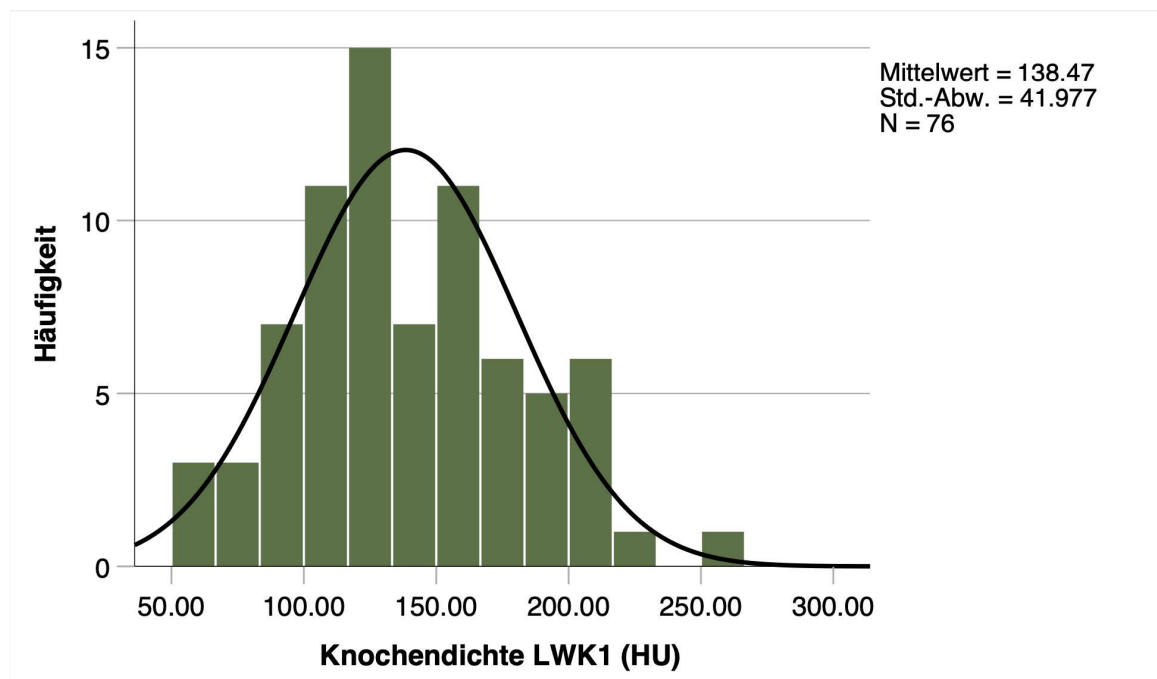


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der Knochendichte

Std.-Abw.= Standardabweichung; N= Anzahl; LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units

3.3.2 Knochendichte – Alter, Geschlecht

Die Knochendichte wurde auch anhand des Alters und des Geschlechts der Patienten betrachtet und analysiert. Die präoperative Knochendichte zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Männern und Frauen ($p= 0,811$) (Abb. 41a). Es bestand allerdings ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der präoperativen Knochendichte zwischen den untersuchten Altersgruppen ($p< 0,001$). Bei der Analyse der Subgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen

<50 sowie 51-60 und der Gruppe der >71-jährigen (<50 / >71: $p = 0,012$; 51-60 vs. >71: $p = 0,042$) (Abb. 41b)

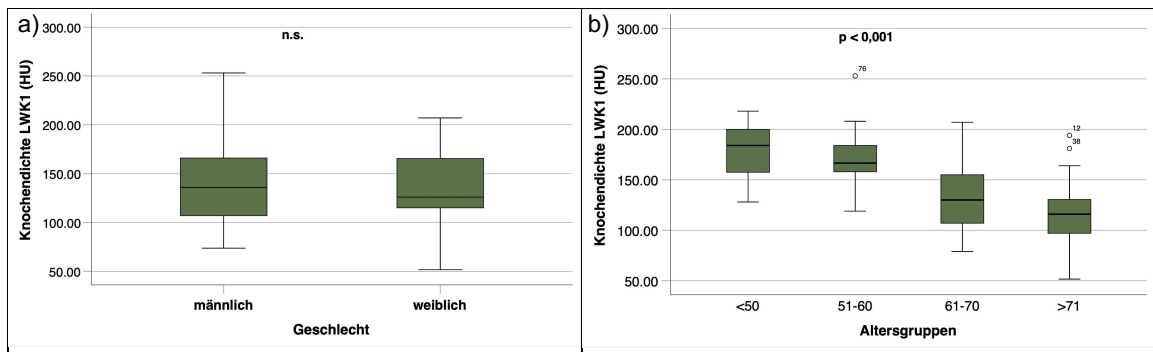


Abb. 40: Verteilung der Knochendichte anhand des Geschlechts bzw. der Altersgruppen
LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert; n.s.= nicht signifikant

3.3.3 Knochendichte – Tumorstaging

Bei der Analyse der präoperativen Knochendichte in Bezug zum Tumorstaging zeigte sich weder bei der Analyse der T-Stadien noch der UICC-Klassifikation ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Stadien (T-Stadium: $p = 0,396$; UICC: $p = 0,613$) (Abb. 42).

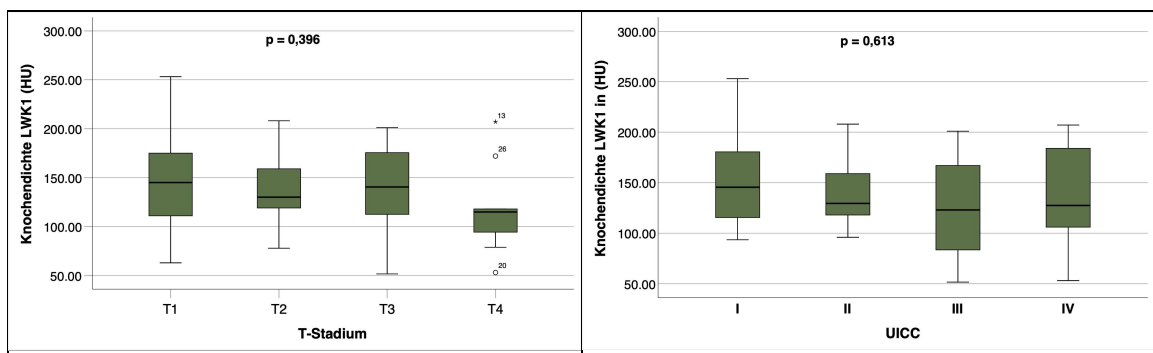


Abb. 41: Verteilung der Knochendichte anhand der T-Stadiums bzw. UICC-Stadiums
LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert; UICC= Union for International Cancer Control

3.3.4 Knochendichte – Calcium-Konzentration

Die Analyse der präoperativen Knochendichte ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu der Calcium-Konzentration im Serum, betrachtet anhand des im Labor vorgeschriebenen Grenzwertes von 2,10mmol/l ($p=0,863$) (Abb. 43).

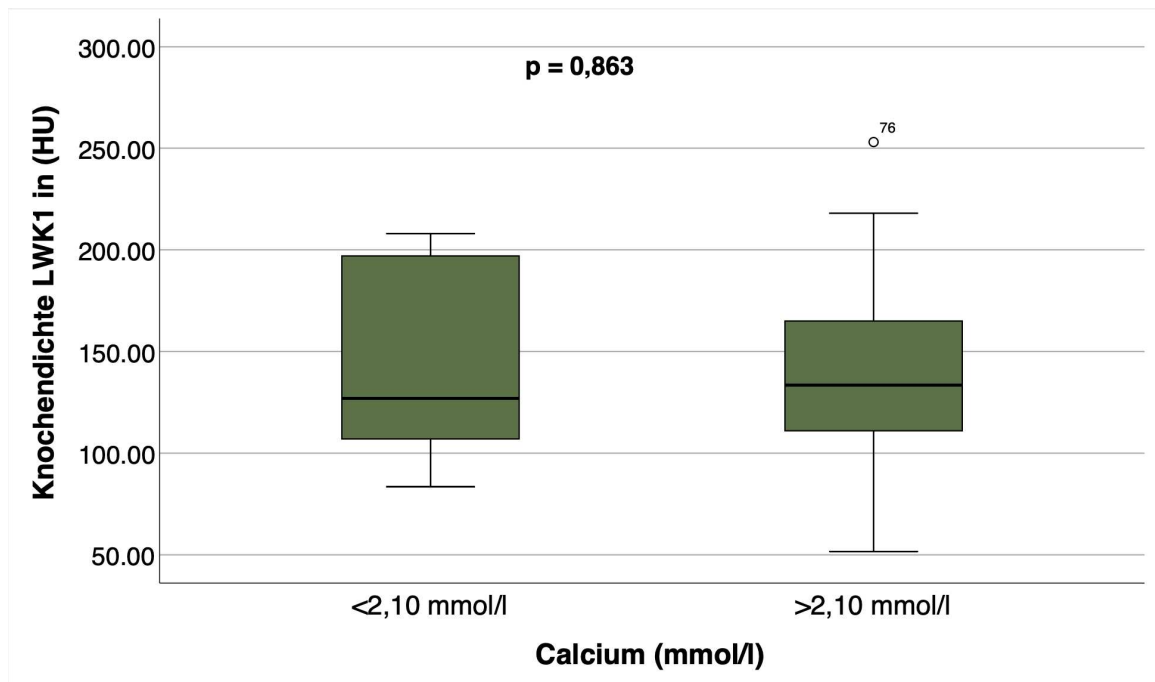


Abb. 42: Verteilung der Knochendichte anhand des Serumcalciums

LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert; mmol= Millimol; l= Liter

3.3.5 Knochendichte – postoperatives Überleben

Um die Bedeutung der Osteopenie als prognostischen Marker für das postoperative Überleben der Patienten analysieren zu können, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Betrachtet man die mediane präoperative Knochendichte (130 HU) als Referenzwert, so zeigt sich, dass Patienten mit einer Knochendichte oberhalb dieses Grenzwertes ein signifikant längeres Überleben aufweisen als Patienten mit Knochendichtewerten unter 130 HU (724 [95 % KI: 0 - 1462] Tage vs. 459 [95 % KI: 119 - 799] Tage; log rank $X^2(1) = 3,949$, $p = 0,047$) (Abb. 45a)

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse führten wir auch eine Analyse der Tertilen durch (1. Tertile 117,41 HU, 2. Tertile 157,46 HU), welche sich ebenfalls als signifikant bezüglich des postoperativen Überlebens erwies (Abb. 44)

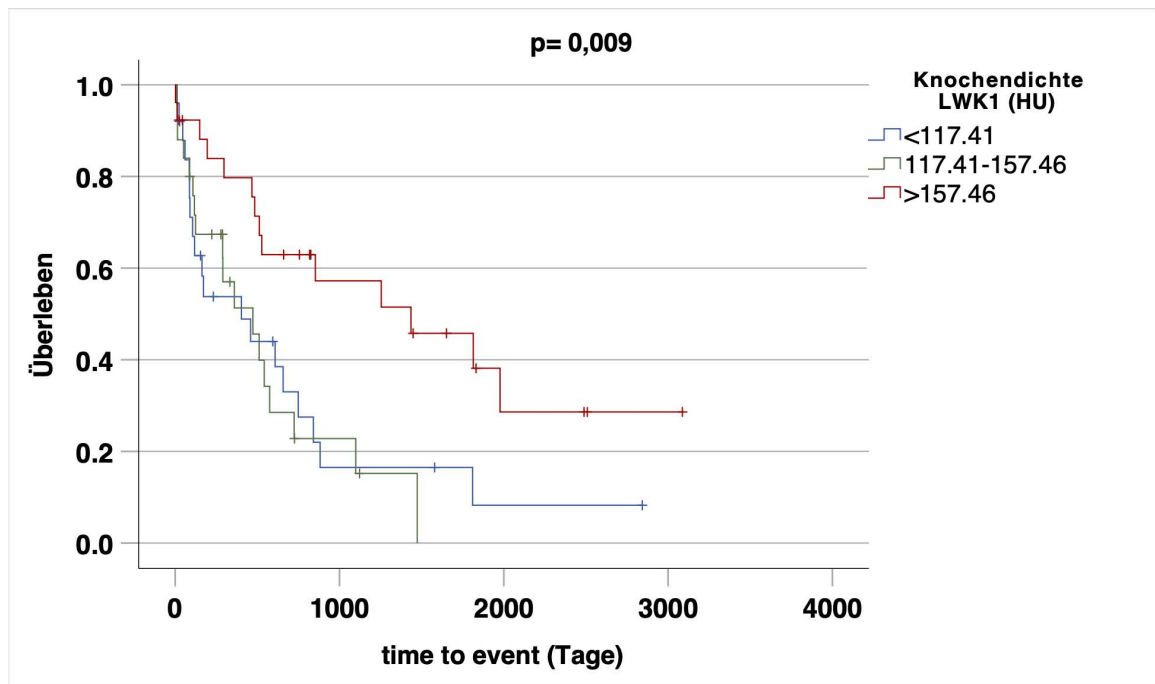


Abb. 43: Gesamtüberleben anhand der Knochendichte – Tertilen als Cutoff
LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert

Diese Erkenntnis bestätigt sich auch bei einer weiteren Analyse anhand des optimalen Cutoffs von 156,5 HU. Patienten mit Knochendichtewerten größer als 156,5 HU weisen ein statistisch signifikant längeres Überleben auf als Patienten mit Knochendichtewerten unter 156,5 HU (1435 [95 % KI: 342 - 2528] Tage vs. 459 [95 % KI: 212 - 706] Tage; log rank $X^2(1) = 9,223$, $p = 0,002$) (Abb 45b).

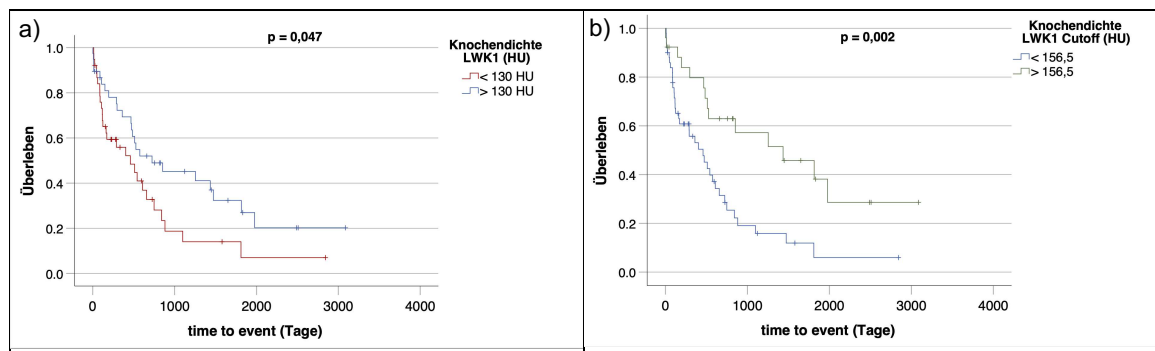


Abb. 44: Gesamtüberleben anhand der Knochendichte - Median als Cutoff & optimaler Cutoff

LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert

3.3.6 Knochendichte – Bedeutung als prognostischer Marker

Um die Bedeutung der Osteopenie als prognostischen Marker weiter zu untersuchen, wurden Cox-Regressionen durchgeführt und diverse patientenbezogene und laborchemische Marker inkludiert. Die Knochendichte präsentierte sich als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben der Patienten (HR= 0,992 (95%KI: 0,985 - 0,999); p= 0,031). Sie zeigte sich auch als unabhängiger Faktor in der kombinierten Betrachtung mit Patientenalter, TSH, Calcium und den Tumormarkern CEA und CA19-9 (HR = 0,948 (95%KI: 0,913 – 0,985); p= 0,006) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Cox-Regressionen - Knochendichte als prognostischer Marker

Parameter	Univariate Cox Regression		Multivariate Cox Regression	
	Signifi- kanz	Hazard Ratio (95% CI)	Signi- fikanz	Hazard Ratio (95% CI)
Geschlecht	0.266	0.730 (0.419 - 1.271)		
Alter	0.027	1.034 (1.004 – 1.064)	0,054	0,906 (0,819-1,002)
Höhe (cm)	0.855	0,997 (0.971 – 1.025)		
Gewicht (kg)	0.213	0.990 (0.976 – 1.006)		
BMI	0.208	0.963 (0.909 – 1.021)		
Natrium (mmol/l)	0.684	0.986 (0.922 – 1.054)		
Kalium (mmol/l)	0.149	0.647 (0.358 – 1.169)		
Kreatinin (mg/dl)	0.407	0.787 (0.446 – 1.388)		
GFR (ml/min)	0.484	0.996 (0.985 – 1.007)		
Harnstoff (mg/dl)	0.710	1.004 (0.981 – 1.028)		
Harnsäure (mg/dl)	0.920	1.002 (0.960 – 1.046)		
Bilirubin (mg/dl)	0.191	1.116 (0.947 – 1.316)		
GOT (U/l)	0.014	1.000 (1.000 – 1.001)		
gGT (U/l)	0.297	1.000 (1.000 – 1.001)		
AP (U/l)	0.195	1.001 (1.000 – 1.002)		
Albumin (g/dl)	0.569	0.803 (0.377 – 1.710)		
TSH	0.885	0,986 (0.811 – 1.198)	0,494	0,725 (0,289 – 1,821)
Calcium	0,005	0,162 (0,046 – 0,572)	0,525	0,433 (0,033 – 5,728)
CEA	0.112	1.014 (0.997 – 1.031)	0,330	1,012 (0,988 – 1,038)
AFP	0.217	1.017 (0.990 – 1.044)		
CA19-9	0.069	1.000 (1.000 – 1.000)	0,321	1,000 (0,999 – 1,000)
INR	0.230	3.833 (0.427 – 34.423)		
aPTT	0.160	1.032 (0.988 – 1.078)		
Knochendichte (HU)	0,031	0,992 (0,985 – 0,999)	0,006	0,948 (0,913 – 0,985)

HU= hounsfield units

Außerdem wurden ROC-Analysen durchgeführt, um die Bedeutung der Knochendichte als prognostischen Marker weiter zu analysieren. Die Betrachtung ergab, dass die Knochendichte im Verhältnis zum Alter und Tumorstadium lediglich als annähernd gleichwertig hinsichtlich seiner Vorhersagekraft zu werten ist. Dies ergaben sowohl die Analysen des Gesamtüberlebens, als auch die 3- und 6-Monats-Analysen, siehe Abbildung 46-48 & Tabelle 21.

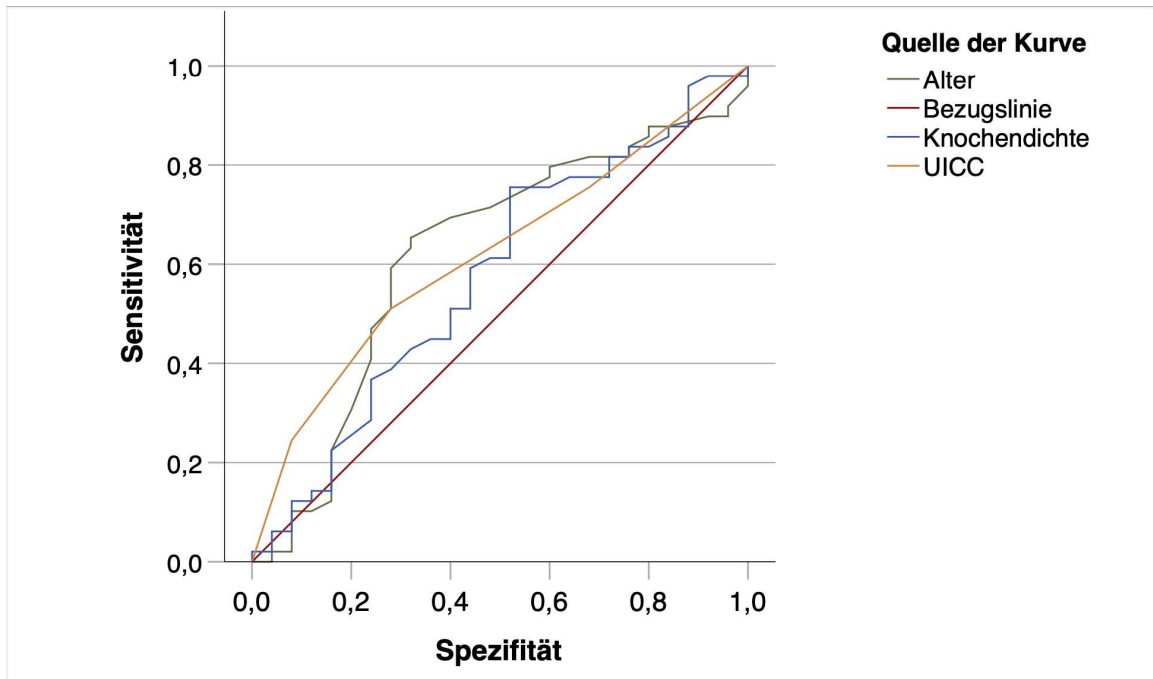


Abb. 45: ROC-Kurve Knochendichte – Gesamtüberleben
UICC= Union for International Cancer Control

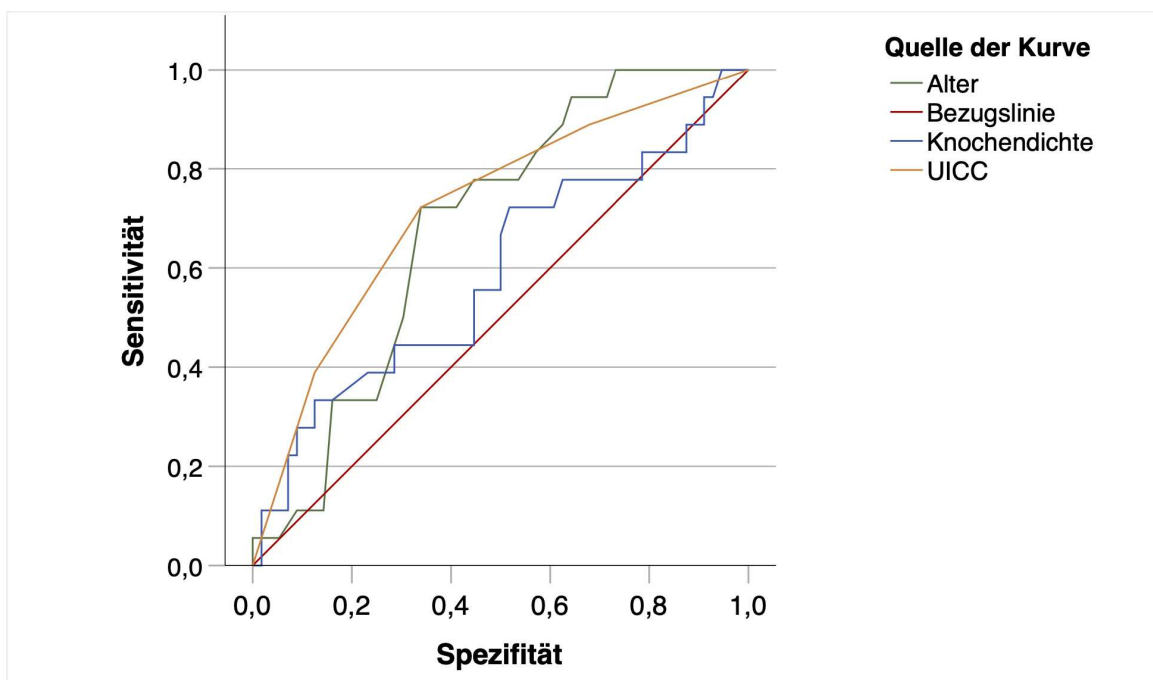


Abb. 46: ROC-Kurve: Knochendichte - 3 Monatsüberleben
UICC= Union for International Cancer Control

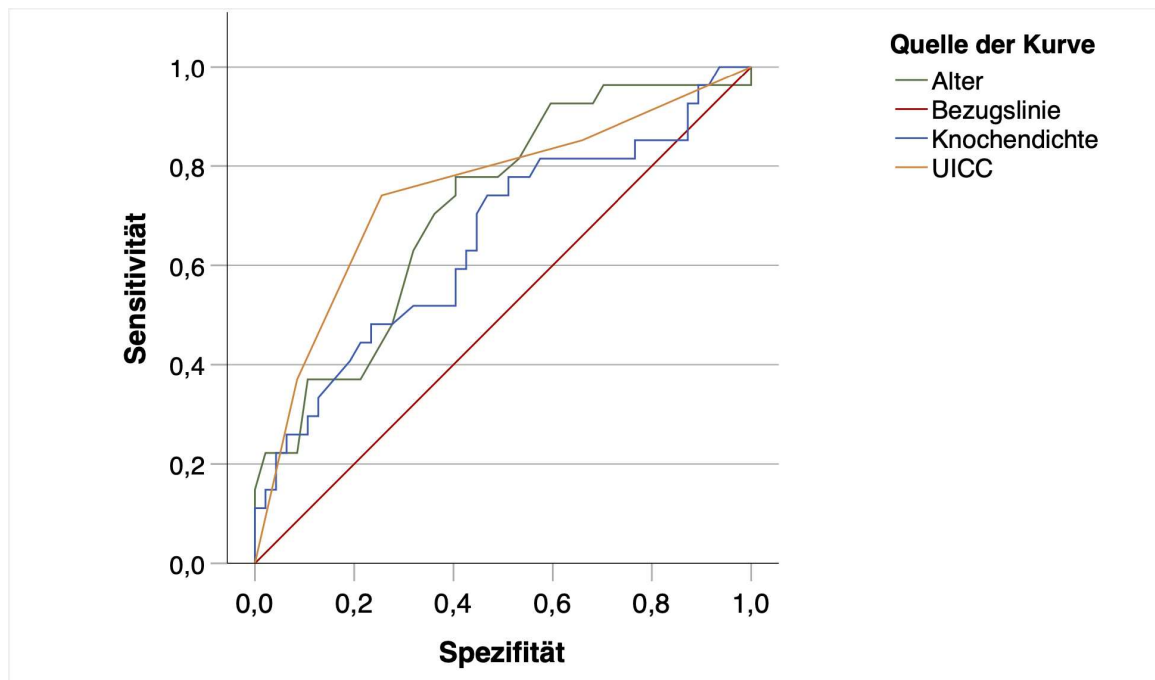


Abb. 47: ROC-Kurve: Knochendichte - 6 Monatsüberleben

UICC= Union for International Cancer Control

Tabelle 21: Fläche unter der Kurve - Knochendichte im Vergleich mit Alter & UICC

Fläche unter der ROC-Kurve	Gesamtüberleben	3 Monats Überleben	6 Monatsüberleben
Alter in Jahren	0,621	0,682	0,715
UICC	0,619	0,720	0,747
Knochendichte	0,576	0,589	0,650

UICC= Union for International Cancer Control

3.3.7 Knochendichte- Korrelationen

Um die prognostische Relevanz der Knochendichte weiter zu analysieren, wurden Korrelationsanalysen mit diversen Laborparametern durchgeführt.

Die Analysen ergaben eine positive mittlere Korrelation der Knochendichte mit der GFR der Patienten ($r_s = 0,353$, $p = 0,002$). Darüber hinaus lagen keine signifikanten Korrelationen vor (Tabelle 22).

Tabelle 22: Korrelation der Knochendichte

Parameter	Knochendichte Höhe LWK1	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
Alter	-0.571	<0.001
Größe (cm)	-0.077	0.510
Gewicht (kg)	-0.021	0.855
BMI	0.018	0.878
Natrium (mmol/l)	-0.066	0.576
Kalium (mmol/l)	-0.047	0.692
Calcium (mmol/l)	-0.004	0.974
Kreatinin (mg/dl)	-0.146	0.211
GFR (ml/min)	0.353	0.002
Harnstoff (mg/dl)	-0.022	0.852
Harnsäure (mg/dl)	-0.219	0.229
Bilirubin (mg/dl)	-0.224	0.062
GOT (U/l)	-0.039	0.742
γGT (U/l)	0.157	0.194
AP (U/l)	-0.089	0.504
Albumin (g/dl)	-0.055	0.794
TSH	0.058	0.669
CEA	-0.254	0.123
AFP	-0.185	0.272
CA19-9	-0.035	0.819
INR	0.018	0.889
aPTT	0.030	0.818
CRP	-0.065	0.583
Leukozyten	0.012	0.921

LWK1= 1. Lendenwirbelkörper

3.3.8 Knochendichte – Geschlechtsspezifische Analyse

Um auch mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Knochendichte als prognostischer Marker zu betrachten, wurden Analysen nach Geschlechter-Subgruppe durchgeführt.

Kaplan-Meier-Analysen anhand des Medians der Knochendichte (130 HU) ergaben innerhalb der männlichen Kohorte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des postoperativen Gesamtüberlebens (<130HU: 657 Tage [95% CI: 457 - 857] vs. >130 HU: 575 Tage [95% CI: 385 - 929], log rank $\chi^2(1) = 0,243$; $p = 0,622$) (Abb. 49a). Bei der weiblichen Subgruppe wurde ein nahezu signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen

Patienten oberhalb und unterhalb des Medians von 130HU ermittelt (<130HU: 172 Tage [95% CI: 0 - 409] vs. >130 HU: 853 Tage [95% CI: 229 - 1477], log rank $X^2(1) = 3,835$; $p = 0,050$) (Abb 49b).

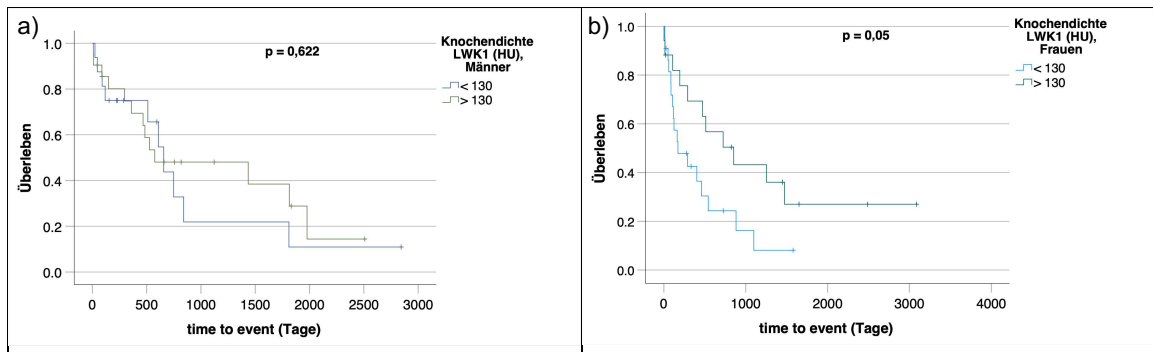


Abb. 48: Gesamtüberleben anhand der Knochendichte - Cutoff: Median - Männer & Frauen
LWK1= 1. Lendenwirbelkörper; HU= hounsfield units; p= p-Wert

Mithilfe des Optimal-Cutoff-Finders wurden geschlechtsspezifische Cutoffs der Knochendichte zur weiteren Analyse auf Basis des log-rank-Tests ermittelt.

In der männlichen Kohorte gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des post-operativen Überlebens in Abhängigkeit der Knochendichte oberhalb bzw. unterhalb des optimalen Cutoffs von 156,5HU (1435 Tage [95% CI: 0 - 3015] vs. 608 Tage [95% KI: 438 - 778], log rank $X^2(1) = 2,771$; $p = 0,096$) (Abb. 50a). In der weiblichen Kohorte ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens anhand des Cutoff von 154,5HU bei Patienten oberhalb bzw. Unterhalb dieses Grenzwertes (1254 Tage [95% CI: 417-2091] vs. 289 Tage [95% KI: 92-486], log rank $X^2(1) = 6,328$; $p=0,012$) (Abb 50b).

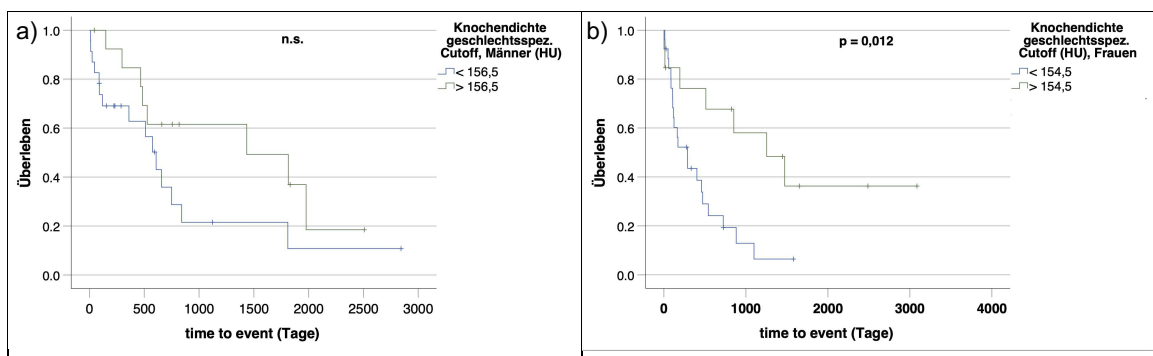


Abb. 49: Gesamtüberleben anhand der Knochendichte - geschlechtsspezifische Cutoffs: Männer & Frauen

HU= hounsfield units; p= p-Wert; n.s.= nicht signifikant

Um den geschlechtsspezifischen Vorhersagewert der Knochendichte weiter zu überprüfen, wurden Cox-Regressionsanalysen für die jeweilige Geschlechter-Subgruppe durchgeführt. Dabei ergab sich lediglich in der weiblichen Subkohorte die Knochendichte als signifikanter prognostischer Faktor (HR=0,989 (95%KI: 0,979-1,000); $p=0,046$). Innerhalb der männlichen Subgruppe bestätigte sich die Knochendichte nicht als prognostischer Faktor (HR=0,996 (95%KI: 0,987-1,005); $p=0,391$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Cox-Regression geschlechtsspezifisch

Univariate Cox-Regression			
Parameter	Geschlecht	Signifikanz	Hazard Ratio (95% CI)
Knochendichte	m	0,391	0,996 (0,987 – 1,005)
	w	0,046	0,989 (0,979 – 1,000)
	gesamt	0,031	0,992 (0,985 – 0,999)

CI= Konfidenzintervall; m= männlich; w= weiblich

3.4 Kombinierte Analysen

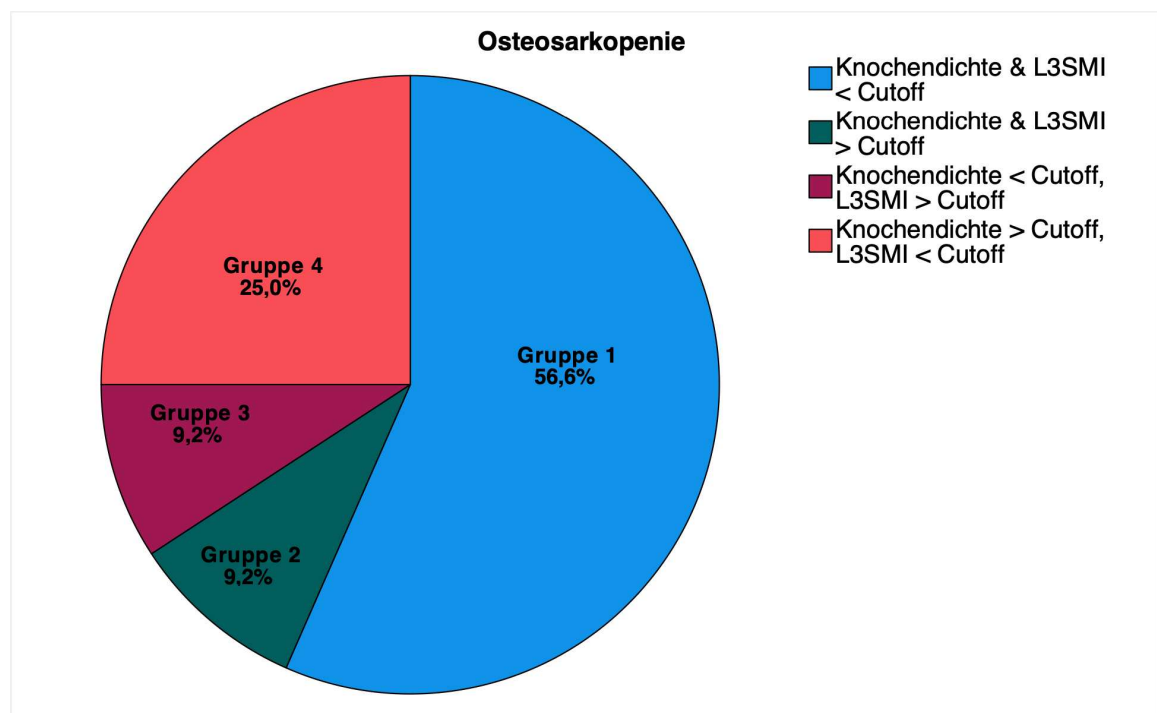
Um auch die Zusammenschau von Osteopenie und Sarkopenie hinsichtlich des postoperativen Überlebens der Patienten betrachten zu können, wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Einteilung der Kohorte in Bezug auf Osteopenie und Sarkopenie

Sarkopenie / L3SMI < 54,26 cm ² /m ² & Knochendichte < 156,5 HU	Gruppe 1
Sarkopenie / L3SMI < 54,26 cm ² /m ² & Knochendichte > 156,5 HU	Gruppe 2
L3SMI > 54,26 cm ² /m ² & Knochendichte < 156,5 HU	Gruppe 3
L3SMI > 54,26 cm ² /m ² & Knochendichte > 156,5 HU	Gruppe 4

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; HU= hounsfield units

Die Verteilung dieser Gruppen innerhalb der Kohorte ist in Abbildung 51 dargestellt.

**Abb. 50: Einteilung der Kohorte in Gruppen in Bezug auf Osteosarkopenie**

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers

Die Analyse der Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des postoperativen Überlebens ($p = 0,009$) zwischen den Gruppen - wobei Patienten der Gruppe 1 ein signifikant kürzeres Überleben aufwiesen im direkten Vergleich mit Patienten der Gruppe 2 ($p = 0,002$) (Abb. 52)

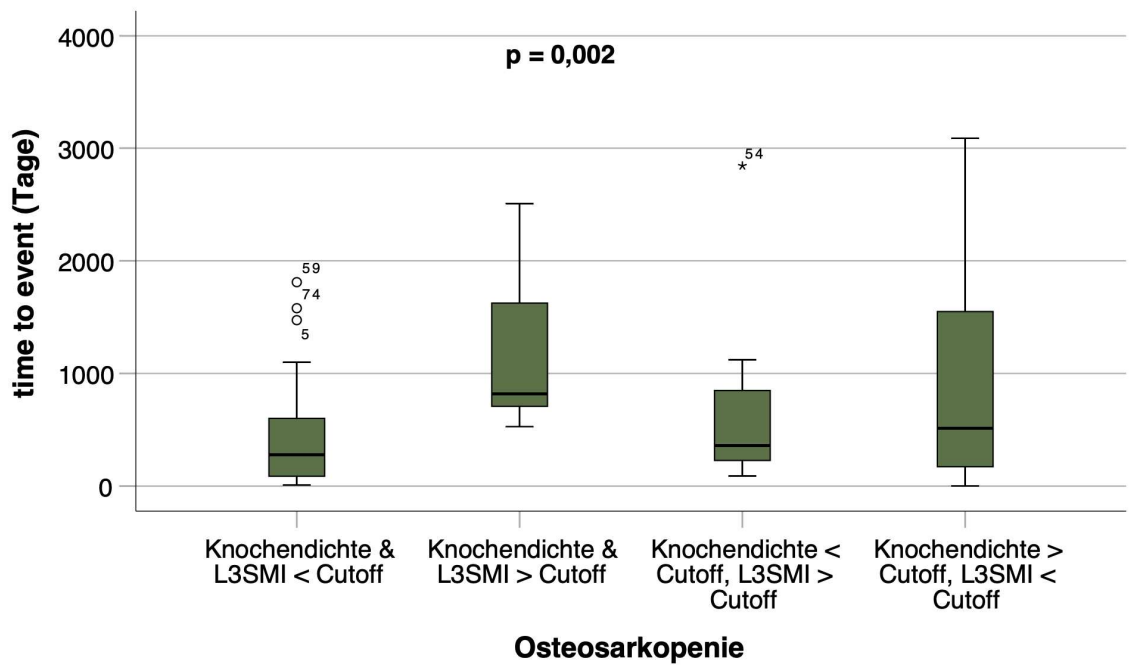


Abb. 51: time to event in Bezug auf Osteosarkopenie Betrachtung der vorher definierten Gruppen
L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; p = p-Wert

Um die Auswirkung der Osteosarkopenie – hier als Gruppe 1 definiert – innerhalb der Kohorte hinsichtlich des postoperativen Überlebens weiter zu testen, wurden Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Diese ergaben einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit. Betrachtet man die osteosarkopene Gruppe im Vergleich zu Gruppe 2, die über Knochendichte und Muskelwerte oberhalb des Cutoffs verfügt, ergibt sich: 290Tage [95% CI: 0 - 621] vs. 1814 Tage [95% CI: 1197 - 2431], log rank $X^2(3) = 16,824$; $p < 0,001$) (Abb. 53).

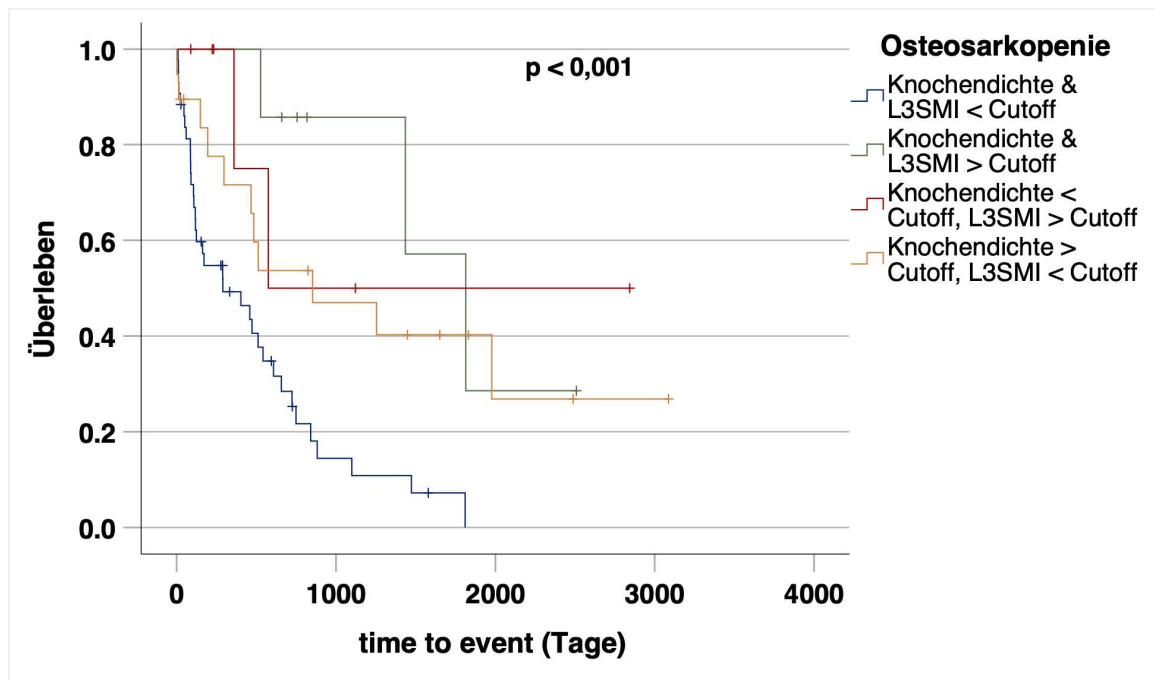


Abb. 52: Gesamtüberleben anhand Osteosarkopenie

L3SMI= Skelettmuskelindex auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers; p= p-Wert

4 Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, Sarkopenie und Osteopenie als mögliche prognostische Marker für Patienten mit CCC zu untersuchen, die sich einer Tumoresektion unterzogen haben. Gerade in Bezug auf die hohe Mortalität dieser Tumorentität ist es erstrebenswert, die Patienten bestmöglich versorgen zu können. Dabei muss auch beachtet werden, dass die Tumoresektion eine risikobehaftete und oft große Operation ist. Deshalb werden prognostische Marker benötigt, um abschätzen zu können, von welcher Therapie und insbesondere auch Nachsorge die Patienten am meisten profitieren können. Dabei legten wir ein besonderes Augenmerk auf etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede, um einzelne Patientengruppen so noch spezifischer zu untersuchen und daraus letztlich prospektive Schlüsse ziehen zu können. Bei den 76 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten wir nachweisen, dass sich Sarkopenie – gemessen anhand L3SMI und L3PMI – und Osteopenie negativ auf das postoperative Überleben der Patienten auswirkt.

L3SMI und L3PMI als Indikatoren für Sarkopenie

Zur Messung der Muskelmasse, bzw. -dichte haben wir uns für die Messung der Muskelquerschnittsfläche im CT auf Höhe LWK3 mittels 3D-Slicer entschieden. Das Tool ermöglicht zum einen die einfache Analyse retrospektiver Daten, ist aber auch prospektiv einfach anwendbar – ohne dass sich die Patienten weiteren Untersuchungen unterziehen müssen; ein diagnostisches CT ist im Regelfall bei allen CCC-Patienten vorhanden.

Sarkopenie ist bereits bei anderen Tumorentitäten als prognostischer Faktor untersucht worden, daher lag es nahe, diese Analysen auch für das CCC durchzuführen.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die unterschiedlichen Marker für Sarkopenie als unabhängige prognostische Faktoren der Überlebenszeit von Patienten mit CCC dienen können und dass Sarkopenie mit einem signifikant kürzeren postoperativen Überleben einhergeht. Dies deckt sich mit Studien zu anderen Tumorentitäten, wie beispielsweise dem Magenkarzinom. Bei Patienten mit Magenkarzinom konnte die Sarkopenie als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert werden [234, 235]. Auch beim CRC [229, 236], Ovarialkarzinom [237, 238] und Blasenkarzinom [239, 240] konnte dieser Zusammenhang festgestellt werden.

Ein großes Problem der Sarkopenie-Marker ist, dass bisher keine einheitlichen Grenzwerte existieren, was sicherlich auch dadurch bedingt ist, dass es derzeit noch keine einheitliche Definition der Sarkopenie gibt.

Die meisten Autoren, die Sarkopenie im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen betrachten, nutzen den L3SMI mit unterschiedlichen Grenzwerten für Frauen und Männer. Die Cutoffs zur Definition der Sarkopenie variieren dabei erheblich und reichen von $34,9\text{cm}^2/\text{m}^2$ [234] bis $41\text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen [228, 239, 241], sowie $40,8\text{cm}^2/\text{m}^2$ [234] und $53\text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer [228]. Viele Autoren beziehen sich auf die Sarkopenie-Definition von Prado et al., die Grenzwerte von $38,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen und $52,4\text{cm}^2/\text{m}^2$ für Männer nutzt [211]. Die bestimmten Grenzwerte in unserer eigenen Kohorte von $54,26\text{cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und $36,69\text{cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen sind nahezu gleich mit den von Prado et al. beschriebenen Werten. Für die Bestimmung des L3SMI ist die Messung der gesamten Muskelquerschnittsfläche auf Höhe LWK3 notwendig. Daher wollten wir untersuchen ob auch die alleinige Bestimmung der Psoas-Querschnittsfläche als Teil des L3SMI ähnliche Aussagekraft bei deutlich schnellerer Bestimmung ermöglicht (L3PMI).

Auch die Messung des L3PMI konnte dabei in unserer Studie als prognostischer Marker bestehen und bestätigte den Zusammenhang zwischen höheren Werten – und damit mehr Muskelfläche – und einem längeren postoperativen Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie, in der Engelman et al. 657 Patienten mit Blasenkarzinom untersuchten und bei der sie ebenfalls den M. psoas als Index zur Betrachtung der Sarkopenie nutzten. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Fazit, dass Patienten mit einem niedrigen PMI ein kürzeres Gesamtüberleben aufwiesen [242]. Auch in einer Studie, die das postoperative *Outcome* bei Patienten mit CRC betrachtet hat, wurde der M. psoas zur Abschätzung der Sarkopenie herangezogen. Bei der Untersuchung der 350 eingeschlossenen Patienten kamen Richards et. al zu dem Ergebnis, dass Sarkopenie – gemessen anhand des M.psoas – ein wichtiger prädiktiver Risikofaktor für ungünstige postoperative Ergebnisse ist [243]. Ein Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf dem Zusammenhang der Sarkopenie mit postoperativen Komplikationen – gemessen an der Clavien-Dindo-Klassifikation. Richards et al ermittelten, dass Patienten mit Sarkopenie mehr postoperative Komplikationen erlitten, als Patienten ohne Sarkopenie [243]. Auch Autoren, die sich mit anderen Tumorentitäten beschäftigten, untersuchten diesen Zusammenhang. So konnten Fukuda et al. zeigen, dass die Sarkopenie ein Risikofaktor für postoperative Komplikationen beim Magenkarzinom darstellt, da bei sarkopenen Patienten vermehrte

schwerwiegende postoperative Komplikationen auftraten [244]. Auch bei einer anderen Studie zu kolorektalem Karzinom wurde dieser Bezug bestätigt [245], ebenso sowie bei NSCLC [246]. In unserer Kohorte der CCC-Patienten ließ sich kein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und den aufgetretenen postoperativen Komplikationen herstellen. Interessanterweise ließ sich aber eine Korrelation zwischen L3SMI bzw. L3PMI und dem CRP-Wert bzw. der Leukozytenzahl feststellen. Diese Feststellung deckt sich mit einer großen Metaanalyse, die sich mit dem Zusammenhang von Sarkopenie und Inflammation beschäftigt hat. Bano et al. präsentierten, dass Patienten mit Sarkopenie signifikant häufiger höhere CRP-Werte aufwiesen als Patienten ohne Sarkopenie [247].

Unsere Studie hat auch einen Fokus auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede gelegt und ergab, dass die Sarkopenie – gemessen anhand L3SMI und L3PMI – ein relevanter prognostischer Marker für das Gesamtüberleben bei Männern ist, bei Frauen jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. In diesem Zusammenhang sind sicherlich die hormonellen Unterschiede der Geschlechter zu berücksichtigen.

Da Sarkopenie nicht nur die reine Abnahme der Muskelmasse bedeutet, sondern auch die Qualität der Muskulatur miteinbezieht, haben wir auch die MMA untersucht. Unsere Analyse ergab, dass Patienten mit einer guten muskulären Zusammensetzung, das heißt wenig intramuskuläres Fett, ein signifikant längeres Überleben aufwiesen als Patienten mit einer niedrigen MMA. Dieses Ergebnis stimmt mit einer Studie überein, die sich mit CCC-Patienten unter palliativer Chemotherapie beschäftigt hat. Auch dort konnte belegt werden, dass Patienten mit eingeschränkter Skelettmuskelqualität (MMA) ein kürzeres Überleben aufwiesen als Patienten mit einer guten Skelettmuskelqualität [248]. Auch bei anderen Tumorentitäten konnte dieser Zusammenhang gefunden werden. Srpcic et al. untersuchten in ihrer Studie Sarkopenie und Myosteatose bei Patienten mit Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom. Sie fanden heraus, dass beide Parameter mit einem niedrigeren Gesamtüberleben einhergingen [249]. Ein weiteres Beispiel geben Yamashita et al., die Sarkopenie und Myosteatose als unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Überleben bei Patienten mit radikaler Zystektomie bei Blasenkarzinom beschrieben [250].

Neben der Sarkopenie beschäftigten wir uns auch mit der Osteopenie als möglichem prognostischen Marker, da auch die Knochendichte einen Einfluss auf die Prognose von Tumormpatienten und sogar auf die Entstehung von Tumoren zu haben scheint [251, 252]. Der Goldstandard zur Erhebung der Knochendichte ist die duale Röntgenabsorptionsmessung (DXA); im Rahmen des Stagings wird diese Untersuchung allerdings nicht durchgeführt. Als Standardbildgebung und zur OP-Planung wird regelhaft ein CT des Abdomens durchgeführt, sodass anhand dessen die Knochendichte in Hounsfield-Einheiten untersucht werden kann. Diese beiden Verfahren sind aber mittlerweile oft als gleichwertig hinsichtlich ihrer Genauigkeit und Aussagenkraft angesehen [253, 254], weshalb es keine Limitation darstellt. Dieses Verfahren ist auch prospektiv bei zukünftigen Analysen in Betracht zu ziehen, da so auf zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten verzichtet werden kann, wenn auf eine DXA zur Knochendichtemessung verzichtet wird. Die

Knochendichte war in unserer Studie unabhängig von Geschlecht und Tumorstadium und sowohl der Median (130HU) als auch der spezifisch gewählte Cutoff (156,5 HU) bestätigten sich als prognostische Marker für die Gesamtkohorte. In unserer Kohorte ging eine niedrige Knochendichte mit einem geringeren postoperativen Überleben einher. Dieses Ergebnis scheint mit der aktuellen Literatur übereinzustimmen, die darauf hindeutet, dass eine verringerte Knochendichte mit einem niedrigeren Gesamtüberleben nach Tumorresektion verbunden ist. Zu diesem Ergebnis kamen auch Yao et al., die den Zusammenhang bei extrahepatischen biliären Malignomen untersuchten [199]. Auch bei reseziertem Pankreaskarzinom kamen Motomura et al. zu dem Ergebnis, dass Osteopenie mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht und als ungünstiger prognostischer Faktor für Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom angesehen werden kann [255]. Osteopenie bestätigte sich auch bei weiteren Tumorentitäten, wie dem kolorektalen Karzinom und Mammakarzinom als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben [251, 256]. Interessanterweise ergab die geschlechtsspezifische Analyse, dass Osteopenie – anders als Sarkopenie – nur in der weiblichen Subgruppe einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Aufgrund der retrospektiven Datenlage ließen sich ähnlich zur Sarkopenie leider mögliche hormonelle Einflussfaktoren auf dieses Ergebnis nicht weiter untersuchen.

Wir haben festgestellt, dass Sarkopenie und Osteopenie mit einem geringeren Gesamtüberleben verbunden sind. Daher ist es prospektiv sinnvoll, mögliche Einflussfaktoren zu untersuchen - wie Sport und Ernährung - um herauszufinden, ob dies als Stellschraube für die Entstehung beziehungsweise den Verlauf der Osteopenie bzw. Sarkopenie betrachtet werden kann. Bisher ist über den direkten Einfluss der Ernährungsweise auf die Sarkopenie nur wenig bekannt. Es gibt allerdings Belege dafür, dass ein „gesunder“ Ernährungsstil mit verbesserter körperlicher Leistungsfähigkeit und Muskelkraft einhergeht. „Gesunde“ Ernährung wird hierbei definiert als ausreichende Zufuhr von Proteinen, Vitamin und antioxidativen Nährstoffen [257, 258]. Einige Studien befassten sich mit der Auswirkung von Vitamin-Mangel bzw. -substitution und deren Auswirkung auf die Sarkopenie, wobei es oft zu kontroversen Ergebnissen kam. Zum Beispiel wurde festgestellt, dass ältere Patienten, deren 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD)-Spiegel im Serum niedrig ist, anfällig sind für Sarkopenie [259]. Es gibt allerdings noch kontroverse Ergebnisse in Bezug darauf, inwiefern eine Supplementierung von Vitamin D zu einer Verbesserung der Sarkopenie führt [260, 261]. In der Literatur wird auch die Substitution von Vitamin C diskutiert, da Vitamin C als Antioxidans gilt und oxidativer Stress als ein möglicher ätiologischer Faktor der Sarkopenie gewertet wird. Zu dem Zusammenhang von Vitamin-C-Substitution und gesteigerter Muskelkraft findet man unterschiedliche und teils widersprüchliche Ergebnisse [262, 263]. Auch in Hinblick der Osteoporose und Osteopenie wurden einige Ansätze bezüglich der Ernährung untersucht. Legt man das Hauptaugenmerk der Ernährung auf den Knochenstoffwechsel, so muss man Kalzium und Vitamin D betrachten, die als Bestandteile der Knochenmatrix verantwortlich für die Knochenfestigkeit sind.

Wichtigste Kalziumlieferanten in der Ernährung sind Milchprodukte, Fisch, Hülsenfrüchte und einige Gemüse- und Obstsorten. Um Kalzium in den Knochen aufnehmen zu können

wird Vitamin D benötigt, welches zu 80-90% durch die Sonneneinstrahlung über die Haut aufgenommen wird, zu 10-20% jedoch auch über die Nahrung [264].

Eine Metaanalyse von Tangestani et al. inkludierte 1786 Probanden und beschäftigte sich mit den Auswirkungen von Vitamin-D-reicher Nahrung auf den Vitamin-D-Spiegel, die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel. Die Studie zeigte signifikante Auswirkungen zwischen der Zufuhr von Vitamin-D-reicher Nahrung und einem Anstieg der Knochendichte [265]. Ein entscheidender Faktor der Osteo- und Sarkopenie entgegenzuwirken, bzw. diesen Zustand zu verbessern ist die sportliche Betätigung. Eine Metaanalyse von Lu et al. hat ergeben, dass Widerstandstraining und gemischtes Training die Muskelkraft verbessern können [266]. Einen interessanten Ansatz, der sowohl Ernährung als auch Sport und diverse Begleitfaktoren berücksichtigt, verfolgt dabei ERAS. ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) beschreibt ein Konzept, welches für Patienten entwickelt wurde, die sich einer größeren Operation unterziehen müssen. Es ist ein Programm, welches interdisziplinär entwickelt wurde, um bestmögliche Regeneration zu erzielen und einen ganzheitlichen Ansatz verfolgt. Bisher wurde dieses Konzept unter anderem bei der Operation von Lebertumoren, Ösophaguskarzinomen und bei kolorektalen Karzinomen etabliert. Dabei werden sowohl präoperative, als auch intra- und postoperative Maßnahmen berücksichtigt, die im Konsens sowohl die Genesungszeit verbessern, als auch die Komplikationsraten reduzieren kann [267](<https://erassociety.org/patients/>) (Abb.54).

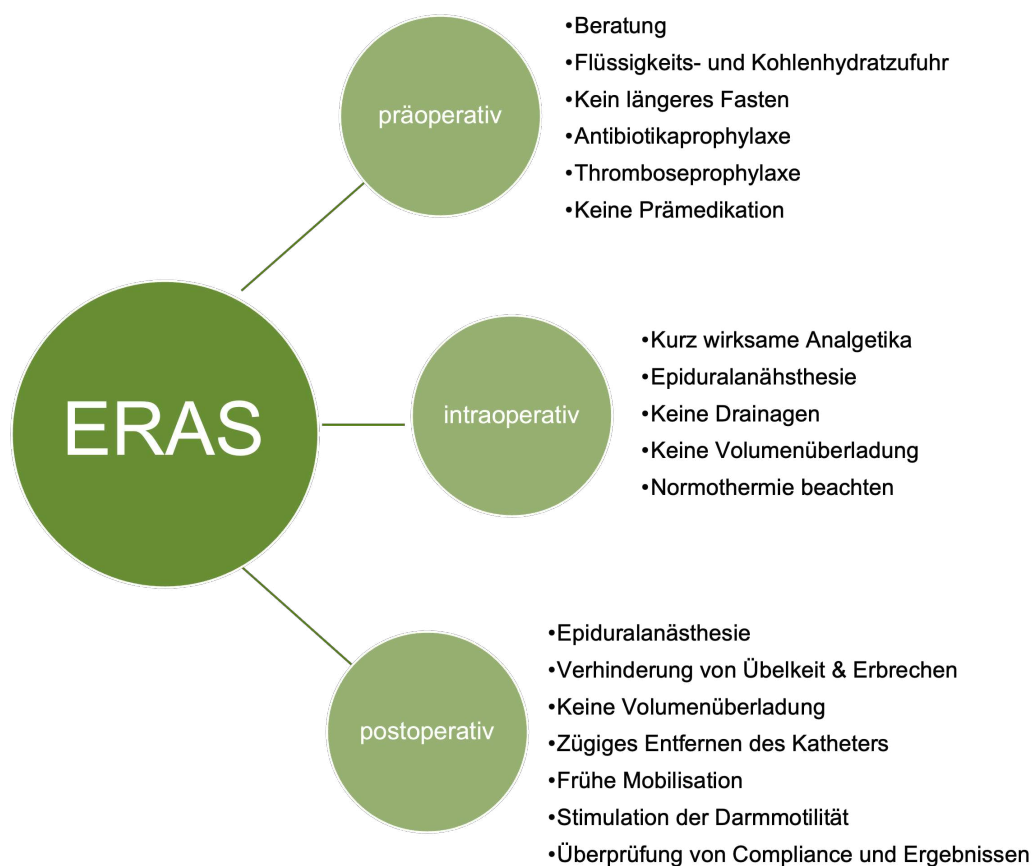


Abb. 53: ERAS-Konzept
modifiziert nach [268]

Anhand dieses Konzeptes lässt sich ein Ausblick auch auf die Behandlung von Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom geben. Die einzelnen Aspekte und deren Bedeutung auf das postoperative Überleben hinsichtlich Zeit und Qualität sollten prospektiv weiter untersucht werden.

4.1 Limitationen

Limitationen dieser Studien bestanden vor allem in dem retrospektiven Studiendesign. Dadurch, dass die zur Verfügung gestellten Daten nicht hinsichtlich unserer Fragestellung erhoben wurden, konnten einige mögliche Einflussfaktoren wie zum Beispiel der Hormonstatus oder IL-6 Konzentrationen nicht berücksichtigt werden. Eine weitere Limitation ist die relativ kleine Kohortengröße, welche in der niedrigen Inzidenz des CCC im Allgemeinen begründet liegt. Prospektiv ist geplant, die Ergebnisse in multizentrischen Studien zu untersuchen, um noch allgemeingültigere Aussagen treffen zu können. Schwierig ist auch die erschwerte Vergleichbarkeit aufgrund der nicht einheitlichen Definition der Sarkopenie und dem Vorhandensein mehrerer Messverfahren. Innerhalb dieser Arbeit wurden ausschließlich englisch- und deutschsprachige Literatur ausgewertet. Zukünftig ist die Erhebung prospektiver Daten geplant, die dann sowohl einen größeren Betrachtungsspielraum zulassen als auch idealerweise multizentrisch durchgeführt werden kann.

4.2 Schlussfolgerung

In unserer Analyse konnten wir Sarkopenie – anhand von L3SMI und L3PMI – und Osteopenie als prognostische Marker hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei resezierten Patienten mit Cholangiokarzinom bestätigen. Für die getrennte Betrachtung der Geschlechter hat sich dabei eine Gewichtung der Faktoren ergeben. Muskelmasse und -qualität scheinen wichtige prognostische Faktoren vorwiegend für Männer zu sein und die Knochendichte als prognostischer Faktor vorwiegend für Frauen. Prospektiv gilt es Faktoren hinsichtlich Prävention und Verbesserung der Regeneration in Bezug auf Sarkopenie und Osteopenie genauer zu untersuchen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2168-79.
2. Khan, S.A., S. Tavolari, and G. Brandi, *Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors*. Liver Int, 2019. **39 Suppl 1**: p. 19-31.
3. Patel, T., *Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies*. BMC Cancer, 2002. **2**: p. 10.
4. Vogel, A., et al., *The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(44): p. 748-54.
5. 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.
6. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-84.
7. Khan, S.A., et al., *Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us?* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 848-54.
8. Rizvi, S. and G.J. Gores, *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1215-29.
9. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
10. Khan, S.A., M.B. Toledano, and S.D. Taylor-Robinson, *Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2008. **10**(2): p. 77-82.
11. Esnaola, N.F., et al., *Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma*. Cancer, 2016. **122**(9): p. 1349-69.
12. Bergquist, A. and E. von Seth, *Epidemiology of cholangiocarcinoma*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015. **29**(2): p. 221-32.
13. Bragazzi, M.C., et al., *New insights into cholangiocarcinoma: multiple stems and related cell lineages of origin*. Ann Gastroenterol, 2018. **31**(1): p. 42-55.
14. Banales, J.M., et al., *Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020. **17**(9): p. 557-588.
15. Wood, R., et al., *Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland*. Eur J Cancer, 2003. **39**(14): p. 2087-92.
16. Alvaro, D., et al., *Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy*. Dig Liver Dis, 2010. **42**(7): p. 490-5.
17. West, J., et al., *Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001*. Br J Cancer, 2006. **94**(11): p. 1751-8.
18. Florio, A.A., et al., *Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012*. Cancer, 2020. **126**(11): p. 2666-2678.
19. Walter, D., et al., *Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification*. Liver Int, 2019. **39**(2): p. 316-323.
20. Welzel, T.M., et al., *Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(12): p. 873-5.
21. Blechacz, B., *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. Gut Liver, 2017. **11**(1): p. 13-26.
22. Kusters, A. and S.J. Karpen, *The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(2): p. 186-94.

23. Pacher, P., J.S. Beckman, and L. Liaudet, *Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease*. *Physiol Rev*, 2007. **87**(1): p. 315-424.
24. Jiao, Y., et al., *Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas*. *Nat Genet*, 2013. **45**(12): p. 1470-1473.
25. Chan-On, W., et al., *Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancers*. *Nat Genet*, 2013. **45**(12): p. 1474-8.
26. Saha, S.K., et al., *Mutant IDH inhibits HNF-4alpha to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer*. *Nature*, 2014. **513**(7516): p. 110-4.
27. Ong, C.K., et al., *Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma*. *Nat Genet*, 2012. **44**(6): p. 690-3.
28. Andersen, J.B., et al., *Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(4): p. 1021-1031 e15.
29. Shin, H.R., et al., *Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea*. *Int J Epidemiol*, 1996. **25**(5): p. 933-40.
30. Shin, H.R., et al., *Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea*. *J Korean Med Sci*, 2010. **25**(7): p. 1011-6.
31. Upatham, E.S. and V. Viyanant, *Opisthorchis viverrini and opisthorchiasis: a historical review and future perspective*. *Acta Trop*, 2003. **88**(3): p. 171-6.
32. Kaewpitoon, N., et al., *Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(5): p. 666-74.
33. Kaewpitoon, N. and S.J. Kaewpitoon, *Localization of Tubulin from the Carcinogenic Human Liver Fluke, Opisthorchis viverrini*. *J Med Assoc Thai*, 2015. **98 Suppl 4**: p. S9-16.
34. Rabiee, A. and M.G. Silveira, *Primary sclerosing cholangitis*. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021. **6**: p. 29.
35. LaRusso, N.F., et al., *Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop*. *Hepatology*, 2006. **44**(3): p. 746-64.
36. Chapman, M.H., et al., *Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012. **24**(9): p. 1051-8.
37. Boonstra, K., et al., *Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis*. *Hepatology*, 2013. **58**(6): p. 2045-55.
38. Broome, U., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. *Gut*, 1996. **38**(4): p. 610-5.
39. Burak, K., et al., *Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(3): p. 523-6.
40. Claessen, M.M., et al., *High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis*. *J Hepatol*, 2009. **50**(1): p. 158-64.
41. Kim, H.J., et al., *Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(48): p. 13418-31.
42. 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.
43. Petrick, J.L., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare*. *PLoS One*, 2017. **12**(10): p. e0186643.
44. Mabrut, J.Y., et al., *Management of congenital bile duct cysts*. *Dig Surg*, 2010. **27**(1): p. 12-8.
45. Toumi, O., et al., *Adult's congenital bile duct cysts*. *Tunis Med*, 2017. **95**(6): p. 411-414.

46. Sastry, A.V., et al., *What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management?* World J Surg, 2015. **39**(2): p. 487-92.
47. Soreide, K., et al., *Bile duct cysts in adults*. Br J Surg, 2004. **91**(12): p. 1538-48.
48. Jablonska, B., *Biliary cysts: etiology, diagnosis and management*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(35): p. 4801-10.
49. Stain, S.C., et al., *Choledochal cyst in the adult*. Ann Surg, 1995. **222**(2): p. 128-33.
50. Lipsett, P.A., et al., *Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation*. Ann Surg, 1994. **220**(5): p. 644-52.
51. Jang, M.H., Y.J. Lee, and H. Kim, *Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease*. Clin Mol Hepatol, 2014. **20**(4): p. 402-5.
52. Fard-Aghaie, M.H., et al., *The rate of cholangiocarcinoma in Caroli Disease A German multicenter study*. HPB (Oxford), 2022. **24**(2): p. 267-276.
53. Lee, T.Y., et al., *Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(7): p. 1716-20.
54. Zhou, Y.M., et al., *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(4): p. 632-5.
55. Welzel, T.M., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1221-8.
56. Matsumoto, K., et al., *Hepatitis B and C virus infection is a risk factor for the development of cholangiocarcinoma*. Intern Med, 2014. **53**(7): p. 651-4.
57. Palmer, W.C. and T. Patel, *Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 69-76.
58. El-Serag, H.B., et al., *Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans*. Hepatology, 2009. **49**(1): p. 116-23.
59. Zhou, Y., et al., *Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 289.
60. Ralphs, S. and S.A. Khan, *The role of the hepatitis viruses in cholangiocarcinoma*. J Viral Hepat, 2013. **20**(5): p. 297-305.
61. Huai, J.P., et al., *Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of population-based studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(8): p. 3477-82.
62. Saich, R. and R. Chapman, *Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(3): p. 331-7.
63. Grainge, M.J., et al., *The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom*. Br J Cancer, 2009. **100**(1): p. 178-80.
64. Labib, P.L., G. Goodchild, and S.P. Pereira, *Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 185.
65. Li, J.S., et al., *Obesity and the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis*. Tumour Biol, 2014. **35**(7): p. 6831-8.
66. Khandekar, M.J., P. Cohen, and B.M. Spiegelman, *Molecular mechanisms of cancer development in obesity*. Nat Rev Cancer, 2011. **11**(12): p. 886-95.
67. Fava, G., et al., *Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth*. Cancer Res, 2008. **68**(16): p. 6752-61.
68. Barb, D., K. Pazaitou-Panayiotou, and C.S. Mantzoros, *Adiponectin: a link between obesity and cancer*. Expert Opin Investig Drugs, 2006. **15**(8): p. 917-31.

69. Grossmann, M.E., et al., *Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes*. Cancer Metastasis Rev, 2010. **29**(4): p. 641-53.
70. Braicu, C., et al., *Molecular Markers in the Pathogenesis of Cholangiocarcinoma: Potential for Early Detection and Selection of Appropriate Treatment*. Gastroenterology Res, 2009. **2**(3): p. 132-140.
71. Brindley, P.J., et al., *Cholangiocarcinoma*. Nat Rev Dis Primers, 2021. **7**(1): p. 65.
72. Tsilidis, K.K., et al., *Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies*. BMJ, 2015. **350**: p. g7607.
73. Jing, W., et al., *Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis*. Eur J Cancer Prev, 2012. **21**(1): p. 24-31.
74. Li, J., et al., *Diabetes mellitus and the risk of cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis*. Prz Gastroenterol, 2015. **10**(2): p. 108-17.
75. Zakhari, S., *Overview: how is alcohol metabolized by the body?* Alcohol Res Health, 2006. **29**(4): p. 245-54.
76. Bode, C.P., A., *Alkohol und Krebs*. Aktuelle Ernährungsmedizin, 2001. **26**(2): p. 47-55.
77. Kato, I. and C. Kido, *Increased risk of death in thorotrast-exposed patients during the late follow-up period*. Jpn J Cancer Res, 1987. **78**(11): p. 1187-92.
78. Kendall, T., et al., *Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma*. Liver Int, 2019. **39 Suppl 1**: p. 7-18.
79. Blechacz, B., et al., *Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(9): p. 512-22.
80. Oliveira, I.S., et al., *Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(6): p. 1637-1649.
81. Lendvai, G., et al., *Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis*. Pathol Oncol Res, 2020. **26**(1): p. 3-15.
82. D'Cruz, A., *Union for International Cancer Control I UICC Annual Report*. 2020.
83. Lee, A.J. and Y.S. Chun, *Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates*. Chin Clin Oncol, 2018. **7**(5): p. 52.
84. Deoliveira, M.L., et al., *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **53**(4): p. 1363-71.
85. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 2017.
86. *Onkopedia*.
87. Yamasaki, S., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003. **10**(4): p. 288-91.
88. Sakamoto, Y., et al., *Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan*. Cancer, 2016. **122**(1): p. 61-70.
89. Friman, S., *Cholangiocarcinoma--current treatment options*. Scand J Surg, 2011. **100**(1): p. 30-4.
90. Sarcognato, S., et al., *Cholangiocarcinoma*. Pathologica, 2021. **113**(3): p. 158-169.
91. Vijgen, S., B. Terris, and L. Rubbia-Brandt, *Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017. **6**(1): p. 22-34.
92. Nakanuma, Y., et al., *Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept*. World J Hepatol, 2010. **2**(12): p. 419-27.
93. Sasaki, A., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment*. Br J Surg, 1998. **85**(9): p. 1206-9.
94. Nakanuma, Y. and Y. Kakuda, *Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015. **29**(2): p. 277-93.

95. Aishima, S. and Y. Oda, *Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015. **22**(2): p. 94-100.
96. Akita, M., et al., *Dichotomy in intrahepatic cholangiocarcinomas based on histologic similarities to hilar cholangiocarcinomas*. Mod Pathol, 2017. **30**(7): p. 986-997.
97. Liao, J.Y., et al., *Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features*. Mod Pathol, 2014. **27**(8): p. 1163-73.
98. Feng, J.W., et al., *Progress in diagnosis and surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma*. Gastroenterol Hepatol, 2019. **42**(4): p. 271-279.
99. Katabi, N., J. Torres, and D.S. Klimstra, *Intraductal tubular neoplasms of the bile ducts*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(11): p. 1647-55.
100. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document*. Gut, 2002. **51 Suppl 6**(Suppl 6): p. VI1-9.
101. Alvaro, D., et al., *Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease*. Dig Liver Dis, 2011. **43**(1): p. 60-5.
102. Bridgewater, J., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2014. **60**(6): p. 1268-89.
103. Joo, I., J.M. Lee, and J.H. Yoon, *Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges*. Radiology, 2018. **288**(1): p. 7-13.
104. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>; Zugriff am [23.09.2023].
105. Bloom, C.M., B. Langer, and S.R. Wilson, *Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma*. Radiographics, 1999. **19**(5): p. 1199-218.
106. Jhaveri, K.S. and H. Hosseini-Nik, *MRI of cholangiocarcinoma*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(5): p. 1165-79.
107. Cillo, U., et al., *Surgery for cholangiocarcinoma*. Liver Int, 2019. **39 Suppl 1**(Suppl Suppl 1): p. 143-155.
108. Rimola, J., et al., *Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 791-8.
109. Navaneethan, U., et al., *Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review*. Gastrointest Endosc, 2015. **82**(4): p. 608-14 e2.
110. Valle, J.W., et al., *Biliary tract cancer*. Lancet, 2021. **397**(10272): p. 428-444.
111. Nathan, H., et al., *Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis*. J Gastrointest Surg, 2007. **11**(11): p. 1488-96; discussion 1496-7.
112. Nakeeb, A., et al., *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.
113. Hemming, A.W., et al., *Surgical management of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2005. **241**(5): p. 693-9; discussion 699-702.
114. Malhi, H. and G.J. Gores, *Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(9): p. 1287-96.

115. Burke, E.C., et al., *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system*. Ann Surg, 1998. **228**(3): p. 385-94.
116. Jarnagin, W.R., et al., *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2001. **234**(4): p. 507-17; discussion 517-9.
117. Weber, S.M., et al., *Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement*. HPB (Oxford), 2015. **17**(8): p. 669-80.
118. Levy, C., et al., *The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis*. Dig Dis Sci, 2005. **50**(9): p. 1734-40.
119. Corvera, C.U., S.M. Weber, and W.R. Jarnagin, *Role of laparoscopy in the evaluation of biliary tract cancer*. Surg Oncol Clin N Am, 2002. **11**(4): p. 877-91.
120. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update*. Gut, 2012. **61**(12): p. 1657-69.
121. Abdalla, E.K., et al., *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization*. Arch Surg, 2002. **137**(6): p. 675-80; discussion 680-1.
122. Primrose, J.N., et al., *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study*. Lancet Oncol, 2019. **20**(5): p. 663-673.
123. Valle, J.W., et al., *Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials*. Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 391-8.
124. Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
125. Okusaka, T., et al., *Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan*. Br J Cancer, 2010. **103**(4): p. 469-74.
126. Rimini, M., et al., *Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data*. Liver Int, 2023. **43**(8): p. 1803-1812.
127. Andre, T., et al., *Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study*. Br J Cancer, 2008. **99**(6): p. 862-7.
128. Jang, J.S., et al., *Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: a Korean Cancer Study Group phase II trial*. Cancer Chemother Pharmacol, 2010. **65**(4): p. 641-7.
129. 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.
130. 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.
131. Maio, M., et al., *Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study*. Ann Oncol, 2022. **33**(9): p. 929-938.
132. Zhu, A.X., et al., *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial*. JAMA Oncol, 2021. **7**(11): p. 1669-1677.
133. Tsurusaki, M. and T. Murakami, *Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE*. Liver Cancer, 2015. **4**(3): p. 165-75.
134. Rizvi, S., et al., *Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(2): p. 95-111.
135. Park, S.Y., et al., *Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma*. Clin Radiol, 2011. **66**(4): p. 322-8.

136. Rafi, S., et al., *Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013. **36**(2): p. 440-8.
137. Rosenberg, I.H., *Sarcopenia: origins and clinical relevance*. *J Nutr*, 1997. **127**(5 Suppl): p. 990S-991S.
138. Baumgartner, R.N., et al., *Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico*. *Am J Epidemiol*, 1998. **147**(8): p. 755-63.
139. Bauer, J., et al., *Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019. **10**(5): p. 956-961.
140. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. *Age Ageing*, 2010. **39**(4): p. 412-23.
141. Morley, J.E., et al., *Sarcopenia with limited mobility: an international consensus*. *J Am Med Dir Assoc*, 2011. **12**(6): p. 403-9.
142. 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.
143. Dam, T.T., et al., *An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014. **69**(5): p. 584-90.
144. Chen, L.K., et al., *Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia*. *J Am Med Dir Assoc*, 2014. **15**(2): p. 95-101.
145. Papadopoulou, S.K., *Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations*. *Nutrients*, 2020. **12**(5).
146. Patel, H.P., et al., *Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS)*. *Age Ageing*, 2013. **42**(3): p. 378-84.
147. Brown, J.C., M.O. Harhay, and M.N. Harhay, *Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults*. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016. **7**(3): p. 290-8.
148. Wu, I.C., et al., *Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: a pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments*. *Geriatr Gerontol Int*, 2014. **14 Suppl 1**: p. 52-60.
149. Malmstrom, T.K. and J.E. Morley, *SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia*. *J Am Med Dir Assoc*, 2013. **14**(8): p. 531-2.
150. Levine, J.A., et al., *Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry*. *J Appl Physiol* (1985), 2000. **88**(2): p. 452-6.
151. Visser, M., et al., *Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study--Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group*. *J Appl Physiol* (1985), 1999. **87**(4): p. 1513-20.
152. Beaudart, C., et al., *Sarcopenia in daily practice: assessment and management*. *BMC Geriatr*, 2016. **16**(1): p. 170.
153. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. *Age Ageing*, 2019. **48**(1): p. 16-31.
154. Bennell, K., F. Dobson, and R. Hinman, *Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63 Suppl 11**: p. S350-70.

155. Caan, B.J., et al., *Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study)*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(7): p. 1008-1015.
156. Lee, J., et al., *Skeletal Muscle Loss Is an Imaging Biomarker of Outcome after Definitive Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(20): p. 5028-5036.
157. Wang, S., et al., *The value of L3 skeletal muscle index in evaluating preoperative nutritional risk and long-term prognosis in colorectal cancer patients*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 8153.
158. Loosen, S.H., et al., *Progressive Sarcopenia Correlates with Poor Response and Outcome to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*. J Clin Med, 2021. **10**(7).
159. Goodpaster, B.H., et al., *Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study*. J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(6): p. 2157-65.
160. Yi, X., et al., *Myosteatosis predicting risk of transition to severe COVID-19 infection*. Clin Nutr, 2021.
161. Larsson, L., et al., *Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function*. Physiol Rev, 2019. **99**(1): p. 427-511.
162. Beaudart, C., et al., *Sarcopenia: burden and challenges for public health*. Arch Public Health, 2014. **72**(1): p. 45.
163. Rizzoli, R., et al., *Quality of life in sarcopenia and frailty*. Calcif Tissue Int, 2013. **93**(2): p. 101-20.
164. Lauretani, F., et al., *Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia*. J Appl Physiol (1985), 2003. **95**(5): p. 1851-60.
165. Visser, M. and L.A. Schaap, *Consequences of sarcopenia*. Clin Geriatr Med, 2011. **27**(3): p. 387-99.
166. Lieffers, J.R., et al., *Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery*. Br J Cancer, 2012. **107**(6): p. 931-6.
167. Walston, J.D., *Sarcopenia in older adults*. Curr Opin Rheumatol, 2012. **24**(6): p. 623-7.
168. Dhillon, R.J. and S. Hasni, *Pathogenesis and Management of Sarcopenia*. Clin Geriatr Med, 2017. **33**(1): p. 17-26.
169. Abate, M., et al., *Frailty in the elderly: the physical dimension*. Eura Medicophys, 2007. **43**(3): p. 407-15.
170. Ryall, J.G., J.D. Schertzer, and G.S. Lynch, *Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness*. Biogerontology, 2008. **9**(4): p. 213-28.
171. Morley, J.E., et al., *Sarcopenia*. J Lab Clin Med, 2001. **137**(4): p. 231-43.
172. Brown, W.F., *A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972. **35**(6): p. 845-52.
173. Roubenoff, R. and V.A. Hughes, *Sarcopenia: current concepts*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000. **55**(12): p. M716-24.
174. Marcell, T.J., *Sarcopenia: causes, consequences, and preventions*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003. **58**(10): p. M911-6.
175. Sayer, A.A., et al., *Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004. **59**(9): p. M930-4.
176. Sayer, A.A., et al., *The developmental origins of sarcopenia: using peripheral quantitative computed tomography to assess muscle size in older people*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008. **63**(8): p. 835-40.

177. Patel, H.P., et al., *Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012. **67**(1): p. 82-7.
178. Doherty, T.J., *Invited review: Aging and sarcopenia*. J Appl Physiol (1985), 2003. **95**(4): p. 1717-27.
179. Vlietstra, L., W. Hendrickx, and D.L. Waters, *Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis*. Australas J Ageing, 2018. **37**(3): p. 169-183.
180. Csapo, R. and L.M. Alegre, *Effects of resistance training with moderate vs heavy loads on muscle mass and strength in the elderly: A meta-analysis*. Scand J Med Sci Sports, 2016. **26**(9): p. 995-1006.
181. Roth, S.M., R.F. Ferrell, and B.F. Hurley, *Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia*. J Nutr Health Aging, 2000. **4**(3): p. 143-55.
182. Bauer, J., et al., *Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group*. J Am Med Dir Assoc, 2013. **14**(8): p. 542-59.
183. Bauer, J.M., et al., *Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(9): p. 740-7.
184. Liao, C.D., et al., *Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2017. **106**(4): p. 1078-1091.
185. Jowko, E., et al., *Creatine and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) additively increase lean body mass and muscle strength during a weight-training program*. Nutrition, 2001. **17**(7-8): p. 558-66.
186. Knitter, A.E., et al., *Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run*. J Appl Physiol (1985), 2000. **89**(4): p. 1340-4.
187. Gallagher, P.M., et al., *Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(12): p. 2109-15.
188. Bear, D.E., et al., *beta-Hydroxy-beta-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2019. **109**(4): p. 1119-1132.
189. Coughlan, T. and F. Dockery, *Osteoporosis and fracture risk in older people*. Clin Med (Lond), 2014. **14**(2): p. 187-91.
190. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1994. **843**: p. 1-129.
191. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2019. **30**(1): p. 3-44.
192. Link, T.M. and G. Kazakia, *Update on Imaging-Based Measurement of Bone Mineral Density and Quality*. Curr Rheumatol Rep, 2020. **22**(5): p. 13.
193. Eriksen, E.F., *Treatment of osteopenia*. Rev Endocr Metab Disord, 2012. **13**(3): p. 209-23.
194. Pellicano, R. and D.G. Ribaldone, *Osteoporosis, osteopenia, and inflammatory bowel disease: lessons from a realworld study*. Pol Arch Intern Med, 2018. **128**(7-8): p. 411-413.
195. Teng, Z., et al., *An analysis and systematic review of sarcopenia increasing osteopenia risk*. PLoS One, 2021. **16**(4): p. e0250437.
196. Tatangelo, G., et al., *The Cost of Osteoporosis, Osteopenia, and Associated Fractures in Australia in 2017*. J Bone Miner Res, 2019. **34**(4): p. 616-625.
197. Siris, E.S., et al., *Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures*. Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1108-12.

198. Schulze-Hagen, M.F., et al., *Decreased Bone Mineral Density Is a Predictor of Poor Survival in Critically Ill Patients*. J Clin Med, 2021. **10**(16).
199. Yao, S., et al., *Bone mineral density correlates with survival after resection of extrahepatic biliary malignancies*. Clin Nutr, 2019. **38**(6): p. 2770-2777.
200. Bijelic, R., S. Milicevic, and J. Balaban, *Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women*. Med Arch, 2017. **71**(1): p. 25-28.
201. Kanis, J.A., *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. Lancet, 2002. **359**(9321): p. 1929-36.
202. Tella, S.H. and J.C. Gallagher, *Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014. **142**: p. 155-70.
203. Haseltine, K.N., et al., *Bone Mineral Density: Clinical Relevance and Quantitative Assessment*. J Nucl Med, 2021. **62**(4): p. 446-454.
204. Armas, L.A. and R.R. Recker, *Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012. **41**(3): p. 475-86.
205. Brandes, R., Lang, F., Schmidt, R., *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 2019, Frankfurt.
206. Delitala, A.P., A. Scuteri, and C. Doria, *Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis*. J Clin Med, 2020. **9**(4).
207. Barnsley, J., et al., *Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people*. Aging Clin Exp Res, 2021. **33**(4): p. 759-773.
208. Kanis, J.A., et al., *Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease*. Osteoporos Int, 1997. **7**(4): p. 390-406.
209. Kanis, J.A., et al., *The effects of a FRAX revision for the USA*. Osteoporos Int, 2010. **21**(1): p. 35-40.
210. Kanis, J.A., et al., *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporos Int, 2008. **19**(4): p. 385-97.
211. 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.
212. 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.
213. Maurel, D.B., K. Jahn, and N. Lara-Castillo, *Muscle-Bone Crosstalk: Emerging Opportunities for Novel Therapeutic Approaches to Treat Musculoskeletal Pathologies*. Biomedicines, 2017. **5**(4).
214. Di Monaco, M., et al., *Sarcopenia, osteoporosis and the burden of prevalent vertebral fractures: a cross-sectional study of 350 women with hip fracture*. Eur J Phys Rehabil Med, 2020. **56**(2): p. 184-190.
215. Sjoblom, S., et al., *Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia*. Maturitas, 2013. **75**(2): p. 175-80.
216. 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.
217. Lima, R.M., et al., *Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women*. Arch Osteoporos, 2019. **14**(1): p. 38.
218. Andrea Benecke, H.V. *Übergewicht und Adipositas*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2005; Heft 16: [
219. Bolliger, M., et al., *Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients*. Eur Surg, 2018. **50**(6): p. 256-261.

220. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
221. *Chest Imaging Platform (CIP)*.
222. Kikinis R., P.S.D., Vosburgh K.G., *3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support*. Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy, 2014: p. 277-289.
223. Czigany, Z., et al., *The role of recipient myosteatosis in graft and patient survival after deceased donor liver transplantation*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021. **12**(2): p. 358-367.
224. Loosen, S.H., et al., *Skeletal Muscle Composition Predicts Outcome in Critically Ill Patients*. Crit Care Explor, 2020. **2**(8): p. e0171.
225. 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.
226. Prado, C.M., et al., *Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(11): p. 3264-8.
227. Hsu, J., et al., *Sarcopenia of the Psoas Muscles Is Associated With Poor Outcomes Following Lung Transplantation*. Ann Thorac Surg, 2019. **107**(4): p. 1082-1088.
228. Portal, D., et al., *L3 skeletal muscle index (L3SMI) is a surrogate marker of sarcopenia and frailty in non-small cell lung cancer patients*. Cancer Manag Res, 2019. **11**: p. 2579-2588.
229. Miyamoto, Y., et al., *Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(8): p. 2663-8.
230. Jang, S., et al., *Opportunistic Osteoporosis Screening at Routine Abdominal and Thoracic CT: Normative L1 Trabecular Attenuation Values in More than 20 000 Adults*. Radiology, 2019. **291**(2): p. 360-367.
231. Lee, S.J. and P.J. Pickhardt, *Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Body CT Scans Obtained for Other Indications: the UW Experience*. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, 2017. **15**(3): p. 128-137.
232. Cohen, J., *statistical power analyses for the behavioral sciences*. Vol. second edition. 1988: Lawrence Erlbaum Associates.
233. Budczies, J., et al., *Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e51862.
234. Huang, D.D., et al., *Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study*. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(11): p. 2347-56.
235. Zhuang, C.L., et al., *Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(13): p. e3164.
236. Hopkins, J.J., et al., *The Impact of Muscle and Adipose Tissue on Long-term Survival in Patients With Stage I to III Colorectal Cancer*. Dis Colon Rectum, 2019. **62**(5): p. 549-560.
237. Bronger, H., et al., *Sarcopenia in Advanced Serous Ovarian Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2017. **27**(2): p. 223-232.
238. Chae, S.H., et al., *Sarcopenia as a Predictor of Prognosis in Early Stage Ovarian Cancer*. J Korean Med Sci, 2021. **36**(1): p. e2.
239. Miyake, M., et al., *Clinical impact of postoperative loss in psoas major muscle and nutrition index after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 237.

240. Mayr, R., et al., *Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018. **9**(3): p. 505-513.
241. da Cunha, L.P., et al., *Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective evaluation*. Clin Nutr ESPEN, 2019. **32**: p. 107-112.
242. Engelmann, S.U., et al., *Body Composition of Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Sarcopenia, Low Psoas Muscle Index, and Myosteatosis Are Independent Risk Factors for Mortality*. Cancers (Basel), 2023. **15**(6).
243. Richards, S.J.G., S.C. Senadeera, and F.A. Frizelle, *Sarcopenia, as Assessed by Psoas Cross-Sectional Area, Is Predictive of Adverse Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery*. Dis Colon Rectum, 2020. **63**(6): p. 807-815.
244. Fukuda, Y., et al., *Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy*. Gastric Cancer, 2016. **19**(3): p. 986-93.
245. Jochum, S.B., et al., *Is sarcopenia a better predictor of complications than body mass index? Sarcopenia and surgical outcomes in patients with rectal cancer*. Colorectal Dis, 2019. **21**(12): p. 1372-1378.
246. Nakamura, R., et al., *Sarcopenia in Resected NSCLC: Effect on Postoperative Outcomes*. J Thorac Oncol, 2018. **13**(7): p. 895-903.
247. Bano, G., et al., *Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis*. Maturitas, 2017. **96**: p. 10-15.
248. Jordens, M.S., et al., *Sarcopenia and Myosteatosis as Prognostic Markers in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma Undergoing Palliative Treatment*. J Clin Med, 2021. **10**(19).
249. Srpacic, M., et al., *Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer*. Radiol Oncol, 2020. **54**(2): p. 237-246.
250. Yamashita, S., et al., *Impact of preoperative sarcopenia and myosteatosis on prognosis after radical cystectomy in patients with bladder cancer*. Int J Urol, 2021. **28**(7): p. 757-762.
251. Zambetti, A. and P.I. Tarter, *Bone mineral density is a prognostic factor for postmenopausal caucasian women with breast cancer*. Breast J, 2013. **19**(2): p. 168-72.
252. Lee, H.F., et al., *Low bone mineral density may be associated with long-term risk of cancer in the middle-aged population: A retrospective observational study from a single center*. J Formos Med Assoc, 2018. **117**(4): p. 339-345.
253. Kroll, L., et al., *CT-derived body composition analysis could possibly replace DXA and BIA to monitor NET-patients*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 13419.
254. Laugerette, A., et al., *DXA-equivalent quantification of bone mineral density using dual-layer spectral CT scout scans*. Eur Radiol, 2019. **29**(9): p. 4624-4634.
255. Motomura, T., et al., *Impact of Osteopenia on Oncologic Outcomes After Curative Resection for Pancreatic Cancer*. In Vivo, 2020. **34**(6): p. 3551-3557.
256. Kamada, T., et al., *Prognostic significance of osteopenia in patients with colorectal cancer: A retrospective cohort study*. Ann Gastroenterol Surg, 2021. **5**(6): p. 832-843.
257. Robinson, S., C. Cooper, and A. Aihie Sayer, *Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies*. J Aging Res, 2012. **2012**: p. 510801.
258. Robinson, S.M., et al., *Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia?* Clin Nutr, 2018. **37**(4): p. 1121-1132.

259. Visser, M., et al., *Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5766-72.
260. El Hajj, C., et al., *Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial*. Arch Osteoporos, 2018. **14**(1): p. 4.
261. Suebthawinkul, C., et al., *The effect of vitamin D2 supplementation on muscle strength in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Climacteric, 2018. **21**(5): p. 491-497.
262. Martin, H., et al., *Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study*. Age Ageing, 2011. **40**(2): p. 181-6.
263. Bjornsen, T., et al., *Vitamin C and E supplementation blunts increases in total lean body mass in elderly men after strength training*. Scand J Med Sci Sports, 2016. **26**(7): p. 755-63.
264. Munoz-Garach, A., B. Garcia-Fontana, and M. Munoz-Torres, *Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis*. Nutrients, 2020. **12**(7).
265. Tangestani, H., et al., *Efficacy of vitamin D fortified foods on bone mineral density and serum bone biomarkers: A systematic review and meta-analysis of interventional studies*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020. **60**(7): p. 1094-1103.
266. Lu, L., et al., *Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis*. BMC Geriatr, 2021. **21**(1): p. 708.
267. Society, E. [cited 2023; Available from: <https://erassociety.org/patients/>].
268. Scott, M.J., et al., *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations*. Acta Anaesthesiol Scand, 2015. **59**(10): p. 1212-31.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet, unterstützt und inspiriert haben.

Mein tiefer Dank gilt meiner Mutter, die mir stets mit Liebe, Geduld und Rückhalt zur Seite stand und immer an mich geglaubt hat. Sie hat mir in jeder Lebenslage den Rücken gestärkt und dafür bin ich ihr sehr dankbar.

Ebenso danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Roderburg, für seine fachliche Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen, sowie Herrn Prof. Dr. med. Georg Flügen und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. T. Knoefel für die Bereitstellung der Patientendaten und Unterstützung bei den daraus resultierenden Publikationen.

Vielen Dank auch an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Günter Niegisch für die wissenschaftliche Beteiligung als Zweitbetreuer.

Ein besonderer Dank gilt vor allem meinem Betreuer Herrn Dr. Markus Jördens, dem ich für seine engagierte und stets wohlwollende Begleitung während der gesamten Promotionszeit außerordentlich dankbar bin. Seine stetige Unterstützung, seine freundliche Art und sein echtes Interesse an meinem Fortschritt – auch in schwierigen Phasen – haben mir nicht nur fachlich, sondern auch menschlich viel bedeutet.

Zudem danke ich meiner Kommilitonin und Freundin Linda Wittig, die zeitgleich promoviert hat und mir in vielerlei Hinsicht eine wertvolle Weggefährtin war. Der gemeinsame Austausch, insbesondere auch unser gemeinsam bestrittener Kongress in Leipzig und die geteilten Emotionen von Verzweiflung hin zur Freude, haben diese gesamte Erfahrung noch schöner gemacht.

Allen Genannten danke ich von Herzen. Diese Arbeit ist auch ein Ausdruck der vielfältigen Unterstützung und damit verbundenen Weiterentwicklung, die ich durch Sie und Euch erfahren durfte.