

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die prognostische Rolle der Sarkopenie im Vergleich zu anderen klinisch-
radiologischen Prognosefaktoren bei Patienten mit intrahepatischem
Cholangiokarzinom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lukas Müller
aus Wetzlar

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Für meine Familie in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	9
1. Einleitung und Zielsetzung	10
2. Literaturdiskussion	13
2.1 Intrahepatisches Cholangiokarzinom.....	13
2.1.1 Einteilung und Epidemiologie.....	13
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	15
2.1.3 Pathologische Einteilung und Klassifikationen.....	16
2.1.4 Klinik und Diagnostik.....	19
2.1.5 Therapie	22
2.2 Prognosebestimmende Parameter, Nomogramme und Scoring-Systeme	27
2.2.1 Prognosefaktor Sarkopenie.....	28
3. Material und Methoden.....	32
3.1 Datenerhebung	32
3.2 Methodik der PMI-Bestimmung	34
3.3 Statistik	36
4. Ergebnisse	38
4.1 Epidemiologische und klinisch-radiologische Parameter in der Übersicht	38
4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Prognosefaktoren und ihr Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben.....	41
4.2.1 Charakteristika und Einfluss des Psoas-Muskel-Index (PMI)	41
4.2.2 Charakteristika und Einfluss des Alters bei Erstdiagnose.....	46
4.2.3 Einfluss der Tumorgröße.....	48
4.2.4 Einfluss der Anzahl an Tumorherde.....	50
4.2.5 Einfluss der Tumorberandung.....	52
4.2.6 Einfluss der Anzahl an betroffenen Leberlappen	54

4.2.7 Einfluss der extrahepatischen Ausdehnung	56
4.2.8 Einfluss der Lymphknotenmetastasierung	58
4.2.9 Einfluss der Fernmetastasierung	60
4.2.10 Einfluss des Tumormarker CA19-9	62
4.2.11 Einfluss des Cholestaseparameter Alkalische Phosphatase (AP)	64
4.3 Vergleich der untersuchten Parameter für das Gesamtkollektiv	66
4.5 Vergleich der untersuchten Parameter für die Therapie-bedingten Subgruppen	68
5. Diskussion	70
5.1 Diskussion der Datenerfassung, des Studiendesigns und der Methodik	71
5.2 Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit anderen Kollektiven	72
5.3 Einfluss und Rolle der Sarkopenie	75
5.4 Einfluss etablierter klinisch-radiologischer Parameter	80
5.5 Limitationen	84
5.6 Fazit und Ausblick	86
6. Zusammenfassung	88
7. Literaturverzeichnis	91
Anhang	110
Danksagung	112
Tabellarischer Lebenslauf	113

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
BSC	Best Supportive Care
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCA	Cholangiokarzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEUS	Kontrastmittelultraschall
CRU	Clinical Registry Unit Mainz
CT	Computertomographie
dCCA	distales Cholangiokarzinom
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard-ratios
iCCA	intrahepatisches Cholangiokarzinom
IQR	Interquartilsabstand
KIS	Krankenhausinformationssystem
KM	Kontrastmittel
LIS	Laborinformationssystem
MDCT	Multidetektorcomputertomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
PACS	Picture Archiving and Communication System
pCCA	perihiläres Cholangiokarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMI	Psoas-Muskel-Index
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
RIS	Radiologieinformationssystem
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Einteilung des CCA (nach Razumilava et al. (14))	13
Abbildung 2: Wachstumstypen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (nach Hamill et al. (47))	16
Abbildung 3: Empfohlener Therapiealgorithmus nach Bridgewater et al. (34)).....	23
Abbildung 4: Systematische Literaturrecherche orientiert am PRISMA Statement (168)	29
Abbildung 5: CONSORT-Diagramm zu den eingeschlossenen Patienten sowie Ausschluss-Subgruppen (übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178)).	33
Abbildung 6: Bestimmung von LWK3 und Querschnittsmessung der beidseitigen Psoas-Muskulatur zur Bestimmung des PMI (181)	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne initialer Tumoresektion	40
Abbildung 8: Patientenbeispiel für einen Patienten mit großer Psoas-Muskel-Querschnittsfläche (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Felix Hahn, Mainz).....	41
Abbildung 9: Patientenbeispiele für einen Patienten mit kleiner Psoas-Muskel-Querschnittsfläche (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Felix Hahn, Mainz).....	42
Abbildung 10: Verteilung der PMI-Werte in Abhängigkeit von Therapiepfad und Geschlecht	43
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach dem optimalen Grenzwert für den PMI-Cut-off (übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))	45
Abbildung 12: Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Kategorisierung in Altersgruppen	47
Abbildung 14: Verteilung der Summe der Tumorgrößen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus	48
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der kumulierten Größe der Tumorherde	49
Abbildung 16: Balkendiagramm mit Darstellung der Verteilung der Tumorknoten in Abhängigkeit der Therapiegruppe	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde.....	51

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Form der Tumorberandung	53
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl an betroffenen Leberlappen	55
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Infiltration des viszerale Peritoneums und Infiltration benachbarter Strukturen	57
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls (N0 vs. N1)	59
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben unter Betrachtung des Einflusses der Fernmetastasierung.....	61
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen CA19-9 Wertes.....	63
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Wertes der AP.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>WHO-Grading des iCCA (modifiziert nach Jütte et al. (1))</i>	17
Tabelle 2: <i>TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC in achter Edition (modifiziert nach Lee, Chun et al. (2))</i>	18
Tabelle 3: <i>Stadieneinteilung nach AJCC/UICC in achter Edition (modifiziert nach Lee, Chun et al.(2))</i>	18
Tabelle 4: <i>Übersicht aktueller Literatur zur Sarkopenie bei iCCA</i>	30
Tabelle 5: <i>Grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs mit epidemiologisch und klinisch-radiologischem Schwerpunkt (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178)).</i>	39
Tabelle 6: <i>Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie bei resezierten Patienten</i>	44
Tabelle 7: <i>Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie bei Nicht-resezierten Patienten...</i>	44
Tabelle 8: <i>Kaplan-Meier-Analyse des Alters bei Erstdiagnose</i>	47
Tabelle 9: <i>Kaplan-Meier-Analyse für die Summe der Tumorherd-Größen</i>	49
Tabelle 10: <i>Kaplan-Meier-Analyse der Fokalität</i>	51
Tabelle 11: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der bildmorphologischen Tumorberandung</i>	52
Tabelle 12: <i>Kaplan-Meier-Analyse zur Ausdehnung über die Lappengrenzen</i>	54
Tabelle 13: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des kapseldurchbrechenden Tumorwachstums</i>	56
Tabelle 14: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Lymphknotenbefalls</i>	58
Tabelle 15: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Fernmetastasierung</i>	60
Tabelle 16: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss erhöhter CA19-9-Werte</i>	62
Tabelle 17: <i>Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss erhöhter Alkalischer Phosphatase-Werte</i>	64
Tabelle 18: <i>Ergebnisse der uni- und multivariate Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))</i>	67
Tabelle 19: <i>Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten mit Vergleich der Subgruppen (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))</i>	69

1. Einleitung und Zielsetzung

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCA) macht ca. 3% aller gastrointestinalen Tumorerkrankungen aus und stellt nach dem hepatozellulären Karzinom die zweihäufigste Form lebereigener Tumore dar (1). Es ist verantwortlich für ca. 20% der hepatobillär bedingten Krebstodesfälle, die insgesamt ca. 13% aller Krebstodesfälle bedingen (1). Das CCA fällt durch seine hohe Letalität auf: Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt ca. 10% und das mediane Überleben nach Diagnosestellung im Schnitt nur 24 Monate (2). Besonders die intrahepatische Wachstumsform bleibt lange klinisch stumm und wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, was die therapeutischen Optionen einschränkt (3): Den einzigen kurativen Ansatz stellt eine vollständige Resektion dar, die jedoch nur bei rund einem Drittel der Patienten durchführbar ist. Zudem zeigen sich hohe Rezidivraten von bis zu 80% innerhalb der ersten zwei Jahre (4). Weitere palliative Maßnahmen, wie lokoregionäre Therapieverfahren und Chemotherapien, können zumeist nur die verbleibende Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Umso wichtiger für die Therapieentscheidung ist die Abschätzung der Prognose. Hierzu eignen sich klinische und radiologische Parameter. Um diesen komplexen Prozess zu erleichtern und zu objektivieren, wurden verschiedene Scoring-Systeme und Nomogramme vorgeschlagen. Diese versuchen Einschätzung und Überlebensvorhersage durch Verknüpfung unterschiedlicher, etablierter Prognosefaktoren zu vereinfachen. Als vielversprechender Ansatz ist der Fudan-Score zu nennen (5). Dieser berücksichtigt die bildmorphologischen Parameter Tumorgroße, Anzahl an Tumorherden und Tumorbegrenzung sowie die Laborparameter CA19-9 (Carbohydrate-Antigen 19-9) und AP (Alkalische Phosphatase).

Einen weiteren Scoring-Ansatz für die Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit kurativem Behandlungsansatz liefert der MEGNA-Score (6). Dieser umfasst die Parameter Multifokalität (M), extrahepatisches Tumorstadium (E), pathologisches Grading des Tumors (G), Lymphknotenbefall (N) und Patientenalter (A). Weitere, ältere Nomogramme nach Hyder et al. und Wang et al. schließen zudem vaskuläre Infiltration und Fernmetastasierung als Risikofaktoren ein (7, 8). Versuche der externen Validierungen dieser Scores lieferten jedoch nur mäßige Ergebnisse hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit (9, 10). Letztlich konnte sich keines der Systeme

bislang im klinischen Alltag durchsetzen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Mehrheit der Scoring-Systeme und Nomogramme nur für Patienten mit resektablen Tumoren ausgelegt ist.

Umso wichtiger ist deshalb die Evaluation weiterer möglicher Biomarker für das CCA, um die Prognose besser abzuschätzen und damit Therapieentscheidungen zielgerichteter treffen zu können.

Einer dieser möglichen Biomarker ist die Sarkopenie. Die Sarkopenie bezeichnet einen übermäßigen Verlust an muskuloskelettaler Gesamtmasse und zeigt sich als ein hoch prädiktiver Prognosefaktor für verschiedene maligne und chronische Erkrankungen (11, 12).

Auch für Patienten mit resektablem intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) korreliert die Sarkopenie mit dem medianen Gesamtüberleben (13). Nachfolgend ergibt sich jedoch die Frage, ob die Sarkopenie auch bei einem Vergleich zu bereits etablierten Prognosefaktoren in dieser aggressiver Tumorentität prädiktiv bleibt.

Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurde hierfür das iCCA-Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz aufgearbeitet. Die Fälle wurden systematisch mit Hilfe einer durch die Clinical Registry Unit Mainz (CRU) bereitgestellten Datenbank erfasst. Die CRU wird seit 2003 von der I. Medizinischen Klinik betrieben. Die Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ist einer der Projektpartner. Dieses Promotionsvorhaben wurde als interdisziplinäres Projekt an der Schnittstelle beider Abteilungen durchgeführt.

Primär sollen folgende Fragestellungen und Hypothesen überprüft werden:

1. Welche epidemiologischen, bildmorphologischen und laborchemischen Eigenschaften weist das Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz auf? Ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen gegeben?

2. Lassen sich die bereits in anderen Scoring-Systemen etablierten Risikofaktoren für dieses große, mitteleuropäische iCCA-Kollektiv bestätigen?
3. Ist die Sarkopenie im Vergleich ein unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit iCCA? Welchen prognostischen Einfluss hat die Sarkopenie auf die jeweiligen Therapiesubgruppen?

2. Literaturdiskussion

2.1 Intrahepatisches Cholangiokarzinom

2.1.1 Einteilung und Epidemiologie

Das CCA zählt zum Formenkreis der malignen Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen, die 3% aller gastrointestinalen Tumorerkrankungen ausmachen (1).

Zunächst sei bei Betrachtung der Epidemiologie auf die anatomische Einteilung des Tumors einzugehen, da die Zahlen zu Inzidenz und Mortalität vom Tumorsubtyp abhängen.

Das CCA wird anatomisch unterteilt in intrahepatische und extrahepatische Wachstumsform. Die extrahepatische Wachstumsform wird weiter klassifiziert in eine perihiläre (pCCA) und eine distale Form (dCCA) (14) (Abb.1).

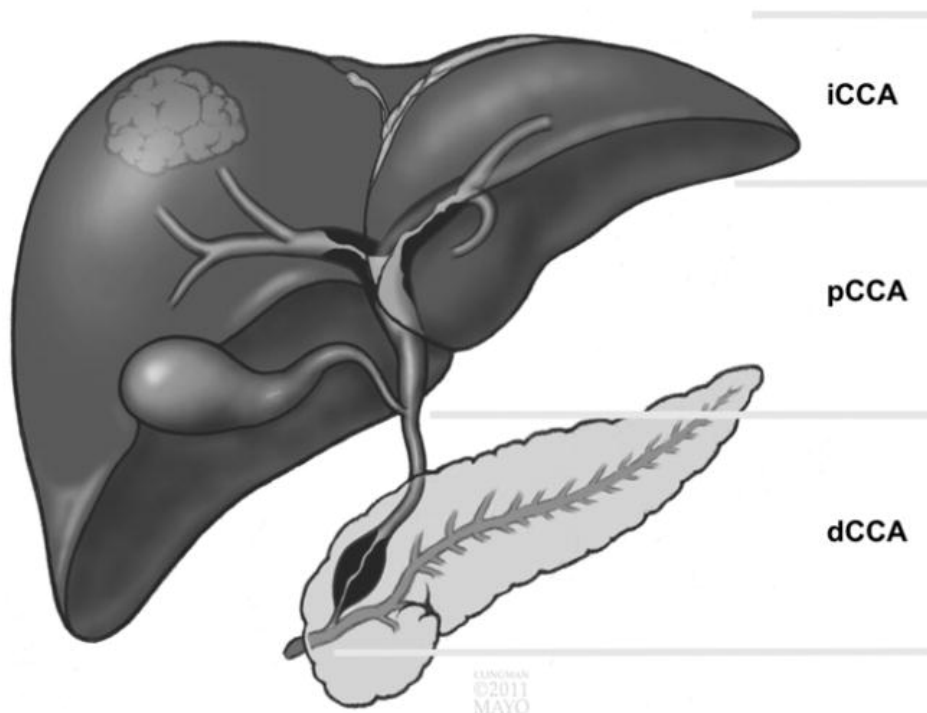


Abbildung 1: Anatomische Einteilung des CCA (nach Razumilava et al. (14))

Das iCCA ist in Deutschland laut aktuellen Daten von Walter et al. mit einer klinischen Häufigkeit von 46% zu beobachten (15). Im Vergleich dazu liegt der Anteil an pCCA bzw. dCCA bei 13% respektive 41%. Im internationalen Vergleich zeigen sich mitunter Unterschiede in dieser Verteilung: So berichten etwa Nakeeb et al. von 6% iCCA, 67% pCCA und 27% dCCA für ein nordamerikanisches Studienkollektiv (16). Als mögliche Gründe für diese Unterschiede werden einerseits auf die teilweise unklaren Begriffsdefinitionen für das pCCA hingewiesen („hilär“, „perihilär“ und „Klatskin-Tumor“) und andererseits auf die Schwäche der aktuellen Diagnosekodierung nach ICD-10 und ICD-O-3. Diese berücksichtigen das pCCA nicht als eigene Entität und unterteilen nur in intrahepatische und extrahepatische Form.

Auch die Zahlen für die Inzidenz des CCAs weisen weltweit starke Differenzen auf mit höchsten Raten im Nordosten von Thailand (>80 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr), wo Risikofaktoren teils endemisch vorliegen, und niedrigsten Raten in Kanada (0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr) (17).

Für Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2014 für Frauen bei 2,61/100.000 Einwohner pro Jahr und für Männer bei 3,93/100.000 Einwohner pro Jahr. Der geschlechtsspezifische Unterschied stellt sich kontinuierlich über verschiedene Altersgruppen dar. Zwischen 2003 und 2014 zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz für den intrahepatischen Tumortyp mit einer durchschnittlichen Zunahme von +3,3% (♀) und +3,8 (♂) pro Jahr. Im Vergleich hierzu blieb die Inzidenzrate für die extrahepatischen Wachstumsformen annähernd gleich (15). Hinsichtlich der Mortalität zeigt sich ebenfalls eine Steigerung für das iCCA bei gleichbleibender Rate für die extrahepatische Form (18).

Das durchschnittliche Alter für die Erstdiagnose eines iCCA liegt in Deutschland für Frauen bei 73 Jahren und für Männer bei 69 Jahren. Im Vergleich dazu liegt dieses Alter für die extrahepatischen Formen für Frauen bei 76 Jahren und für Männer bei 71 Jahren (15).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Karzinogenese beim CCA ist ein multifaktorieller Prozess. Sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren spielen eine Rolle (19). Ein Großteil der Fälle ist jedoch sporadisch bedingt (20). Dennoch konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden, die eine verstärkte Prädisposition für das Auftreten von Gallengangskarzinomen zeigen.

Entzündliche und nicht-entzündliche Ätiologie können als ursächlich für die Entstehung angesehen werden (21): Zu den länger bekannten Risikofaktoren zählen die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) und Hepatholithiasis (22-24). Auch Anomalitäten im Gallengangssystem (wie Zysten) beeinflussen das Risiko (25, 26).

In den Gegenden mit den höchsten Inzidenzen für CCA wie zum Beispiel im Nordosten Thailands korrelieren Wurmerkrankungen wie *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* mit dem CCA. Rund 40% dieser wurmassoziierten Karzinome lassen sich dem intrahepatischen Typ zu ordnen (27). Der Verzehr von mit Nitrosaminen belasteten Lebensmitteln scheint hier ein weiterer Risikofaktor zu sein (28).

Außerdem wirken ähnliche Faktoren wie beim hepatozellulären Karzinom (HCC) bei der Entstehung des iCCA mit (29-31): Ein stark positiver Zusammenhang zeigt sich für die Leberzirrhose (32). Zudem korrelieren chronische Hepatitis B- und C-Infektionen sowie ein erhöhter Alkoholkonsum, Adipositas und Diabetes mellitus Typ II mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko. Medikamente und Toxine wie Methyldopa, orale Kontrazeptiva und verschiedene Chemikalien (wie zum Beispiel das früher eingesetzte orale Röntgenkontrastmittel Thorotrast) scheinen ebenfalls Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung zu haben (33).

Die molekulare Pathogenese beruht auf malignen Veränderungen der Cholangiozyten. Als Grundlage konnte eine Reihe von molekularen Mutationen auf DNA-Ebene nachgewiesen werden (34). Zu diesen zählen unter anderem Mutationen in den Genen für das Protoonkogen KRAS und den Tumorsuppressor p53 (35-38). Außerdem bestehen Hinweise für eine Beteiligung der Signalwege RAS/MAPK und PI3K/AKT (39, 40).

Des Weiteren können verschiedene Entzündungsvorgänge sowie die Überproduktion verschiedener Interleukine eine Steigerung des Erkrankungsrisikos bedingen (41, 42). Auf molekularer Ebene bestehen zudem Gemeinsamkeiten mit der Entstehung des HCC, deren Grundlage ähnliche DNA-Veränderungen sind. Begründet wird dies über gemeinsame Zell-Vorstufen (34, 43-45).

2.1.3 Pathologische Einteilung und Klassifikationen

Nach seinem Wachstumsmuster entlang der Gallengänge wird das iCCA in drei Typen unterteilt: Den häufigsten Typ stellt der masseformende Typ dar (ca. 78%), der sich als eine solide Läsion mit teils nekrotischen Anteilen im Leberparenchym zeigt (46). Zweithäufigstes Muster ist eine periduktal wachsende Form (ca. 16%). Ein sich intraduktal ausbreitender Wachstumstyp zeigt sich in ca. 6% der Fälle (Abb. 2).

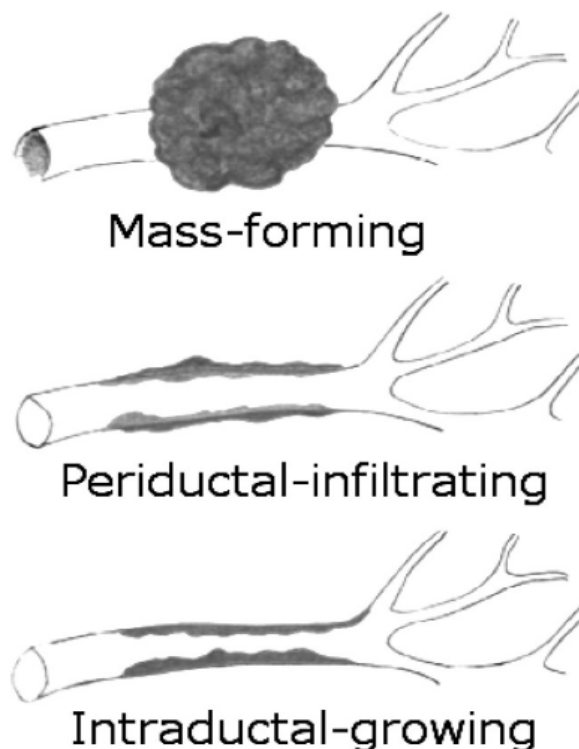


Abbildung 2: Wachstumstypen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (nach Hamill et al. (47))

Der vorherrschende histopathologische Tumortyp bei Patienten mit iCCA ist das Adenokarzinom. Neben diesem kommen als weitere seltene Wachstumsformen adenosquamöse, muzinöse, lymphoepitheliomartige und sarkomatoide Karzinome sowie Plattenepithelkarzinome und Siegelringkarzinome vor (48).

Neben dem Wachstumsmuster und dem histopathologischen Tumortyp (= Typing) wird zur weiteren Klassifikation die Bestimmung des Differenzierungsgrads der Tumorzellen (= Grading) angewendet. Nach Kriterien der WHO für Tumore des digestiven Systems sind die Grade folgendermaßen definiert (Tab. 1):

Tabelle 1:
WHO-Grading des iCCA (modifiziert nach Jütte et al. (1))

Grad	Allgemeine Beschreibung	Histologie
1	Gut	Unimorphe Strukturen mit geringen Polymorphien
2	Mäßig	tubuläre, teils kribriforme Architektur mit geringen bis mäßigen Polymorphien, vermehrte desmoplastische Stromareaktion mit resultierenden bandartigen Strukturen
3	Schlecht	Stärker ausgeprägte Architekturstörungen und deutliche Polymorphien

Bei schwieriger konventionell pathologischer Sicherung kann eine immunhistochemische Untersuchung hilfreich sein, auch wenn noch kein spezifischer Marker für das iCCA vorhanden ist (49). Der Vergleich mehrerer Marker kann jedoch Abhilfe schaffen: Cytokeratin 7 färbt sich stark positiv an, Cytokeratin 20 schwach positiv, CA19-9 teilweise positiv (50). Nur selten gelingt eine positive Färbung mittels Hepar 1 (<5%) bei nur geringem Anteil an TTF1- und NCAM-positiven Karzinomen (49, 51-53).

Neben der pathologischen und immunhistochemischen Klassifizierung spielt klinisch vor allem die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung der AJCC (American Joint Committee on Cancer)/UICC (Union Internationale Contre le Cancer)(8. Auflage, 2017) als Stagingssystem eine Rolle (54). Seit der siebten Auflage (2010) wird das iCCA nun nach eigenen Kriterien klassifiziert, was mit einer besseren Abbildung der

tatsächlichen Prognose einhergeht (55, 56). Für die achte Auflage gilt folgende Einteilung (Tabelle 2, 3):

Tabelle 2:

TNM-Klassifikation nach AJCC/UICC in achter Edition (modifiziert nach Lee, Chun et al. (2))

T-/N-/M-Kodierung	Kriterien
T1a	Solider Tumor ≤ 5 cm ohne vaskuläre Infiltration
T1b	Solider Tumor > 5 cm ohne vaskuläre Infiltration
T2	Solider Tumor mit intrahepatischer Gefäßinfiltration oder multiplen Tumoren (mit oder ohne Invasion)
T3	Tumor mit Perforation des viszerale Peritoneums
T4	Tumor mit Involvement von extrahepatischen Strukturen bei direkter Invasion
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen vorhanden
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3:

Stadieneinteilung nach AJCC/UICC in achter Edition (modifiziert nach Lee, Chun et al. (2))

Stadium	Kriterien
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0
IIIB	T4 N0 M0 oder T1a-4 N1 M0
IV	T1a-4 N0/1 M1

2.1.4 Klinik und Diagnostik

2.1.4.1 Klinik und Symptome:

Klinisch bleibt das iCCA lange stumm und die Patienten symptomlos (47). Häufig wird das Malignom zufällig diagnostiziert, beispielsweise bei der Abklärung unklarer Leberenzym-Erhöhen, oder fällt in bildgebenden Verfahren als „unklare Leber Raumforderung“ auf. Bei fortschreitendem Tumorwachstum wird das iCCA zumeist in Form von abdominellen Schmerzen, vermehrter und schnellerer Ermüdbarkeit, genereller Schwäche und Gewichtsverlust symptomatisch (16, 57, 58). Zu den selteneren Erstsymptomen des iCCA zählen Cholangitis und Gelbsucht (59). Bei vorbestehender iCCA-Risiko erhöhender Grunderkrankung kann eine passagere Symptomverschlechterung ein klinischer Hinweis auf eine Tumormanifestation sein.

2.1.4.2 Bildgebende Verfahren:

Eine wichtige Rolle im Rahmen des diagnostischen Prozesses übernehmen die nicht-invasiven, radiologischen Untersuchungsmöglichkeiten Ultraschall (US), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die dazu dienen eine suspekte Läsion zu erkennen und diese näher zu charakterisieren. Außerdem dienen diese der Feststellung etwaiger Invasionsprozesse in benachbarte Strukturen, einer Beurteilung der Resektabilität und der Detektion einer möglichen Lymphknoten- und Fernmetastasierung (60).

Der transabdominelle US, häufig initiale Bildgebung, kann erste Hinweise liefern: Leber Raumforderungen können erkannt und Obstruktionen und Aufstau der Gallengänge dargestellt werden (61). Nichtsdestotrotz liefert der US alleine nur begrenzt Informationen und wird deshalb durch den Einsatz von Kontrastmittel ergänzt (= Kontrastmittelultraschall (CEUS)) (62-64). Häufig bleiben jedoch auch hier Unklarheiten bestehen, die mittels weiterer bildgebender Verfahren abgeklärt werden müssen, da auch die CEUS-Untersuchung Einschränkungen in Sensitivität und Spezifität aufweist (64).

Als Standardmethode zur bildgebenden Sicherung der Verdachtsdiagnose gilt heute die Multi-Detektor-CT (MDCT). Zur genaueren Differenzierung wird auch hier Kontrastmittel (KM) appliziert. Es können so ein inkomplettes peripheres Anreichern in der arteriellen Phase und eine hypo- bis isodense Darstellung der Tumormasse in den späteren Phasen auffallen. Insgesamt weist das iCCA jedoch kein eindeutig charakteristisches KM-Anflutverhalten auf (60). Für ein periduktal wachsendes iCCA sprechen bildmorphologisch Wandverdickungen der Gallengänge und KM-Anreicherungen aufgrund von Tumordinfiltration sowie Gallengangsverengungen und -erweiterungen (65). Die CT-gesteuerte Punktion stellt zudem ein mögliches Verfahren zur Gewinnung histopathologischer Proben dar, die für eine endgültige Diagnosesicherung unerlässlich sind.

Neben der MDCT ist eine weitere bildgebende Methode der Wahl die MRT (59). Die Vorteile dieser Methode liegen unter anderem in einer verbesserten Darstellung des Tumorgewebes und einer verbesserten Abgrenzbarkeit zu möglichen Differentialdiagnosen. Grundlage hierfür ist der hochauflösende Gewebekontrast (66). In der T1-Wichtung erscheint das iCCA häufig hypointens und inhomogen, in der T2-Wichtung leicht hyperintens (67). Tumorzentrale T2-Hypointensitäten sprechen für eine narbige Fibrosierung. Nach KM-Gabe fällt zumeist eine moderate Aufnahme in der arteriellen Phase mit darauffolgender konzentrischer Anreicherung auf (68). Typischerweise nimmt das iCCA kein Hepatozyten-spezifisches Kontrastmittel auf (67).

Die PET mit Fluorodesoxyglucose gilt als erweitertes bildgebendes Verfahren mit besonders hohen Spezifitätswerten für die Diagnose von Lymphknoten- und Fernmetastasen (69-71).

Zur genauen anatomischen Darstellung der Gallenwege eignet sich sowohl die nicht-invasive Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) als auch die invasiven Verfahren endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie und perkutane transhepatische Cholangiographie. Zuletzt genannte Methoden werden angewendet, wenn aufgrund der MRCP keine klare Aussage über die Ursache der Stauung bzw. der Läsion zu treffen ist und ggf. zusätzlich eine Indikation für eine Gallengangsdrainage gegeben ist. Bei beiden Verfahren können in einem Untersuchungsgang zusätzlich Gewebeproben entnommen werden (34).

2.1.4.2 Laborparameter und Tumormarker:

Ergänzend können erhöhte Laborwerte des hepatobiliären Systems und Tumormarker in Blut und Galle von diagnostischer Wertigkeit sein (34).

Obstruktionen können zu einer Erhöhung von Bilirubin, AP und Gamma-Glutamyltransferase führen (59). Zudem zeigen erhöhte Transaminasen eine etwaige Schädigung der Leberzellen an. Zur Einschätzung der Leberleistung dient die Synthese von Albumin und den Gerinnungsfaktoren.

Der Tumormarker CA19-9 eignet sich vor allem als Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle und hat prognostische Wertigkeit (72, 73): Hohe präoperative CA19-9-Werte gehen mit einer schlechteren Überlebensprognose nach Resektion einher und korrelieren mit der Infiltration von Gefäßen, Gallengängen und Perineuralscheiden (74-77). Ein postoperativer Abfall dagegen steht in Zusammenhang mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben (78). Lee et al. konnten zudem zeigen, dass die CA19-9-Dynamik möglicherweise Hinweise auf ein Ansprechen bei Chemotherapeutika-Gabe liefert (79). Zu beachten ist die begrenzte Aussagekraft des Tumormarkers bei Patienten mit PSC (80).

Hinweisend für die Diagnose des iCCA kann außerdem ein erhöhter Serumspiegel an Carcinoembryonalem Antigen (CEA) sein (81, 82). Weitere Tumormarker konnten in einzelnen Studien gute Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität aufweisen, spielen jedoch in der klinischen Routine zum jetzigen Stand keine Rolle (34). Beispielweise sei hier CYFRA21-1 zu nennen: Eine hohe Serumkonzentration zeigte einen direkten Zusammenhang zu Tumorprogress und schlechter postoperativer Überlebensprognose (83-86). Weitere Marker dieser Gruppe sind Interleukin 6 und CA125 im Serum sowie Mac-2 in der Galle (82, 87-89). Die Kombination verschiedener Marker kann die Aussagekraft hinsichtlich Sensitivität und Spezifität verbessern (90, 91).

Zusammenfassend spielen Laborparameter und Tumormarker eine wichtige Rolle im klinischen Verlauf der Patienten mit iCCA. Die Diagnosesicherung beruht jedoch weiterhin auf der Bildgebung und einer histologischen Sicherung.

2.1.5 Therapie

2.1.5.1 Übersicht

Die Resektion ist das einzige kurativen Therapieverfahren für Patienten mit iCCA (34). Additiv erfolgt bei Risikofaktoren die adjuvante Gabe von Chemotherapeutika (19). Im Falle eines irresektablen Tumors werden bei ausreichender Organfunktion des Patienten lokoregionäre und systemische Therapieformen eingesetzt.

Studiengestützte Therapieschemata abhängig von den tumorbetreffenden Kriterien und der Leberfunktion wie beispielsweise beim HCC gibt es für das iCCA nicht (92). Bridgewater et al. empfehlen in der praktischen Leitlinie der International Liver Cancer Association einen Algorithmus (*Abb. 3*), der auf der Klassifikation der AJCC/UICC-Stadien (7. Edition) und der Resektabilität beruht (34). Diverse weitere Algorithmen zum iCCA wurden vorgeschlagen, ohne dass sich einer dieser im klinischen Alltag durchsetzen konnte (93, 94). Keines dieser Schemata führt zu klaren Therapieentscheidungen, die weiterhin häufig individuell und auf Grundlage von Tumorboard-Beschlüssen getroffen werden. Mitunter bestehen deutliche, institutionsabhängige Unterschiede, was die Indikationen für die verschiedenen Therapieoptionen angeht.

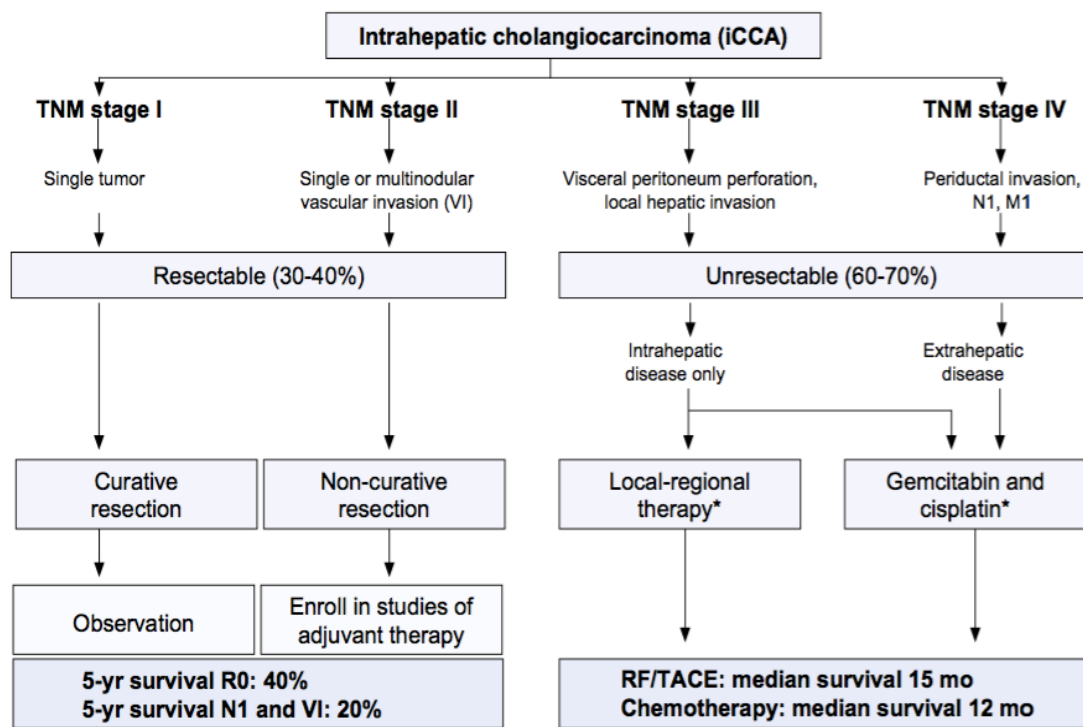


Abbildung 3: Empfohlener Therapiealgorithmus nach Bridgewater et al. (34))

2.1.5.2 Resektion und (neo-)adjuvante Therapiekonzepte:

Die Resektion stellt die einzige kurative Therapieoption beim iCCA dar. Diese ist jedoch nur bei einem Drittel der Patienten technisch möglich (95). Häufig handelt es sich um komplexe Eingriffe mit großem Resektionsausmaß (3, 96, 97). Neben der kompletten resectio in toto (R0) ist besonders der Erhalt einer adäquaten residuellen Leberfunktion entscheidend (34). Diese sollte gerade bei an Leberzirrhose vorerkrankten Patienten präoperativ bestimmt und postoperativ bestmöglich erhalten werden (98). Die perioperative Sterblichkeit liegt trotz der Schwere der Eingriffe bei unter 5% (3, 96). Das 5-Jahresüberleben für Patienten nach Resektion liegt dennoch nur bei 15-40%, da es sehr häufig (50-60%) zu Rezidiven kommt (99-102). Insgesamt treten 50-60% dieser Rezidive in Form eines Lokalrezidivs in der Leber auf. Weitere häufige Metastasierungslokalisationen sind das Peritoneum sowie regionale Lymphknoten (101, 102). Als postoperative Risikofaktoren gelten Lymphknotenbefall sowie vaskuläre Infiltration (3, 103). Bei Lymphknotenbefall wird deshalb eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (34). Die Studienlage zu einem generellen Einsatz adjuvanter Therapiekonzepte ist jedoch nicht eindeutig: Neoptolemos et al. und die Ergebnisse der PRODIGE-12-Studie fanden für eine generelle adjuvante Chemotherapie bei CCA keinen Überlebensvorteil (104, 105). Demgegenüber stehen

die Ergebnisse des BILCAP-Trial, welche für den Einsatz von Capecitabine ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zur reinen Nachbeobachtung (51 Monate vs. 36 Monate) zeigen konnten (106). Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit adjuvanten Einsatz von Gemcitabine und Cisplatin (ACTICCA-Studie) stehen noch aus (107). In den Empfehlungen nach Bridgewater et al. wurde aufgrund der Datenlage keine klare Empfehlung getroffen. Der Einsatz adjuvanter Therapieregime wird jedoch bereits in vielen Zentren durchgeführt (34, 94). In den nächsten Jahren könnten zudem als weitere Option der neoadjuvanten Chemotherapieeinsatz etabliert werden. Gerade bei initialer Irresektabilität konnte in ersten Studien ein positiver „Downstaging“-Effekt nachgewiesen werden (94, 108).

Ohne klare Empfehlung bleibt weiterhin die routinemäßige Lymphadenektomie, wobei die Ergebnisse verschiedener Studien auf einen Überlebensvorteil hinweisen und diese in den meisten Zentren bereits durchgeführt wird. (3, 34, 55, 103, 109-111). Ähnlich kontrovers wird der Einsatz einer präoperativen Staging-Laparoskopie diskutiert (34, 110, 112, 113).

2.1.5.3 Lebertransplantation

Bereits in den 1980er und 1990er Jahren wurde die Lebertransplantation in einigen Zentren für Patienten mit iCCA durchgeführt (114-117). Aufgrund schlechter Überlebensdaten und hohen Rezidivraten, stellt das Vorhandensein eines iCCA heute außerhalb von Studienbedingungen eine Kontraindikation für die Transplantation dar und bleibt kontrovers diskutiert (14, 34, 118-120). Auch der Einsatz adjuvanter Chemotherapien führt nur bedingt zur Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit (121, 122). Im Vergleich zu den extrahepatischen Formen des CCAs sind für die Transplantation bei iCCA keine einheitlichen Kriterien definiert, auch wenn Perineuralscheiden- und Gefäßinfiltration, Multifokalität und eine Tumorgroße von mehr als 2 cm Durchmesser als prognostisch ungünstig gelten (34, 121, 123). Die Mailand-Kriterien, wie sie für das HCC angewandt werden, scheinen für das iCCA keine geeigneten Auswahlkriterien zu sein (124, 125).

2.1.5.4 Lokoregionäre Therapieverfahren und Strahlentherapie

Bei palliativer Ausgangssituation stellen lokoregionäre Therapieformen eine Option für eine lokale Tumorkontrolle dar (34). Ziel ist es mittels dieser Therapieformen einerseits eine Verbesserung der Symptome und andererseits einen positiven Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erreichen. Etablierte Therapieverfahren hierfür sind: Bestrahlung von Tumorherden sowie von Metastasen, transarterielle Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT) und thermische Ablationen wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA).

Die konventionelle (externe) Radiatio führt zu einer Reduktion der Tumormasse, einer verbesserten Abflusssituation der Gallenwege sowie zur Symptomlinderung (126-128). Modernisierte, präzisere Bestrahlungsverfahren (stereotaktische Bestrahlung, SBRT; Protonentherapie) haben das Potential zu einer Verbesserung der Ergebnisse bei Patienten mit iCCA beizutragen (34, 129-131). Einen weiteren Ansatz stellt die Brachytherapie dar: Im Falle des iCCA wird die Strahlenquelle in Form von beschichteten Gallengangsstents eingebracht und soll so durch lokale Tumorverkleinerung für einen verbesserten Galleabfluss sorgen (132).

Die TACE ist ein kathetergestütztes Verfahren, welches auf einer Kombination des Verschlusses tumorzuführender arterieller Gefäße und gleichzeitiger, lokaler Applikation von Chemotherapeutika beruht (133-136). Die Embolisation ruft besonders bei hypervaskularisierten Tumoren ischämische und zytotoxische Effekte hervor, welche in einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle und einem verlängerten medianen Überleben resultieren (137, 138). Ein weiteres transarterielles Verfahren stellt die SIRT dar. Bei dieser werden nach Katheterisierung der arteriellen Lebergefäße radioaktiv beladene Partikel (meist Yttrium-90) in der betreffenden Region appliziert. Hier steht die interne Radiatio (und weniger die Embolisation) im Vordergrund (137, 139-142).

Die RFA und MWA beruhen auf einer lokalen Zerstörung des Tumorgewebes durch lokale Hitzeentwicklung (143). Diese kann bei inoperabler Situation oberflächlicher Tumorherde als Alternative eingesetzt werden und eignet sich zudem zur Therapie von Lokalrezidiven oder zur Nachbehandlung bei positiven Resektionsrändern (144-147).

2.1.5.5 Systemische Therapieformen

Neben dem bereits erwähnten (neo-)adjuvanten Einsatz chemotherapeutischer Therapieregime bei Patienten mit Resektion spielt die systemische Therapie auch bei der Behandlung von Patienten mit inoperablem iCCA eine entscheidende Rolle (34): Verschiedene Studien konnten eine Verlängerung des medianen Überlebens durch die Chemotherapie nachweisen. Als Standardregime gilt nach den Ergebnissen der UK-ABC-Studie Gemcitabine in Kombination mit Cisplatin (148, 149).

Beim Scheitern der Erstlinientherapie gibt es aktuell keine eindeutige Empfehlung hinsichtlich einer bestimmten Substanzgruppe für die Zweitlinientherapie (34). Verschiedene Substanzen erwiesen sich in ersten klinischen Studien als wirksam (150-153).

Neben den herkömmlichen systemtherapeutischen Ansätzen wurde in den letzten Jahren vermehrt der Einsatz verschiedener Target Therapien und Biologicals getestet (154, 155). Aktuell gibt es jedoch keine Empfehlung zum Einsatz außerhalb von klinischen Studien (156).

2.1.5.6 Best supportive care

Nach Ausschöpfung der Therapieoptionen oder bei nicht-tolerablen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapieformen bleibt für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden Best Supportive Care (BSC) als zumeist letzte Option (34, 157). In den Vordergrund rückt die Lebensqualitätssteigerung durch Linderung von Symptomen (158).

2.2 Prognosebestimmende Parameter, Nomogramme und Scoring-Systeme

Für das iCCA wurde eine Vielzahl an unabhängigen Prognosefaktoren identifiziert (159-162). Verschiedene Ansätze versuchen diese Prognosefaktoren in Nomogrammen und Scoring-Systemen zusammenzufassen (5, 7, 8):

Zu den hochrangig publizierten Ansätzen zählen die Nomogramme nach Hyder und Wang sowie das Scoring-System nach Fudan. Das Hyder-Nomogramm berücksichtigt Alter der Patienten, Tumorgroße, Multifokalität, Lymphknotenbefall, Gefäßinfiltration und das Vorliegen einer Leberzirrhose. Das Wang-Nomogramm bezieht zur Risikoabschätzung Serumkonzentration von CEA und CA19-9, Tumordurchmesser, Tumorknotenanzahl, Lymphknotenmetastasierung, Infiltration benachbarter Organe und extrahepatische Metastasierung mit ein. Der Fudan-Score stratifiziert in verschiedene Risikogruppen anhand der Serumkonzentrationen von AP und CA19-9, der Anzahl an Tumorherden und deren Gesamtgröße sowie der Tumorbegrenzung zum umliegenden Lebergewebe. Die verschiedenen Systeme zeigen jedoch in der externen Validierung nur begrenzte Aussagekraft (9).

Einen neuen Ansatz zur Prognosebestimmung bei Patienten nach Resektion liefert der MEGNA-Score (6). Dieser Score beruht auf den Faktoren Multifokalität (M), extrahepatisches Tumorwachstum (E), pathologisches Grading des Tumors (G), Lymphknotenbefall (N) und Patientenalter (A). Der Score zeigt jedoch für unser Patientenkollektiv ebenfalls nur begrenzte Fähigkeit zur individuellen Prognoseabschätzung (10). Auch die UICC-/AJCC-Klassifikation in ihrer achten und damit neusten Edition (2017) ist für unser Kollektiv nur von begrenztem Nutzen.

2.2.1 Prognosefaktor Sarkopenie

Neben den herkömmlichen bildmorphologischen und laborchemischen Ansätzen wurden bereits weitere Faktoren auf eine Eignung als Parameter zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit iCCA untersucht. Ein Ansatz fokussiert sich auf die nutritive Einschätzung und den Gesamtzustand des Patienten. Als Surrogatparameter hierfür kann die Skelettmuskelmasse des Patienten verwendet werden:

Ein Verlust der Muskelmasse in quantitativer und qualitativer Form wird als Sarkopenie bezeichnet. In ihrer Entstehung scheint diese Verminderung durch eine multifaktorielle Genese bedingt. Bei steigender Lebenserwartung in den Industrienationen liegen die Prävalenzraten der Sarkopenie je nach Studie bei bis zu 30% (163). Die Sarkopenie hat sich zudem zuletzt als Risiko- und Prognosefaktor für unterschiedliche Krankheitsbilder etabliert. Bei chronischen Erkrankungen wie Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz zeigt sich eine verminderte Muskelmasse als negativer prognostischer Einflussfaktor (11, 164). Auch für onkologische Erkrankungen und insbesondere die primären Lebertumore (wie das HCC) ist die Sarkopenie prognostisch ungünstig (12, 165-167).

Um die aktuelle Studienlage für das iCCA darzustellen, wurde eine systematische Literaturrecherche mit Orientierung an den Kriterien des PRISMA Statements durchgeführt (168). Folgende Suchbegriffe wurden genutzt: „sarcopenia“ AND „intrahepatic cholangiocarcinoma“. Die Suche lieferte 14 Einträge, wobei die zu diesem Zeitpunkt bereits publizierte Arbeit unserer Arbeitsgruppe dazu zählt (Abb. 4). Insgesamt wurden sieben Studien ausgeschlossen, die sich auf pCCA und dCCA beziehen.

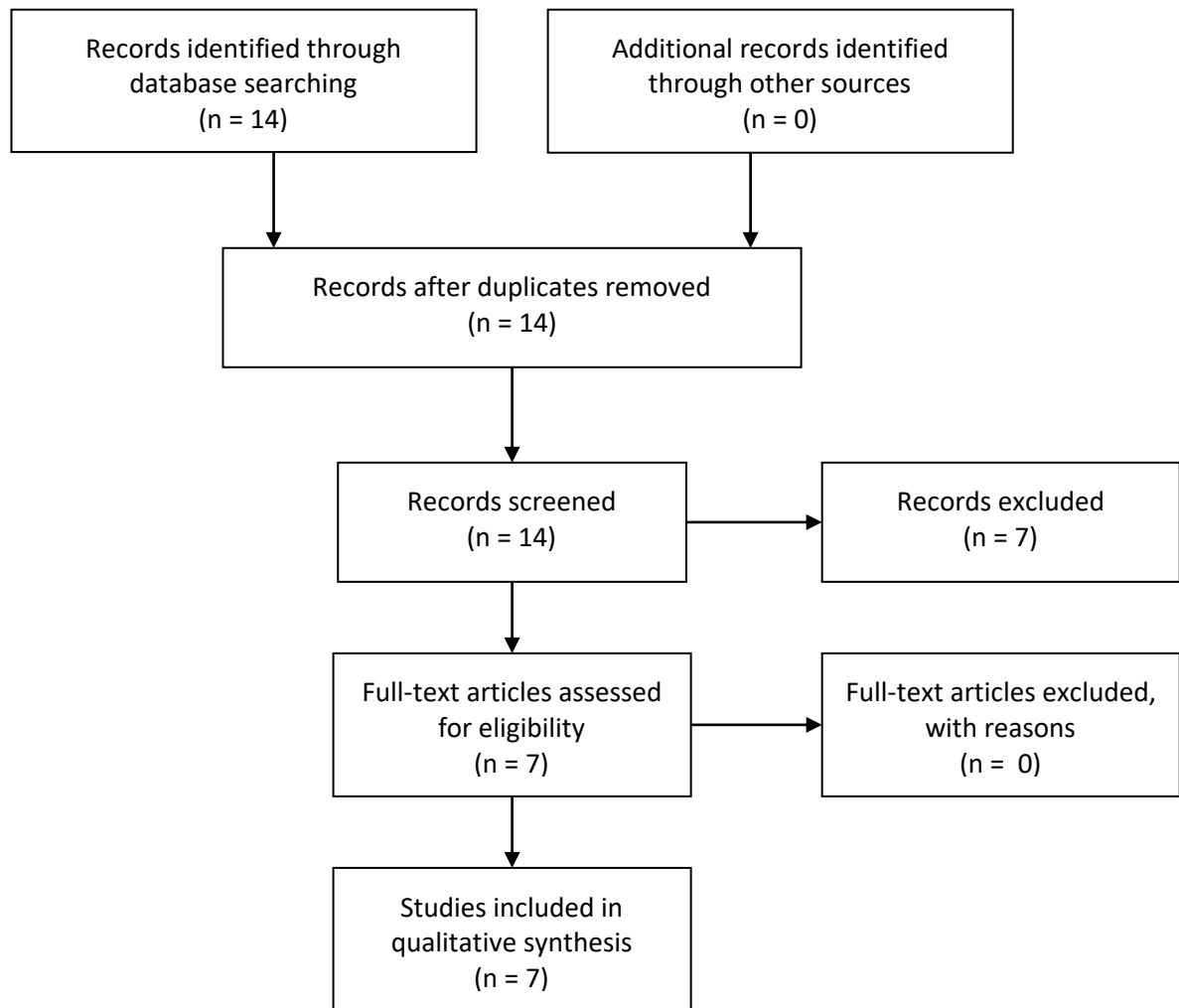


Abbildung 4: Systematische Literaturrecherche orientiert am PRISMA Statement (168)

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die aktuelle Literatur zur Sarkopenie bei Patienten mit iCCA:

Tabelle 4:

Übersicht aktueller Literatur zur Sarkopenie bei iCCA

Autor (Referenz)	Jahr	Eingeschlossene Fälle gesamt	Eingeschlossene Fälle iCCA	Primäre Endergebnisse
Dodson et al. (169)	2013	216	29	90 Tage-Mortalität
Valero et al. (170)	2015	96	28	Postoperative Komplikationen, medianes Gesamtüberleben
Otsuji et al. (171)	2015	256	24	Postoperatives Leberversagen
Zhou et al. (172)	2015	67	67	Progressionsfreies Überleben, medianes Gesamtüberleben
Okumura et al. (13)	2017	109	109	Progressionsfreies Überleben, medianes Gesamtüberleben
Chakedis et al. (173)	2018	117	20	medianes Gesamtüberleben
Yugawa et al. (174)	2019	61	61	Progressionsfreies Überleben, medianes Gesamtüberleben

Die Sarkopenie ist ein prognoserelevanter Faktor für Patienten nach Resektion mit Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie postoperative Mortalität und Komplikationen (13, 170-174). Für Patienten mit inoperablem iCCA erhöht das Vorhandensein von Sarkopenie nach intraarterieller Therapie das Risiko der 90 Tage-Mortalität, wobei sich dieses Erkenntnis auf die Ergebnisse einer gepoolten Analyse verschiedener intrahepatischer Malignome bezieht (169).

Insgesamt beruhen die Erkenntnisse zum Einfluss der Sarkopenie bei Patienten mit iCCA auf einer geringen Anzahl an Studien mit wenigen Patienten. Hinzu kommen die Unterschiede in den angewandten Grenzwerten und Messmethoden. Es ist keine einheitliche Methodik für die Erfassung der Sarkopenie festgelegt. Zudem besteht ein Hauptproblem darin, dass die Grenzwerte häufig recht willkürlich anhand der einzelnen Studienkollektive festgelegt werden. Die Sarkopenie wird mit unterschiedlichsten Parametern hinsichtlich ihrer Aussagekraft für verschiedenste Outcome-Parameter verglichen. Für Patienten mit Resektion fehlt es an einem Vergleich mit klinisch-radiologischen Parametern, die bereits in anderen Studien ihren prognostischen Wert zeigen konnten. Außerdem gibt es aktuell keine andere Studie, die den Einfluss der Sarkopenie auf das Überleben bei Patienten mit initial nicht-resektablem iCCA betrachtet.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zu Beginn der Datenerfassung wurde die Datenbank der Clinical Registry Unit (CRU), zugehörig zur I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, nach der Diagnose Cholangiokarzinom anhand der ICD-Kodierungen C22.1 (intrahepatisches Gallengangskarzinom), C23 (Gallenblase), C24.0 (extrahepatisches Gallengangskarzinom) und 24.9 (maligne Neubildung der Gallenwege, nicht näher bezeichnet) abgefragt. Bei der CRU handelt es sich um eine ab 2003 etablierte Datenbank zur Erfassung von Patienten mit Lebererkrankungen sowie lebereigenen Tumoren und Lebermetastasen (175). Als Zeitraum für die Abfrage wurde der 01.01.1997 bis zum 18.05.2018 gewählt. Es konnten 956 Patienten aus der CRU identifiziert werden. Für diese Patienten wurde die Richtigkeit ihrer ICD-Kodierung überprüft. Die Abfrage wurde anhand dieser gewonnenen Daten weiter spezifiziert und die Patienten mit histologisch gesichertem iCCA (n= 417) gefiltert.

Zur Erfassung der relevanten Daten bezüglich des klinischen Verlaufs und der Laborwerte konnten das SAP-Krankenhausinformationssystem und das Laborinformationssystem (LIS, Lauris SWISSLAB, Berlin) der Universitätsmedizin Mainz genutzt werden. Zudem bestand Zugriff auf die Bildgebungen und die radiologischen Befundtexte der Patienten über das Radiologieinformationssystem (RIS, iSOFT, i-SOLUTIONS, Siegen) der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Zur Darstellung der Bilddaten wurde das mit dem RIS verbundene Picture Archiving and Communication System (PACS, Sectra, Linköping, Schweden) genutzt. Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz lag für die Studie vor (Antragsnummer 2018-13618-Epidemiologie). Das Kollektiv wurde zudem für weitere Studien klinisch-radiologisch bei Erstdiagnose und im Verlauf aufgearbeitet (10, 176-181) (siehe Tabelle im Anhang für die erfassten Parameter).

Für diese retrospektive Studie lagen als Einschlusskriterien neben der Verfügbarkeit einer Schnittbildgebung in Form von CT bzw. MR zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Follow-Up Zeit von mehr als 90 Tagen sowie die Vollständigkeit der Laborparameter CA19-9 und AP vor. Von den insgesamt 417 Patienten erfüllten 293 (70,3%) diese

Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Die Ausschlussgründe für die restlichen 124 Patienten sind in Abb. 5 aufgeführt.

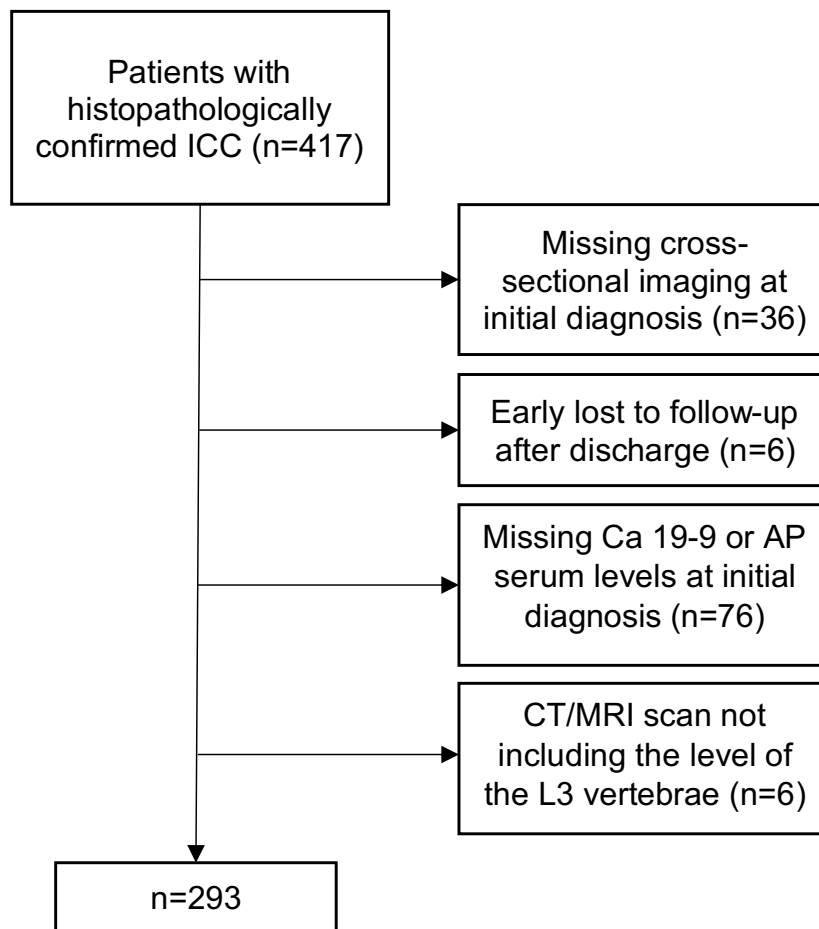


Abbildung 5: CONSORT-Diagramm zu den eingeschlossenen Patienten sowie Ausschluss-Subgruppen (übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178)).

Für die Studie wurden die Variablen der bereits oben erwähnten Prognosesysteme nach Fudan, MEGNA und Hyder erfasst und mit dem Psoas-Muskel-Index (PMI) als Maß für die Sarkopenie verglichen (5, 6, 8). Der Fudan-Score stratifiziert Patienten nach Anzahl der intrahepatischen Tumorknoten, Tumorgesamtdurchmesser und Tumorbegrenzung. Der MEGNA-Score basiert auf den Faktoren Multifokalität, extrahepatische Tumorausdehnung, Grading, Lymphknotenbefall und Alter der Patienten bei Erstdiagnose. Das Hyder-Nomogramm beruht ebenfalls auf dem Alter der Patienten, dem Tumorgesamtdurchmesser, Lymphknotenbefall, vaskulärer Infiltration und dem Vorhandensein einer Leberzirrhose.

Die Parameter Fokalität, Tumorgöße, Berandung des Tumors, Anzahl der betroffenen Leberlappen, extrahepatische Ausdehnung, Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung wurden aus den CT- und MRT-Untersuchungen bei Erstdiagnose bestimmt. Für die Berandung des Tumors wurden die Kriterien des Fudan-Scores angewandt (5). Translobäres Wachstum wurde definiert als Tumorausdehnung in weitere Leberlappen per continuitatem oder als intrahepatische Metastasierung. Extrahepatische Tumorausdehnung lag nach den Kriterien der aktuellen 8. Auflage der UICC-Klassifikation vor bei Perforation des viszerale Peritoneums und/oder kontinuierlicher Tumordinfiltration in benachbarte Organe (182). Bei fehlender histopathologischer Bestätigung wurde nach den aktuellen RECIST-Empfehlungen ein Lymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser von mehr 1,5 cm als maligne gewertet (183). Patientenalter, histopathologisches Grading und die Laborwerte AP und CA19-9 wurden aus dem KIS und dem LIS gewonnen. Die Grenzwerte der Laborparameter orientierten sich an denen des Fudan-Scores (5). Die Daten der Folgeuntersuchungen wurden aus dem KIS und RIS gewonnen. Fehlende Todesdaten wurden durch Abfrage bei den jeweiligen Standesämtern ergänzt.

3.2 Methodik der PMI-Bestimmung

Der PMI (cm^2/m^2) als Indikator der Sarkopenie ist definiert als der Gesamtquerschnitt der beidseitigen Psoas-Muskulatur in der axialen Bildgebung geteilt durch das Quadrat der Körpergröße des Patienten:

$$\text{PMI } [\text{cm}^2/\text{m}^2] = \frac{(\text{Fläche Psoas-Muskel-Querschnitt links + rechts}) [\text{cm}^2]}{(\text{Körpergröße des Patienten})^2 [\text{m}^2]}$$

Als Referenz für die Querschnittsmessung gilt die Höhe des dritten Lendenwirbels (LWK3) (Abb. 6) (184). Im Fall fehlender Werte für die Körpergröße der Patienten in der medizinischen Dokumentation wurde der geschlechtsabhängige Mittelwert verwendet, wobei dieser Anteil in unserem Kollektiv bei weniger als 5% lag.



Abbildung 6: Bestimmung von LWK3 und Querschnittsmessung der beidseitigen Psoas-Muskulatur zur Bestimmung des PMI (181)

3.3 Statistik

Die Daten wurden zunächst in Microsoft Excel (Version 16.33, Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm R (Version 3.5.1) unter Verwendung der Pakete “survival” und “survminer” (<https://cran.r-project.org/package=survival>, <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>, Zugriff am 31.01.2019)(185)).

Die deskriptiven Basischarakteristika des Kollektivs wurden für binäre und kategoriale Variablen als absolute Zahlen (n) und in Prozent angegeben. Für stetige Daten wurde der Median und der Interquartilsabstand (IQR) bestimmt. Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen dem Datum der Erstdiagnose (entspricht dem Zeitpunkt der histologischen Sicherung) und dem Datum des Todes definiert. Patienten, die am 31.12.2018 nicht verstorben waren oder bei denen der Überlebensstatus nicht ermittelt werden konnte, wurden zensiert.

Auf Grund fehlender Normwerte für PMI wurde für jedes Geschlecht getrennt der Grenzwert ermittelt, für welchen die optimale Aufteilung der Patienten hinsichtlich des Überlebens bzw. die schärfste Divergenz der Kaplan-Meier Kurven in unserem Kollektiv resultiert. Diese Stratifizierung hinsichtlich des log-rank Tests wird auch als „optimal stratification“ bezeichnet.

Für die übrigen Prognose-Parameter, mit denen der PMI verglichen werden sollte, wurden die in den entsprechenden Nomogrammen und Scoring-Systemen verwendeten Grenzwerte /Einteilungen genutzt (5-8).

Der Einfluss der einzelnen Parameter auf das Gesamtüberleben wurde zunächst mittels univariater Cox-Regressions-Analyse überprüft. In einer zweiten, multivariaten Cox-Regressions-Analyse wurden die signifikanten Parameter näher analysiert, um insbesondere herauszufinden, ob der PMI ein statistisch relevanter Prognoseparameter bleibt, wenn weitere, etablierte tumor-assoziierte Prognoseparameter mit in die Analyse einbezogen werden. Zur weiteren Spezifizierung der Rolle des PMI wurde eine weitere multivariate Analyse mit der Aufteilung in „Patienten mit resektablem Tumor“ und „Patienten mit nicht-resektablem Tumor“ durchgeführt. Das Tumorgading als Faktor wurde nur in der Patientengruppe

mit Resektion eingeschlossen, da eine inkomplette Datenerfassung für die nicht-resezierten Patienten vorlag. Für alle Überlebenszeitanalysen wurden jeweils Hazard-Ratios (HR), 95%-Konfidenzintervall und p-Wert bestimmt.

Alle p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Epidemiologische und klinisch-radiologische Parameter in der Übersicht

Bei einer Gesamtanzahl von 293 eingeschlossenen Patienten lag der Anteil der männlichen Patienten bei 60,1%. Das Durchschnittsalter betrug 64,2 Jahre (Median 66 Jahre). 143 Patienten wurden in kurativer Intention reseziert. Von den verbleibenden 150 Patienten erhielten 46 lokoregionäre Therapien (TACE: n=29, SIRT: n=14, RFA: n=3), 54 Patienten eine palliative Chemotherapie und 50 Patienten BSC (Tab. 5). Zusätzlich zur lokoregionären Therapie erhielten 20 Patienten eine Chemotherapie.

Tabelle 5:

Grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs mit epidemiologisch und klinisch-radiologischem Schwerpunkt (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178)).

Patienten		Alle (n=293)	Resektable (n=143)	Irresektable (n=150)
Alter, Jahre	Median [IQR]	66,0 [57-73]	64,2 [56-72]	67,8 [57-74]
Geschlecht, n (%)	Männer	176 (60,1)	79 (55,2)	97 (64,7)
	Frauen	117 (39,9)	64 (44,8)	53 (35,3)
PMI, cm²/m² ± SD	Männer	5,8 ± 1,5	6,2 ± 1,4	5,6 ± 1,5
	Frauen	4,3 ± 1,2	4,5 ± 1,3	4,1 ± 1,1
Anzahl an intrahepatischen Tumorknoten, n (%)	1	174 (59,4)	112 (78,3)	62 (41,4)
	2	30 (10,2)	15 (10,5)	15 (10,0)
	3	14 (4,8)	3 (2,1)	11 (7,3)
	4	14 (4,8)	3 (2,1)	11 (7,3)
	≥5	61 (20,8)	10 (7,0)	51 (34,0)
Tumorgesamt- durchmesser, mm	Median [IQR]	89 [56-146]	71 [42-105]	125 [72-177]
Tumorbegrenzung, n (%)	scharf	105 (35,8)	73 (51,0)	32 (21,3)
	unscharf	188 (64,2)	70 (49,0)	118 (78,7)
Wachstumsmuster, n (%)	Unifokal oder intralobäre Satellitenherde	206 (70,3)	134 (93,7)	72 (48,0)
	Translobäre Satellitenherde	87 (29,7)	9 (6,3)	78 (52,0)
UICC T Stadium, n (%)	T1-T2	229 (78,2)	107 (74,8)	122 (81,3)
	T3-T4	64 (21,8)	36 (25,1)	28 (18,7)
Lymphknoten- Status, n (%)	negativ	205 (70,0)	119 (83,2)	86 (57,3)
	positiv	88 (30,0)	24 (16,8)	64 (42,7)
Fernmetastasierung, n (%)	negativ	219 (74,7)	139 (97,2)	80 (53,3)
	positiv	74 (25,3)	4 (2,8)	70 (46,7)
AP-Serum- Konzentration, U/l	Median [IQR]	161 [102-290]	118 [85-219]	211 [131-357]
Ca 19-9-Serum- Konzentration, U/ml	Median [IQR]	80 [22-800]	41 [13-236]	130 [44-1995]
Grading, n (%)	G1 – G2	-	97 (67,8)	-
	G3	-	46 (32,2)	-

Das Überleben der Gesamtkohorte betrug im Median 13,4 Monate. Nach Resektion betrug das mediane Überleben 27,4 Monate, für die Patientengruppe ohne Resektion 6,4 Monate.

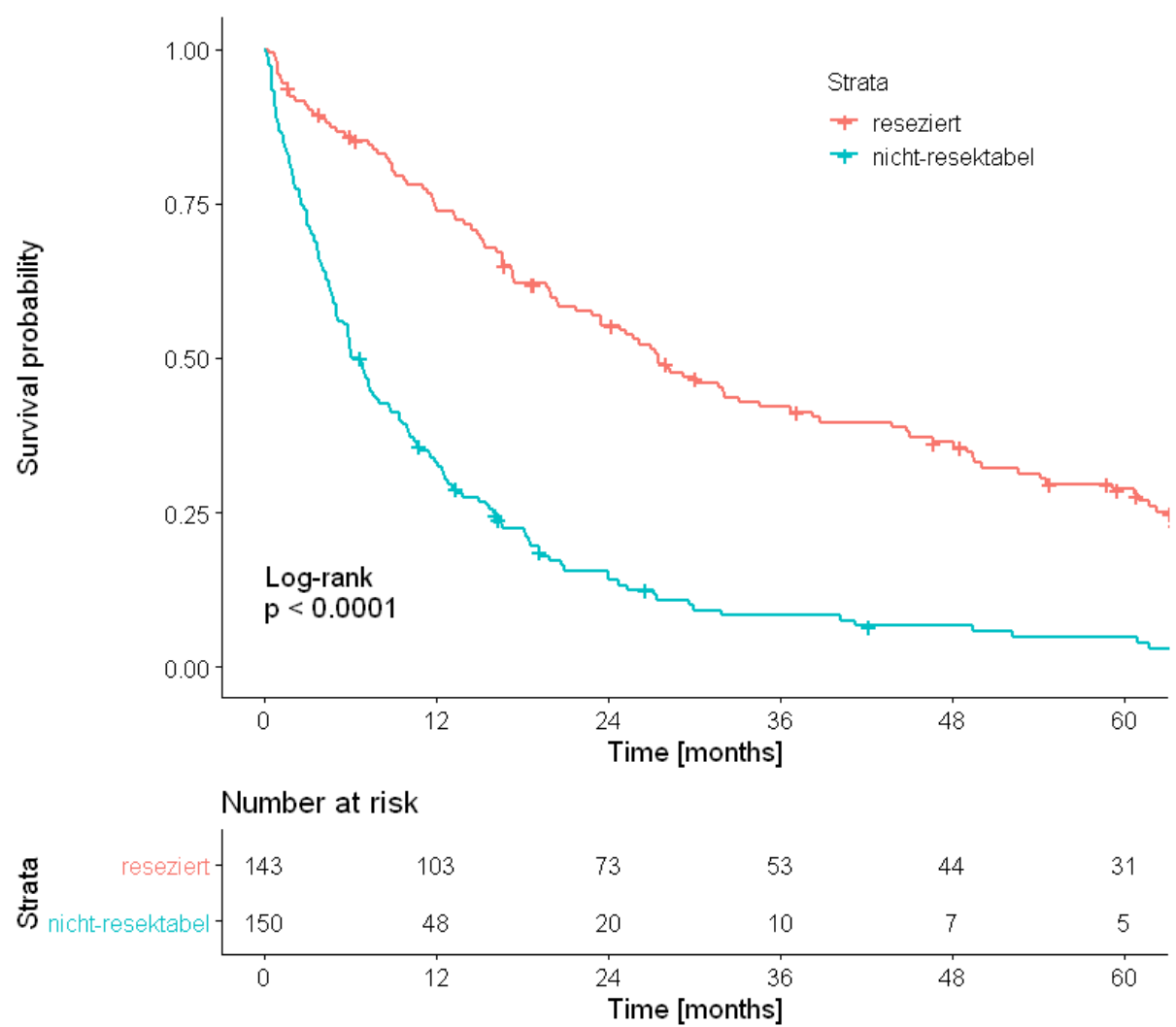


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne initialer Tumorresektion

4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Prognosefaktoren und ihr Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben

4.2.1 Charakteristika und Einfluss des Psoas-Muskel-Index (PMI)

Der mediane PMI betrug für die Gesamtkohorte $5,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für die männliche Kohorte und $4,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für die weibliche Kohorte. Bei Betrachtung der Therapiesubgruppen lag der Wert sowohl für die männliche ($6,2$ vs. $5,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) als auch für die weibliche Kohorte ($4,5$ vs. $4,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) bei Patienten mit Resektion höher. Die folgenden Bilder zeigen Patientenbeispiele für einen niedrigen und einen hohen Psoas-Muskel-Querschnitt.



Abbildung 8: Patientenbeispiel für einen Patienten mit großer Psoas-Muskel-Querschnittsfläche (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Felix Hahn, Mainz)



Abbildung 9: Patientenbeispiele für einen Patienten mit kleiner Psoas-Muskel-Querschnittsfläche (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Felix Hahn, Mainz)

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der PMI-Werte der jeweiligen Therapiegruppen (Abb. 10). Die Streubreite für den PMI der männlichen Kohorte weist eine höhere Verteilungsbreite auf.

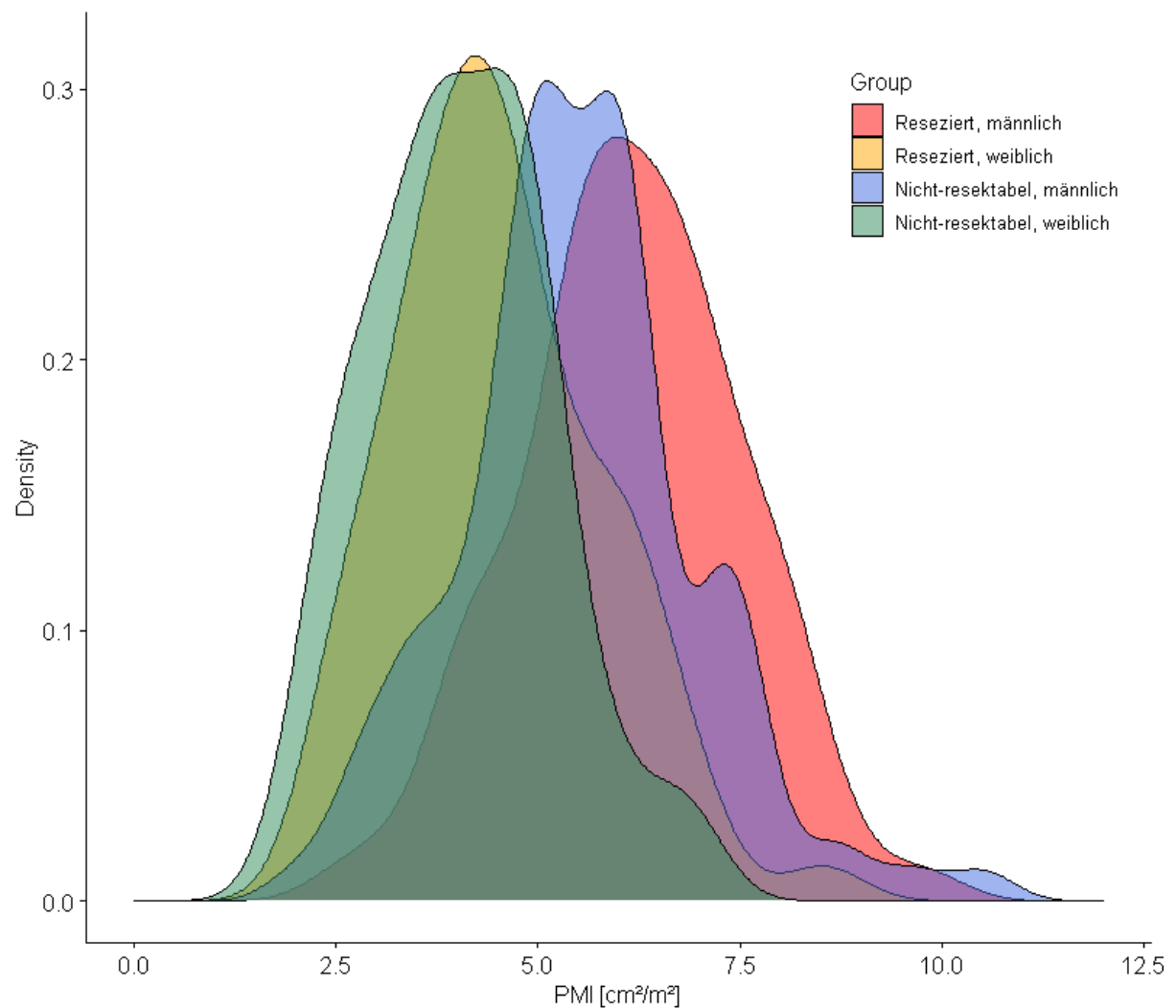


Abbildung 10: Verteilung der PMI-Werte in Abhängigkeit von Therapiepfad und Geschlecht

Anschließend wurden die optimalen PMI-Grenzwerte für unsere Kohorte bestimmt: Die Grenzwerte des PMIs lagen für die Gruppe mit Resektion bei 5,7 cm²/m² für die männliche Kohorte und 5,1 cm²/m² für die weibliche Kohorte. Für die nicht-resezierte Gruppe lagen diese bei 5,5 cm²/m² für die männliche Kohorte und bei 4,8 cm²/m² für die weibliche Kohorte.

In der Gruppe der Patienten mit Resektion waren 76 Patienten sarkopen, in der inoperablen Kohorte 88 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben der sarkopenen Patienten war signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit hohem PMI (11,1 vs. 17,3 Monate, log-rank p-Wert <0,001). Für beide Therapiesubgruppen war das mediane Überleben bei Patienten mit Sarkopenie signifikant niedriger (Tabelle 6 bzw. 7, Abb. 11):

Tabelle 6:

Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie bei resezierten Patienten

PMI	Hoch	Niedrig
n	67	76
Überleben im Median (Monate)	34,5	23,5
95% KI	27,4-59,2	17,3-33,1
p-Wert	0,008	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	75,9	71,7
36 Monate	49,2	35,1
60 Monate	35,7	22,0

Tabelle 7:

Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie bei Nicht-resezierten Patienten

PMI	Hoch	Niedrig
n	62	88
Überleben im Median (Monate)	7,8	5,1
95% KI	6,0-15,0	3,7-8,0
p-Wert	0,01	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	43,1	26,0
36 Monate	13,1	5,0
60 Monate	7,5	2,5

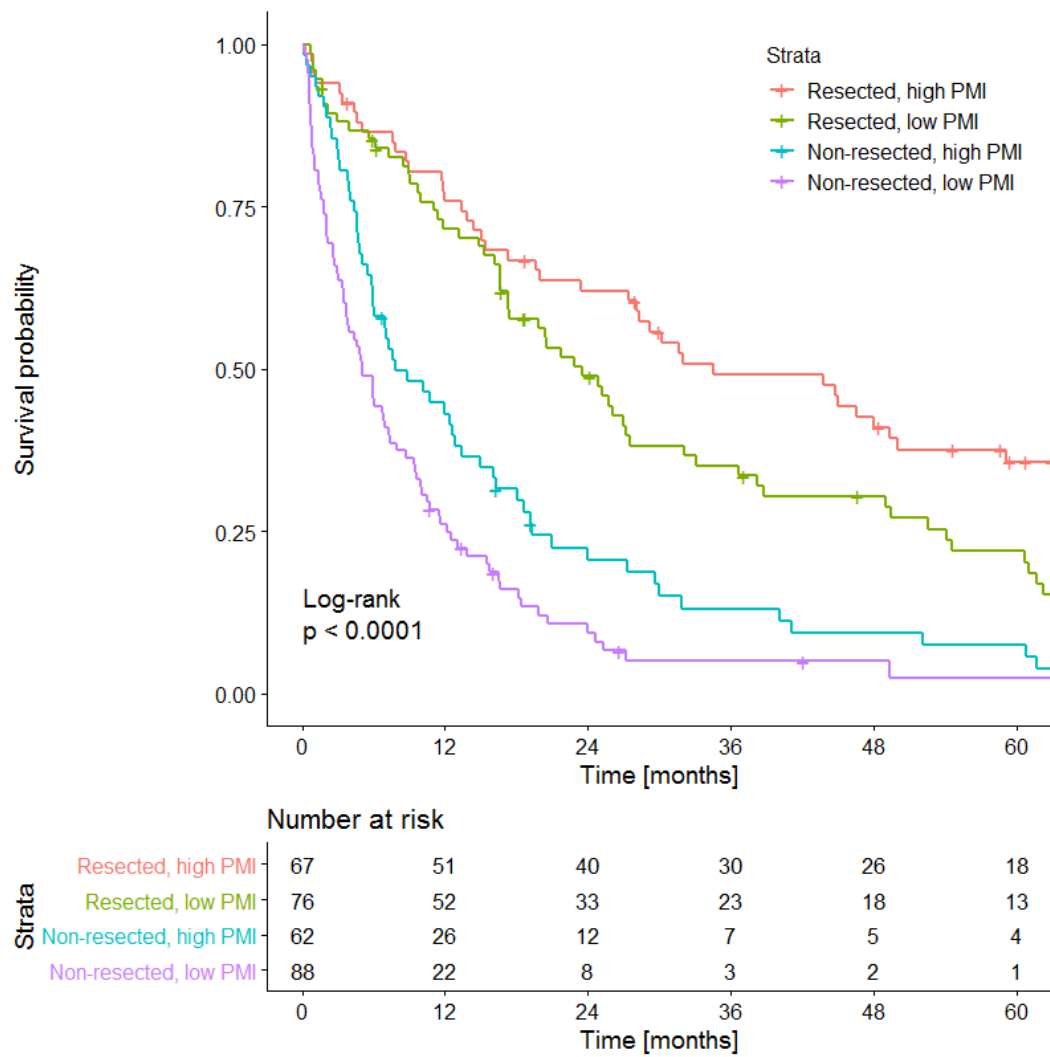


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach dem optimalen Grenzwert für den PMI-Cut-off (übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))

4.2.2 Charakteristika und Einfluss des Alters bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das Alter für die Gesamtkohorte im Median bei 66 Jahren, die Altersspanne zwischen 22 und 88 Jahren. Die Patienten in der Resektionsgruppe waren im Median jünger (64,2 vs. 67,8 Jahre). Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung.

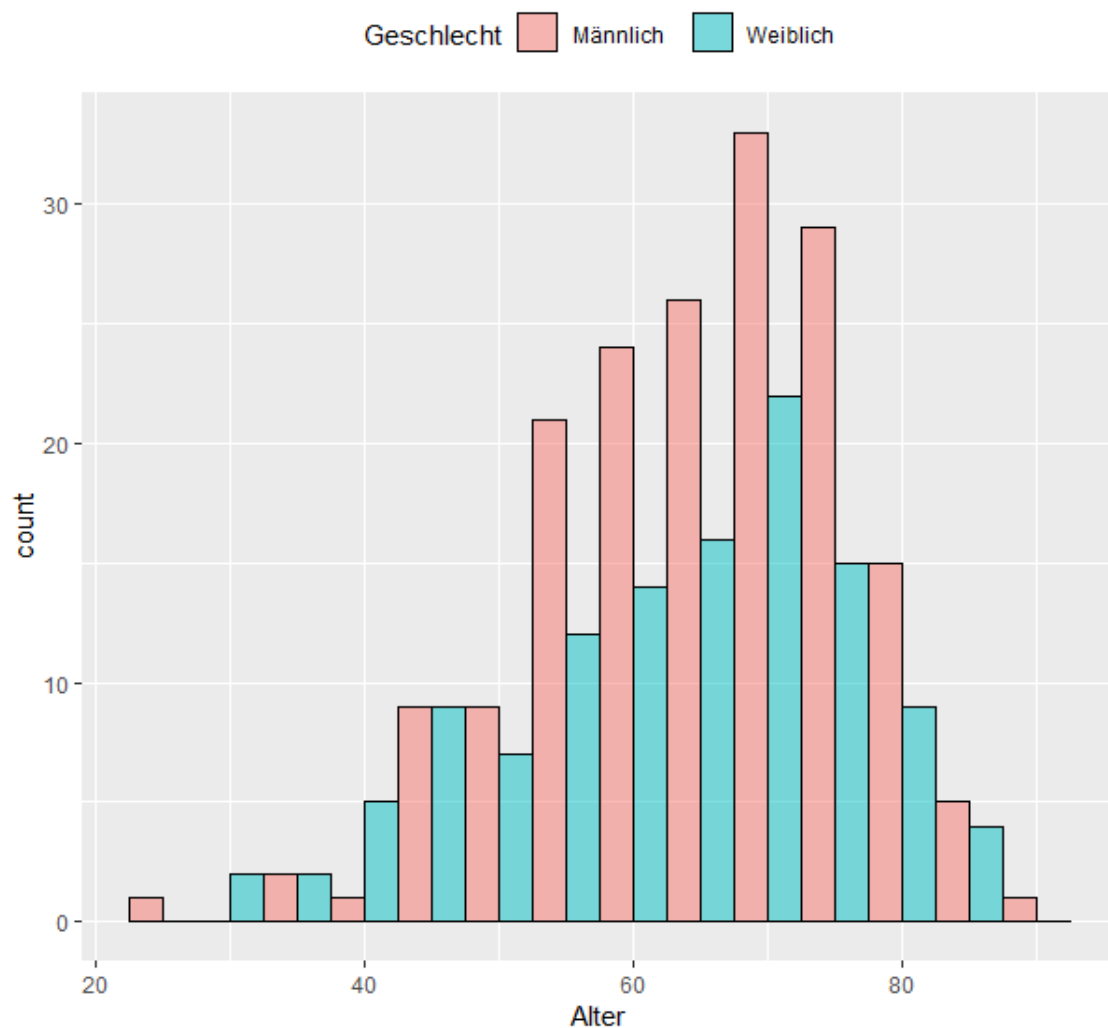


Abbildung 12: Histogramm zur Darstellung der Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tendenziell zeigte sich für Patienten jüngeren Alters (≤ 60 Jahre) eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen (Log-rank p-Wert=0,13) (Tabelle 8, Abb. 13).

Tabelle 8:
Kaplan-Meier-Analyse des Alters bei Erstdiagnose

Alter	≤ 60	> 60
n	97	196
Überleben im Median (Monate)	15,3	12,1
95% KI	11,9 - 25,3	9,97 - 16,6
p-Wert	0,13	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	58,1	50,1
36 Monate	26,2	24,3
60 Monate	20,4	14,9

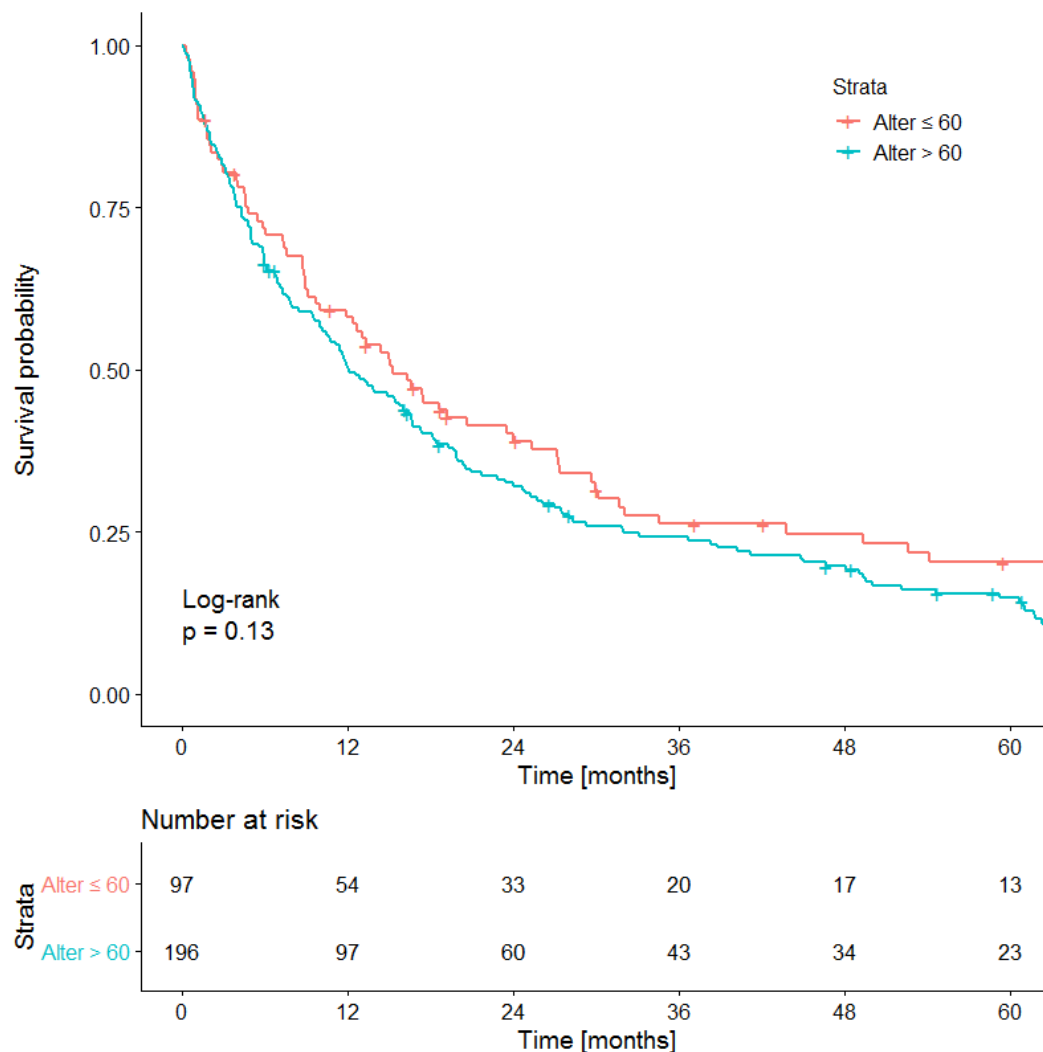


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Kategorisierung in Altersgruppen

4.2.3 Einfluss der Tumorgröße

Der summierte Durchmesser der Tumorherde lag im Median bei 89 mm. In der palliativen Therapiesubgruppe wiesen die Patienten höhere Tumorgrößen auf (125 vs. 71 mm), wobei sich für diese Gruppe auch eine breitere Verteilung der Werte zeigte (Abb. 14).

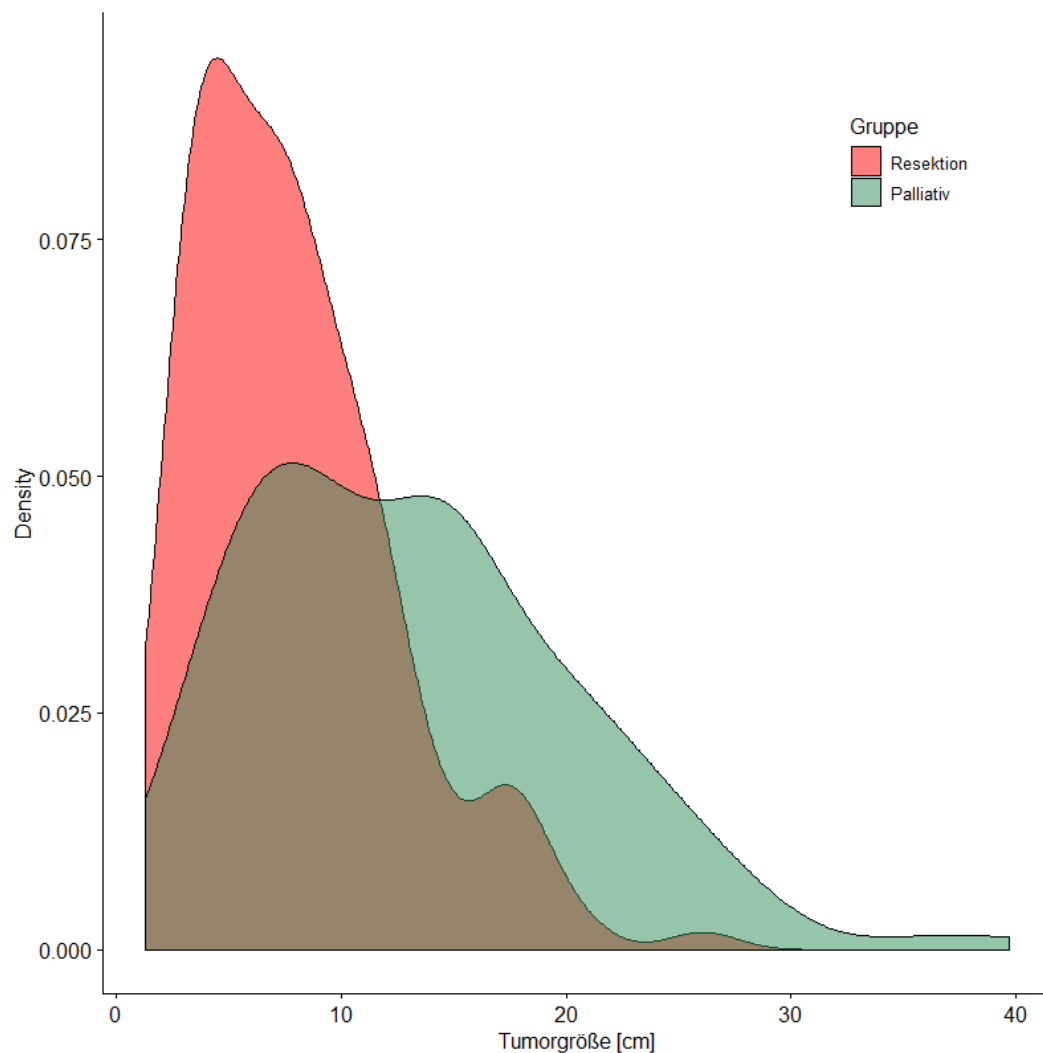


Abbildung 14: Verteilung der Summe der Tumorgrößen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Die Größe der Tumorherde beeinflusste das Überleben der iCCA-Patienten signifikant: Das mediane Überleben lag bei einer Tumorgröße von mehr als >100 mm im Median bei 9,5 Monaten. Im Vergleich dazu lebten Patienten mit weniger als <100 mm Tumorgröße im Median 20 Monate (Log-rank p-Wert<0,0001) (Tabelle 9, Abb. 15).

Tabelle 9:

Kaplan-Meier-Analyse für die Summe der Tumorherd-Größen

Summe der Tumorherde	≤ 100 mm	>100 mm
n	163	130
Überleben im Median (Monate)	20,0	9,5
95% KI	15,5 - 27,4	7,3 - 11,7
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	63,3	39,7
36 Monate	34,4	13,2
60 Monate	25,4	8,6

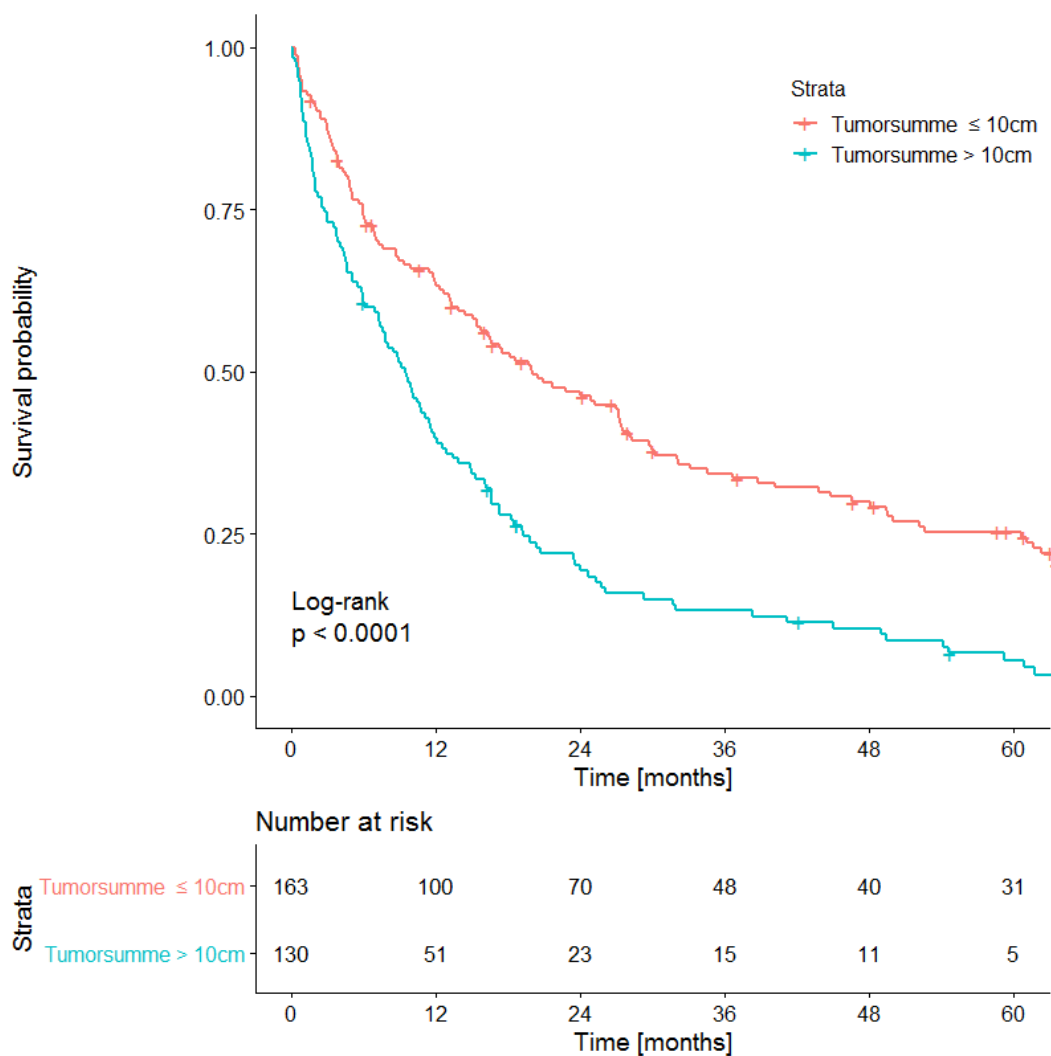


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der kumulierten Größe der Tumorherde

4.2.4 Einfluss der Anzahl an Tumorherde

Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Verteilung der Tumorknotenanzahl. In der Therapiegruppe mit Resektion zeigten mehr als zwei Drittel der Patienten (78,3%) unifokales Tumorwachstum. Dieser Wert lag für die Patienten mit palliativem Therapiekonzept bei 41,4%. Der Anteil an Patienten mit fünf oder mehr Tumorherden war in dieser Gruppe größer (34% vs. 7%).

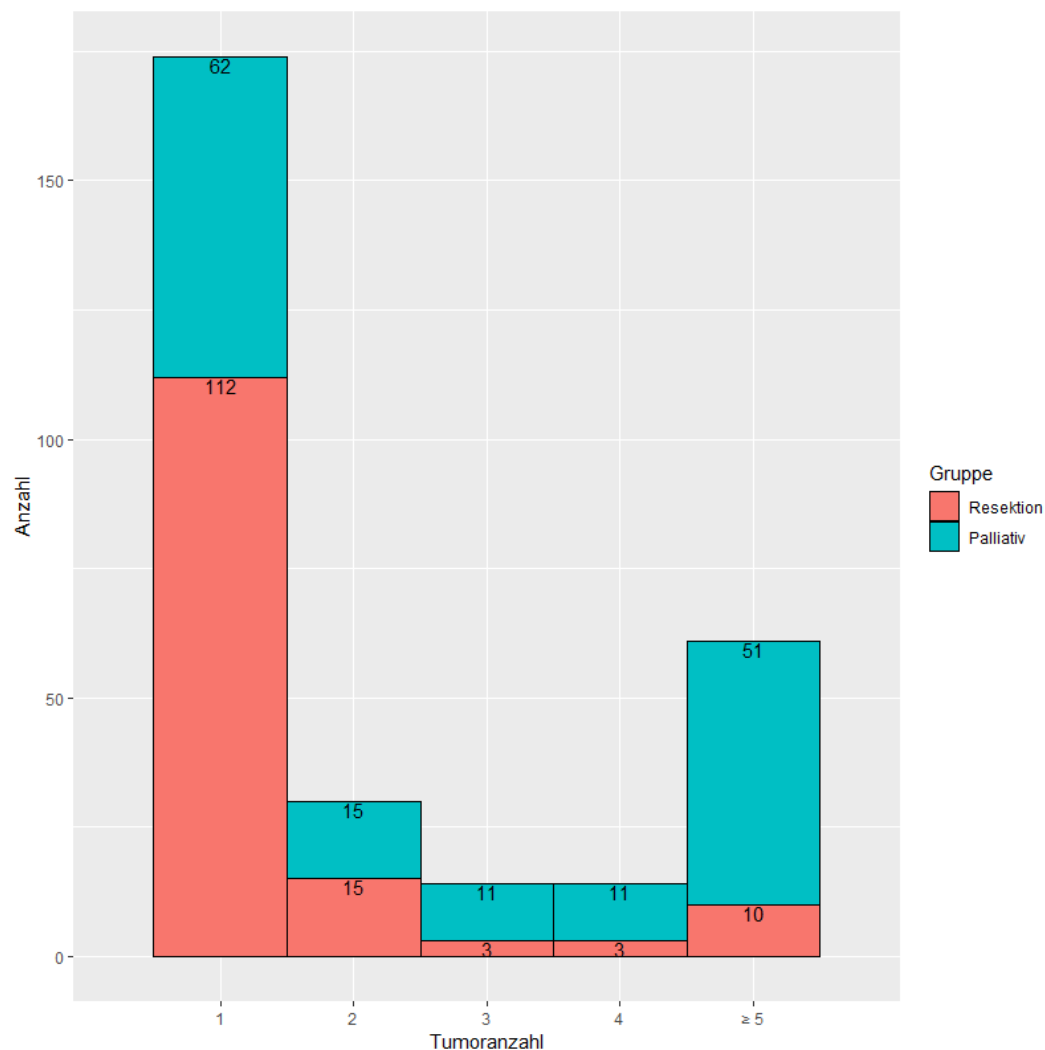


Abbildung 16: Balkendiagramm mit Darstellung der Verteilung der Tumorknoten in Abhängigkeit der Therapiegruppe

Die Anzahl der Tumorherde zeigte einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben (Log-rank p -Wert $< 0,0001$, Tab. 10): Patienten mit unifokalem Tumorwachstum lebten im Median 20,5 Monaten. Für Patienten mit zwei oder mehr Tumorherden lag dieser Wert bei 7,4 Monaten (Abb. 17,).

Tabelle 10:
Kaplan-Meier-Analyse der Fokalität

Fokalität	Unifokalität	Multifokalität
n	174	119
Überleben im Median (Monate)	20,5	7,4
95% KI	16,6 - 27,3	5,5 - 10,1
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	64,5	35,8
36 Monate	33,2	12,7
60 Monate	22,6	7,7

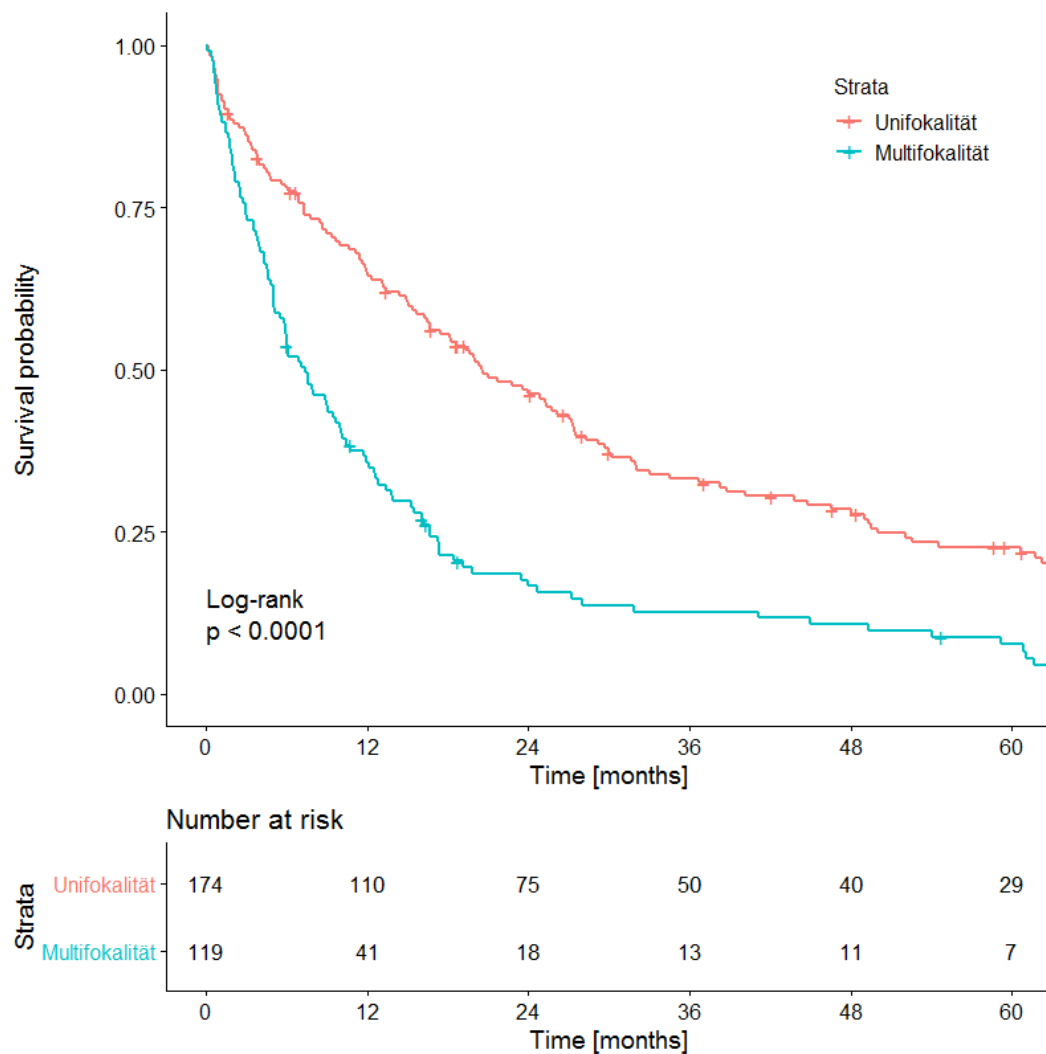


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorherde

4.2.5 Einfluss der Tumorberandung

Für die bildmorphologische Tumorberandung zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Therapiegruppen: So lag bei den Patienten mit Resektion eine ausgeglichene Verteilung zwischen scharfer und unscharfer Begrenzung vor (51% vs. 49%). Bei den Patienten ohne Resektion hingegen zeigten fast viermal so viele Tumore eine unscharfe Berandung (79% vs. 21%).

Die radiomorphologische Berandung zeigte einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit: Patienten mit Tumoren, die eine unscharfe Berandung aufwiesen, hatten ein signifikant schlechteres medianes Überleben sowie niedrigere 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten (Tabelle 11, Abb. 18):

Tabelle 11:
Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der bildmorphologischen Tumorberandung

Berandung	Glatt	Unscharf
n	105	188
Überleben im Median (Monate)	27,4	9,6
95% KI	20 - 43,8	6,7 - 12
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	72,6	41,8
36 Monate	41,8	15,7
60 Monate	30,2	9,1

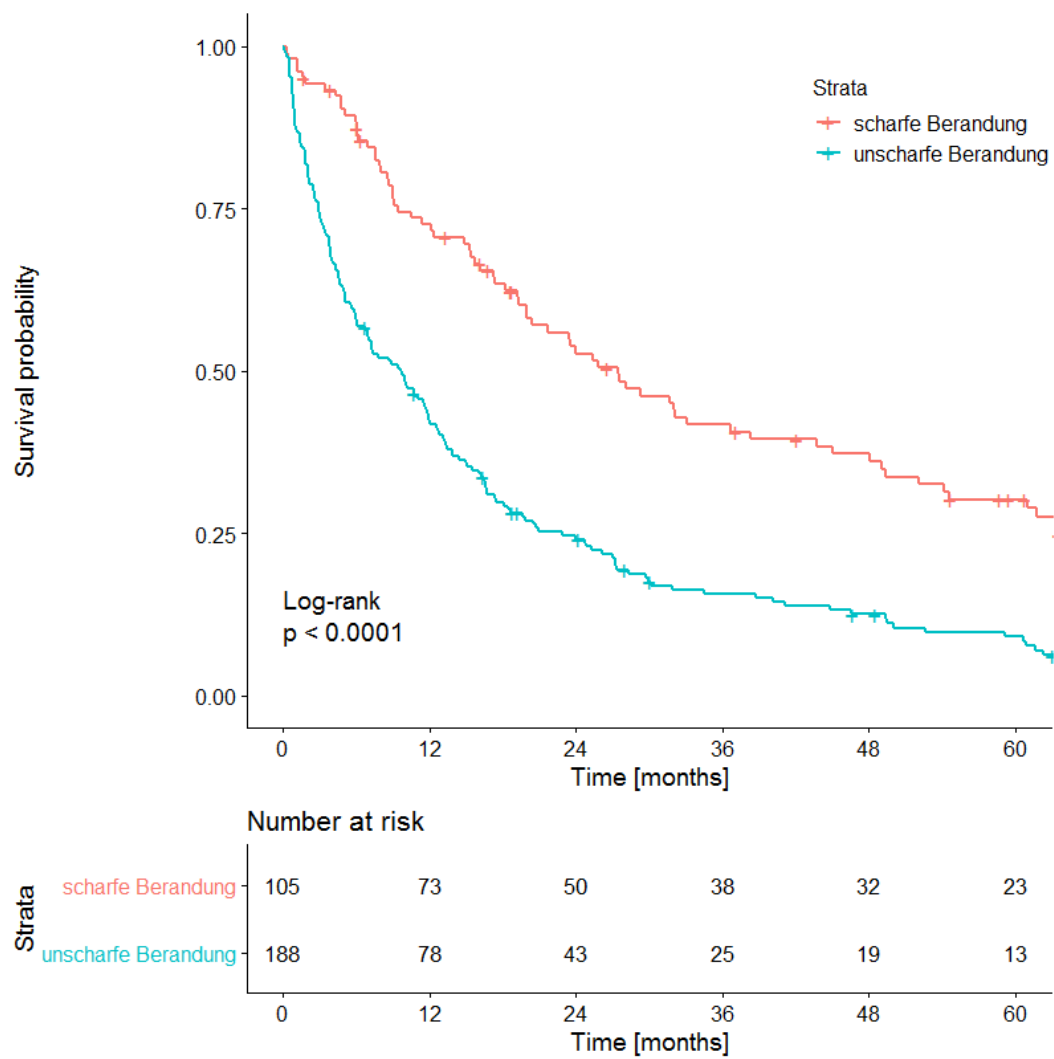


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Form der Tumorberandung

4.2.6 Einfluss der Anzahl an betroffenen Leberlappen

Rund ein Drittel aller Patienten wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Tumorknoten in beiden Leberlappen auf (29,7%). Bei den resezierten Patienten betrug der Anteil lediglich 6%, wohingegen 52% Patienten ohne Resektion translobäre Metastasen aufwiesen.

Die Anzahl der betroffenen Leberlappen beeinflusste außerdem das mediane Gesamtüberleben signifikant: Bei Tumorherden in beiden Leberlappen war das mediane Überleben deutlich verkürzt (5,0 vs. 20,0 Monate, $p < 0,0001$, Tabelle 12, Abb. 19).

Tabelle 12:

Kaplan-Meier-Analyse zur Ausdehnung über die Lappengrenzen

Ausdehnung über die Lappengrenzen	Intralobär	Translobär
n	206	87
Überleben im Median (Monate)	20,0	5,0
95% KI	16,7 - 21,7	3,8 - 6,1
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	66,6	20,1
36 Monate	32,5	7,1
60 Monate	21,6	4,7

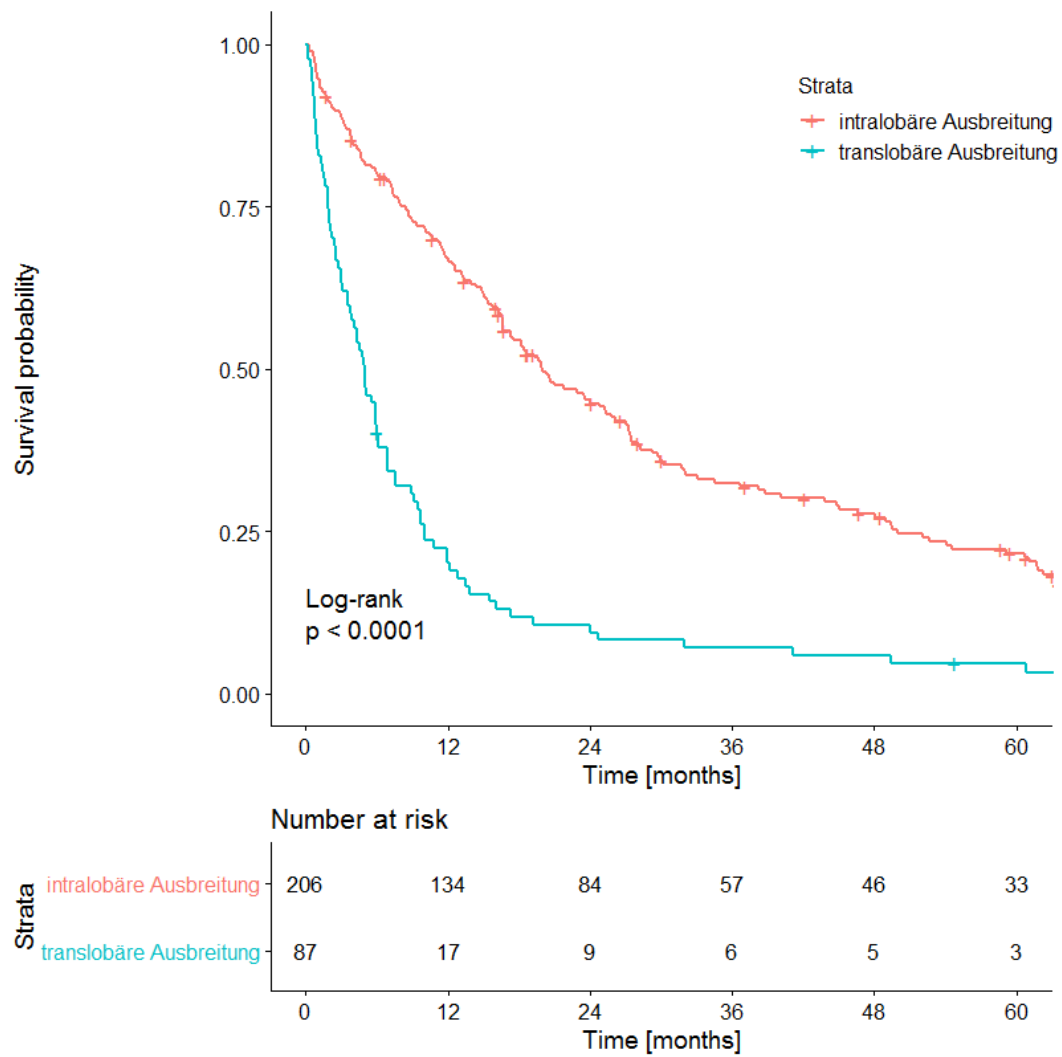


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl an betroffenen Leberlappen

4.2.7 Einfluss der extrahepatischen Ausdehnung

Bei den Tumorstadien T3 und T4 liegt nach der Definition der achten Edition der UICC/AJCC TNM-Klassifikation (2017) eine direkte Infiltration des viszeralen Peritoneums bzw. extrahepatischer Nachbarstrukturen vor.

Es zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung zwischen den betrachteten Therapiegruppen. Der Gesamtanteil der Kohorte lag in etwa bei einem Viertel der Patienten.

Die extrahepatische Ausdehnung ging mit einer verschlechterten medianen Überlebensdauer im Vergleich zum auf die Leber begrenzten Tumorwachstum einher (15,3 vs. 9,1 Monate, $p=0,00082$, Tabelle 13, Abb. 20).

Tabelle 13:

Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des kapseldurchbrechenden Tumorwachstums

Ausdehnung	Intrahepatisch	Extrahepatisch
n	229	64
Überleben im Median (Monate)	15,3	9,1
95% KI	12,1 - 19,3	5,9 - 16,2
p-Wert	0,0008	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	56,2	40,6
36 Monate	28,9	11,6
60 Monate	19,0	8,3

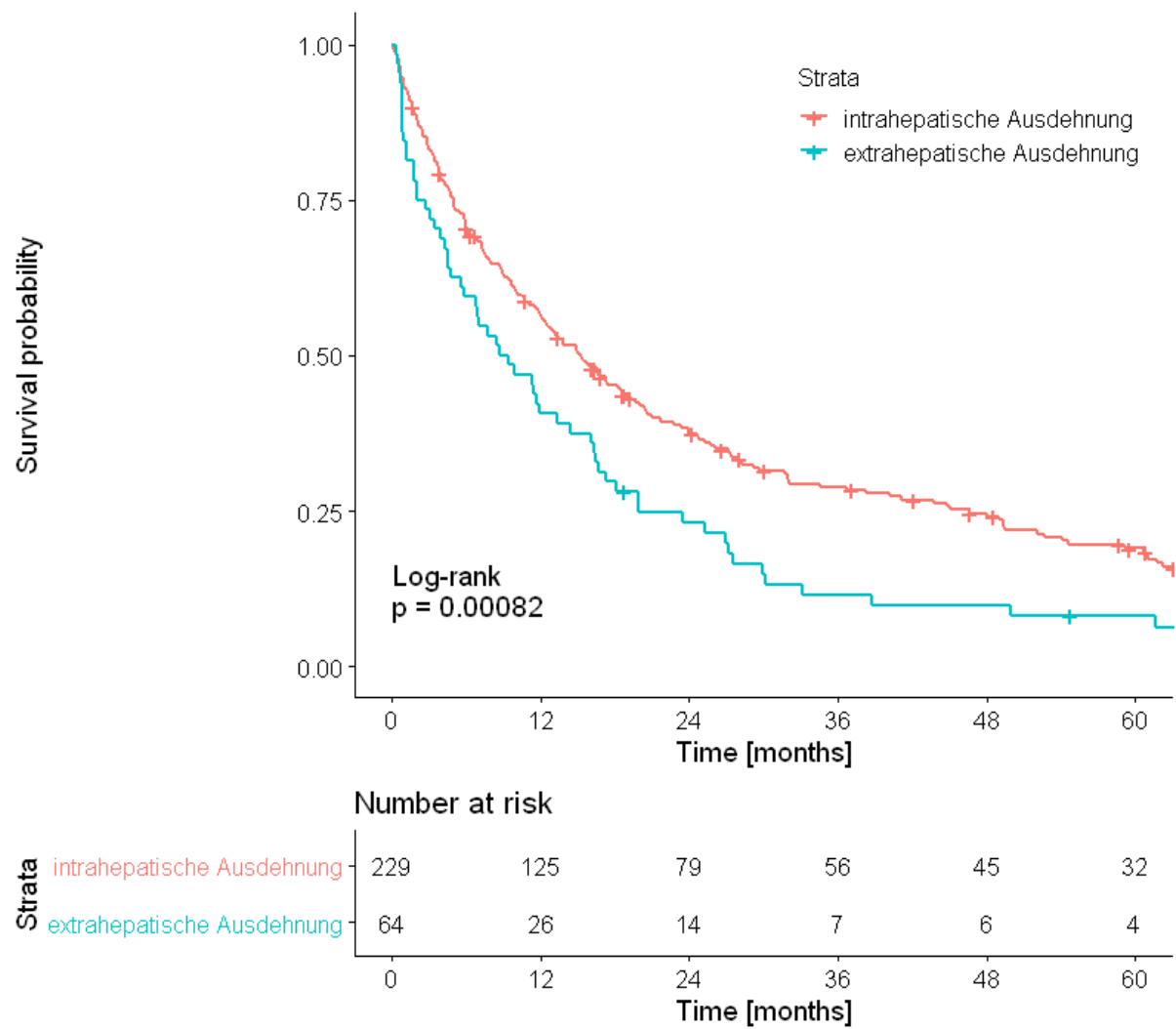


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Infiltration des viszeralen Peritoneums und Infiltration benachbarter Strukturen

4.2.8 Einfluss der Lymphknotenmetastasierung

Im Gesamtkollektiv wiesen 30% der Patienten einen Tumorbefall des Lymphabflussgebiets (N1 nach TNM-Klassifikation) auf. Der Anteil war in der Therapiegruppe der Patienten ohne operative Tumorbehandlung höher (42,7% vs. 16,8%).

Der Lymphknotenbefall zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikanter Prognosefaktor: Das mediane Überleben bei Lymphknotenbefall lag bei 7,2 Monaten. Im Vergleich dazu lebten Patienten ohne Beteiligung des Lymphabflusssystems im Median 17,3 Monate und damit signifikant länger ($p < 0,0001$, Tabelle 14, Abb. 21).

Tabelle 14:

Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss des Lymphknotenbefalls

Lymphknotenmetastasierung	Nein	Ja
n	205	88
Überleben im Median (Monate)	17,3	7,2
95% KI	15,0 - 24,7	4,8 - 10,8
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	60,4	35,1
36 Monate	31,5	9,9
60 Monate	21,4	5,7

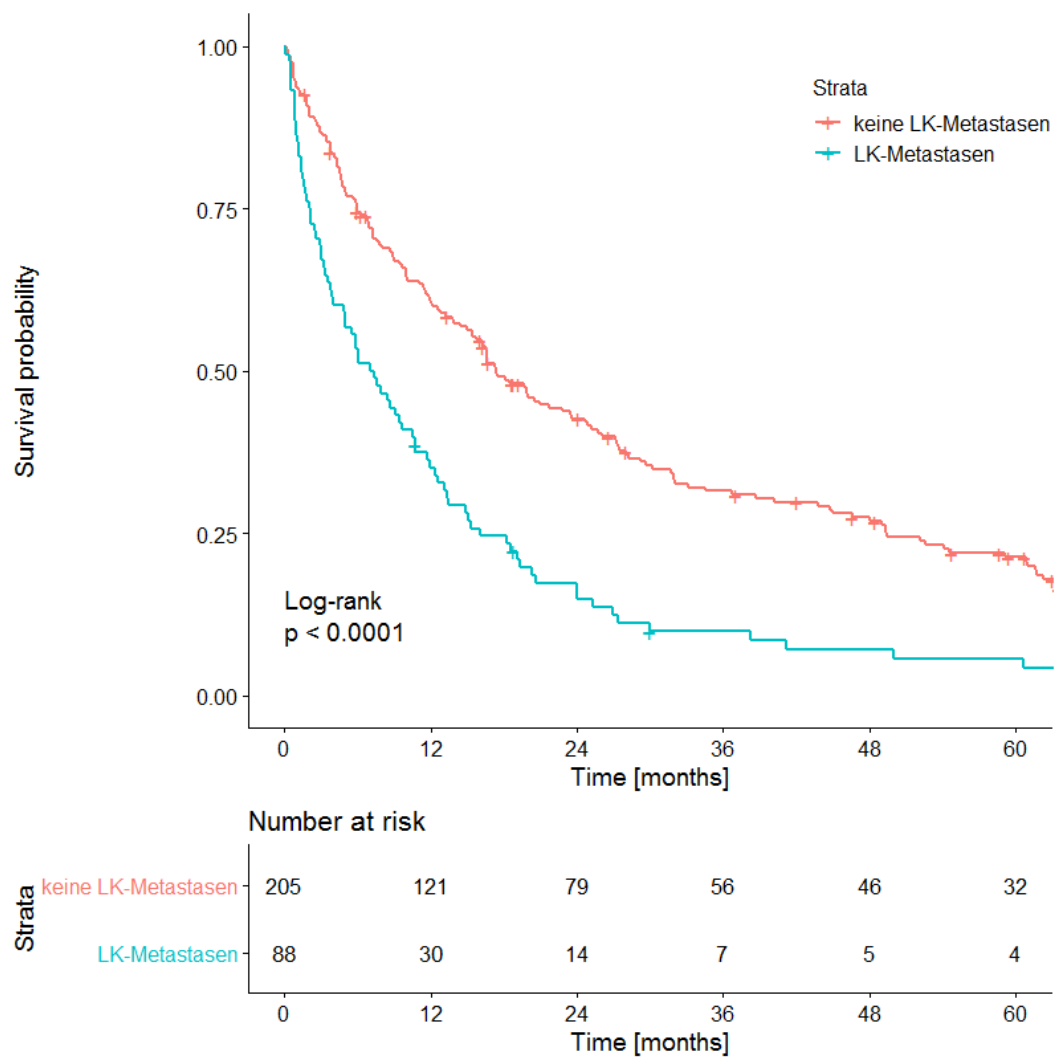


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls (N0 vs. N1)

4.2.9 Einfluss der Fernmetastasierung

Fernmetastasierung (M1 nach TNM-Klassifikation) bei Erstdiagnose lag bei 74 Patienten (25,3%) vor.

Vier Patienten (2,8%) wurden trotz des Verdachts auf Fernmetastasierung mittels Resektion behandelt. Gründe hierfür lagen in der Möglichkeit einer intraoperativen Mitresektion der periaortalen Lymphknotenmetastasen und in initial unklaren Lungenrundherden, die sich im Verlauf als progredient erwiesen.

Fernmetastasen reduzierten die Überlebenswahrscheinlichkeit für die betroffenen Patienten signifikant. Das mediane Überleben für Patienten mit Fernmetastasierung lag bei 19,9 Monaten. Ohne Fernmetastasierung hingegen lag das Überleben im Median bei 3,8 Monaten ($p < 0,0001$, Tabelle 15, Abb. 22).

Tabelle 15:

Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss der Fernmetastasierung

Fernmetastasen	Nein	Ja
n	219	74
Überleben im Median (Monate)	19,9	3,8
95% KI	17,3 - 25,2	2,9 - 5,9
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	64,4	18,3
36 Monate	32,1	4,2
60 Monate	21,5	2,1

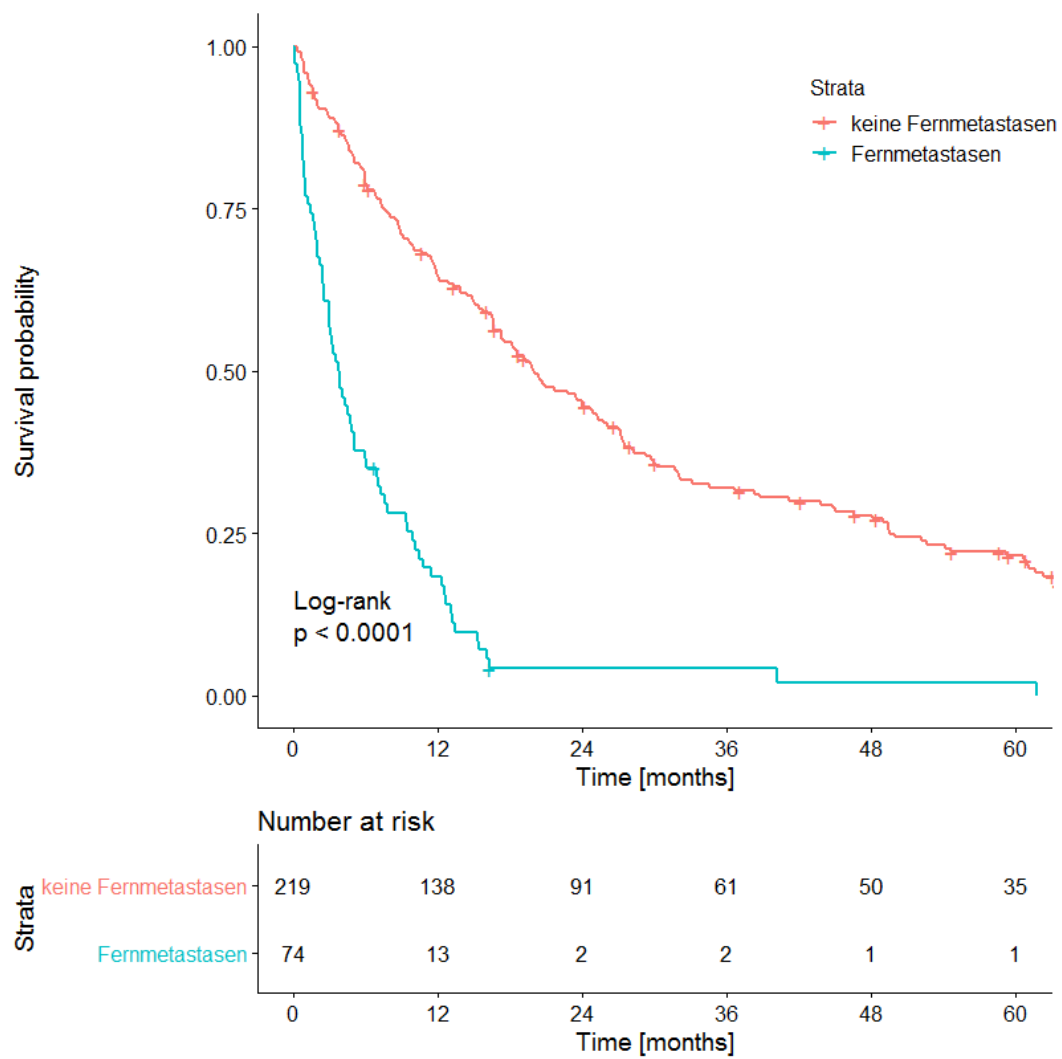


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben unter Betrachtung des Einflusses der Fernmetastasierung

4.2.10 Einfluss des Tumormarker CA19-9

Der mediane CA19-9-Wert lag bei 80 U/ml für die Gesamtkohorte. Die Patientengruppe ohne Resektion zeigte höhere Werte (130 vs. 41 U/ml).

Ein erhöhter Wert (Grenzwert >37 U/ml) lag bei 180 Patienten vor und ging mit einem signifikant niedrigeren medianen Überleben einher (29,7 vs. 8,7 Monate, $p < 0,0001$, Tabelle 16, Abb. 23).

Tabelle 16:
Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss erhöhter CA19-9-Werte

Ca 19-9	≤ 37 U/ml	> 37 U/ml
n	103	190
Überleben im Median (Monate)	29,7	8,7
95% KI	24,7 - 46,6	6,13 - 11,7
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	75,3	40,9
36 Monate	43,4	15,0
60 Monate	29,1	9,8

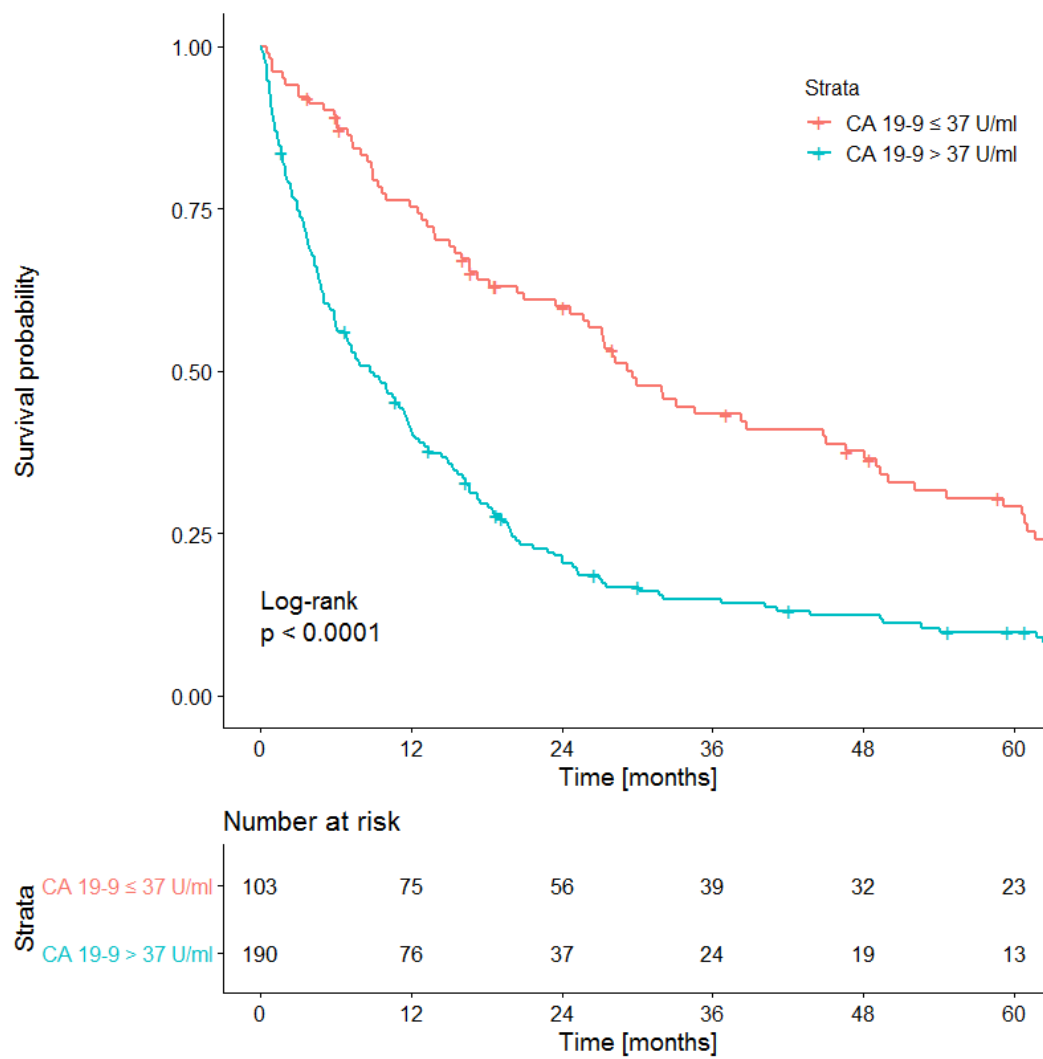


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen CA19-9 Wertes

4.2.11 Einfluss des Cholestaseparameter Alkalische Phosphatase (AP)

Der mediane Wert für die AP lag bei 161 U/ml für die Gesamtkohorte. Die Patientengruppe ohne Resektion zeigte höhere Werte (211 vs. 118 U/ml).

Ein erhöhter Wert (Grenzwert >147 U/l) lag bei 157 Patienten vor und ging mit einem signifikant niedrigeren medianen Überleben einher (22,8 vs. 8,5 Monate, $p < 0,0001$, Tabelle 17, Abb. 24).

Tabelle 17:

Kaplan-Meier-Analyse zum Einfluss erhöhter Alkalischer Phosphatase-Werte

AP	≤ 147 U/l	> 147 U/l
n	136	157
Überleben im Median (Monate)	22,8	8,5
95% KI	16,0 - 33,1	5,9 - 11,6
p-Wert	<0,0001	
Überlebensraten (%)		
12 Monate	67,7	40,0
36 Monate	38,8	13,0
60 Monate	26,4	8,2

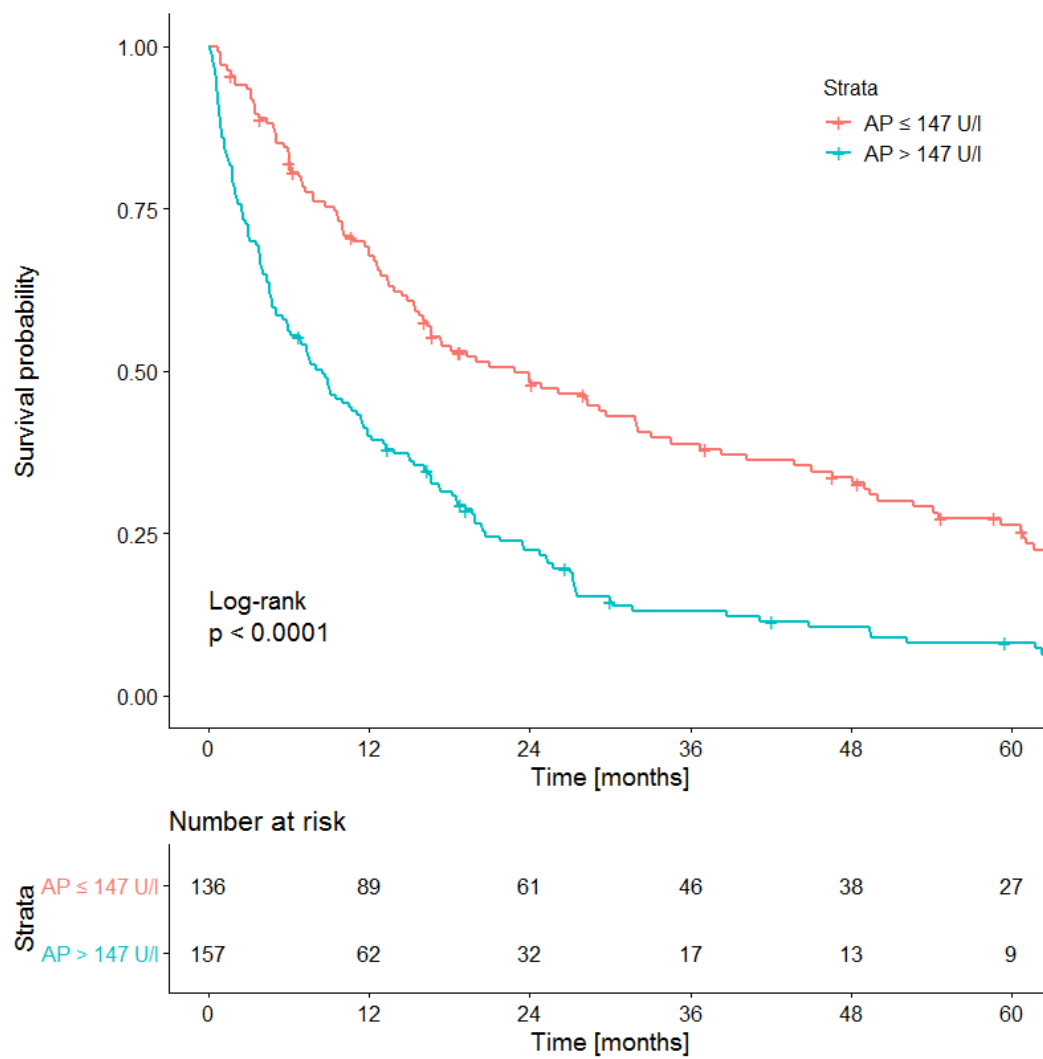


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Wertes der AP

4.3 Vergleich der untersuchten Parameter für das Gesamtkollektiv

In der univariaten Analyse erreichten alle Parameter mit Ausnahme des Alters, des BMIs und der Leberzirrhose statistisch signifikante Werte (Tab. 18). Fernmetastasierung und eine translobäre Tumorausdehnung wiesen mit 4,2 und 2,9 die höchsten HR auf.

Von den univariat signifikanten Parametern erwiesen sich in der multivarianten Analyse ein niedriger PMI, eine unscharfe Tumorbegrenzung, translobäre Tumorausdehnung, extrahepatische Tumorausdehnung, Fernmetastasierung sowie die Laborparameter CA19-9 und AP als unabhängige Prädiktoren für das Überleben.

Tabelle 18:

Ergebnisse der uni- und multivariate Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))

Faktoren		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
PMI	hoher PMI	Referenz		Referenz	
	niedriger PMI	1,6 (1,2-2,0)	<0,001	1,4 (1,1-1,8)	0,01
Alter	>60 Jahre	1,2 (0,9-1,6)	0,14	-	-
BMI	< 20 kg/m ²	1,1 (0,7-1,7)	0,78	-	-
BMI	> 30 kg/m ²	0,8 (0,6-1,1)	0,15	-	-
Zirrhose		1,0 (0,8-1,4)	0,92	-	-
Max. Tumordurchmesser >10 cm		1,9 (1,5-2,5)	<0,001	1,1 (0,8-1,5)	0,63
Multifokalität		2,0 (1,6-2,6)	<0,001	1,1 (0,7-1,6)	0,75
Unscharfe Tumorberandung		2,4 (1,8-3,2)	<0,001	1,9 (1,4-2,5)	<0,001
Translobäres Wachstumsmuster		2,9 (2,2-3,8)	<0,001	1,8 (1,2-2,8)	0,005
Extrahepatische Tumorausdehnung		1,6 (1,2-2,2)	<0,001	1,4 (1,0-1,9)	0,03
Lymphknotenmetastasen		2,1 (1,6-2,7)	<0,001	1,0 (0,8-1,4)	0,81
Fernmetastasen		4,2 (3,1-5,7)	<0,001	2,8 (2,0-4,0)	<0,001
Ca 19-9 >37 U/ml		2,2 (1,7-2,9)	<0,001	1,6 (1,2-2,1)	0,001
AP >147 U/l		2,0 (1,5-2,5)	<0,001	1,6 (1,2-2,1)	0,001
Resektion		0,3 (0,3-0,4)	<0,001	0,8 (0,6-1,2)	0,30

4.5 Vergleich der untersuchten Parameter für die Therapie-bedingten Subgruppen

In der Patientengruppe mit Resektion war ein niedriger PMI kein unabhängiger prognostischer Faktor (Tab. 19). Statistische Signifikanz zeigten eine unscharfe Tumorberandung, Fernmetastasierung sowie der Laborparameter CA19-9. Im Vergleich dazu stellte ein niedriger PMI in der nicht-resezierten Patientengruppe weiterhin einen unabhängigen prognostischen Faktor dar ($HR=1,5$, $p=0,03$). Weitere unabhängige Prognosefaktoren in dieser Gruppe waren eine unscharfe Berandung, translobäres Tumorwachstum, Fernmetastasierung und erhöhte AP-Werte.

Tabelle 19:

Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten mit Vergleich der Subgruppen (modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit (178))

Multivariate Faktoren	Resektion (n=143)		Keine Resektion (n=150)	
	HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
PMI hoher PMI	Referenz		Referenz	
niedriger PMI	1,3 (0,9-2,0)	0,15	1,5 (1,0-2,1)	0,03
Max. Tumordurchmesser >10 cm	1,5 (1,0-2,5)	0,07	0,8 (0,5-1,2)	0,30
Multifokalität	1,3 (0,8-2,2)	0,28	0,9 (0,5-1,7)	0,75
Unscharfe Tumorberandung	2,0 (1,3-3,1)	0,001	2,0 (1,2-3,1)	0,004
Translobäres Wachstumsmuster	1,8 (0,7-4,5)	0,21	2,4 (1,4-4,1)	0,001
Extrahepatische Tumorausdehnung	1,3 (0,8-2,1)	0,26	1,3 (0,8-2,0)	0,25
Lymphknotenmetastasen	1,0 (0,6-1,7)	0,91	1,1 (0,8-1,6)	0,55
Fernmetastasen	5,1 (1,7-14,8)	0,003	2,7 (1,9-4,0)	<0,001
Ca 19-9 >37 U/ml	1,7 (1,2-2,6)	0,007	1,5 (1,0-2,4)	0,05
AP >147 U/l	1,4 (1,0-2,1)	0,09	1,8 (1,2-2,7)	0,003
Geringgradige Differenzierung	1,3 (0,8-2,0)	0,24	-	-

5. Diskussion

Diese Arbeit untersucht die prognostische Wertigkeit der Sarkopenie, also der qualitativen und quantitativen Reduktion von Muskelmasse. Der Fokus liegt auf dem Einfluss der Sarkopenie auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom. Als Indikator für die Sarkopenie ist in dieser Studie der Psoas-Muskel-Index (PMI) gewählt. Alle untersuchten Parameter mit Ausnahme des Alters (>60 Jahre), des BMI und der Leberzirrhose zeigten Signifikanz in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse konnten eine unscharfe Tumorberandung, eine translobäres Wachstumsmuster, extrahepatische Tumorausdehnung, Fernmetastasierung, sowie erhöhte initiale CA19-9- und AP-Werte als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Ein niedriger PMI blieb ebenfalls signifikant prognoserelevant. Bei multivariater Betrachtung der Subgruppen konnte der unabhängige prognostische Einfluss eines niedrigen PMI aber nur für Patienten mit inoperablem Tumor bestätigt werden.

5.1 Diskussion der Datenerfassung, des Studiendesigns und der Methodik

In der vorliegenden Studie wurde die Sarkopenie mittels dem Surrogatparameter PMI erfasst. Hierbei handelt es sich um die Summe der beidseitigen Psoas-Muskulatur im Verhältnis zum Quadrat der Körpergröße. Definitionsgemäß wurde für die Bestimmung des Querschnitts die Höhe der dritten Lendenwirbel als Referenz gewählt.

Der PMI als Maß für die Sarkopenie wird ebenfalls in anderen Studien zur Thematik bei Patienten mit iCCA verwendet (169-171, 173, 186). Neben dem PMI dienen als weitere Methoden zur Sarkopenie-Bestimmung die Messung der Gesamtmuskelmasse auf der Querschnittshöhe des dritten Lendenwirbels (172). Okumura et al. bestimmten zum Vergleich der Methoden außerdem noch die mittlere Dichte der Muskulatur und die Rate des viszeralen zum subkutanen Fettgewebe, wobei letztere keine unabhängiger Prognosefaktor für das rezidivfreie Überleben war (13). Insgesamt variiert die Methodik der verschiedenen Studien stark. Es fehlt an einheitlichen Definitionen und Referenzwerten.

Im Vergleich zu den anderen Bestimmungsmethoden sticht der PMI jedoch durch folgende Vorteile heraus: Die Konturen des Musculus psoas stellen sich zu den umliegenden Strukturen gut abgrenzbar dar. Der PMI zeigt sich außerdem als routinemäßig leicht zu erfassender Parameter und weist eine hohe Korrelation zur Gesamtmuskelmasse auf (187). Darüber hinaus ist ein weiterer Vorteil, dass die benötigte Schnittebene für die PMI-Bestimmung standardmäßig im initialen abdominalen Staging nach Erstdiagnose des iCCA miterfasst wird.

5.2 Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit anderen Kollektiven

Die aufgezeigte retrospektive, monozentrische Studie umfasst 293 Patienten und stellt damit die größte für die Betrachtung der Sarkopenie bei Patienten mit iCCA dar. Außerdem ist es die erste rein iCCA-bezogene Untersuchung für ein mitteleuropäisches Kollektiv.

Lediglich sieben weitere Studien zur Rolle der Sarkopenie bei Patienten mit iCCA liegen zum heutigen Zeitpunkt vor. Okumura et al. untersuchten den Einfluss der Sarkopenie auf das Überleben nach Tumorresektion an 109 Patienten (13). Ein weiteres Kollektiv, dass sich rein auf iCCA nach Resektion bezieht, untersuchten Zhou et al. (n=67) (172). Aktuelle Daten von Yugawa et al. mit einer Fallzahl von 61 Patienten beziehen sich ebenfalls auf den Zustand nach Resektion (174). Neben diesen Studien zu primär chirurgisch behandelten iCCA-Kollektiven liegen sonst nur gepoolte Analysen zur Thematik vor. So zeigten Chakedis et al. an 117 Patienten den präoperativen Einfluss der Sarkopenie nach Resektionen am biliären System (173). Der Anteil der intrahepatischen Cholangiokarzinome betrug hierbei lediglich 17,1%. Weitere gepoolte Analysen für die Gesamtheit an Lebermalignomen lieferten Studien nach Valero et al. und Dodson et al., wobei die Anzahl an Patienten mit iCCA hier jeweils bei 29 (30,2%) bzw. 28 (13,0%) lag (169, 170). Keine der Studien zur Sarkopenie untersuchte den Einfluss für initial inoperable und damit palliative Therapiekonzepte. Unsere Subgruppenanalyse mit 150 Patienten stellt somit die erste Analyse dieser Art dar.

Für diese Studie wurden Parameter bereits etablierter Prognosesysteme in die multivariate Analyse einbezogen. Die Studienkollektive dieser Scoring-Systeme weisen Fallzahlen im Bereich des untersuchten Kollektivs auf. So schlossen Jiang et al. bei Etablierung und Validierung des prognostischen Fudan-Scores 418 Patienten ihres chinesischen Kollektivs ein (5). Der Score wurde durch Doussot et al. an 188 Patienten eines mitteleuropäischen Kollektivs evaluiert (9). Der prognostische MEGNA-Score und das Hyder-Nomogramm als weitere Prognosesysteme wurden an 275 bzw. 514 Patienten entwickelt und validiert (6, 8). Die vorliegende Studie weist somit auch hier vergleichbare Fallzahlen auf.

Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose lag für das vorliegende Studienkollektiv bei 66 Jahren mit einer Interquartilsbreite von 57 bis 73 Jahren. Geringe Altersunterschiede zeigten sich beim Vergleich der Therapiemodalitäten: Die Patienten mit kurativem Therapieansatz waren bei Erstdiagnose im Median 64,2 Jahre alt und damit 3,6 Jahre jünger als die irresektablen Patienten (67,8 Jahre). In der Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten unter 60 Jahren. Das Alter bei Erstdiagnose liegt damit unter den von Walter et al. veröffentlichten epidemiologischen Daten für Deutschland (Männer 69 Jahre, Frauen 73 Jahre) (15). Nach einer Metanalyse von Mavros et al. liegt das Durchschnittsalter für Patienten mit Resektion im Bereich von 49 bis 67 Jahren in großen klinischen Studien (188). Diese recht große Streubreite zwischen den einzelnen Studien begründen Bridgewater et al. durch regionale Unterschiede, welche sich mitunter auf das unterschiedliche Vorhandensein von Risikofaktoren zurückführen lassen (34). Für die oben erwähnten Studien zur Sarkopenie bei iCCA-Patienten ergaben sich Altersverteilungen vergleichbar mit denen dieser Studie: die Altersmediane lagen im Bereich von 60 bis 68 Jahren (13, 169, 170, 172, 173). Eine Vergleichbarkeit ist ebenfalls für die betrachteten Prognosesystemen gegeben: das mediane Alter betrug für die Populationen des MEGNA-Scores und des Hyder-Nomogramms 65 bzw. 59 Jahre (5, 8).

Unterschiedlich ist jedoch die Rolle des Alters als unabhängiger prognostischer Faktor zu sehen: So zeigt ein Alter >65 Jahre beim Fudan-Score keinen Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben (5). Auch in unserer Studie war das Alter kein Prognosefaktor. Doch sowohl im MEGNA-Score (>60 Jahre) als auch im Hyder-Nomogramm erreichte das Alter in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz und wurde deshalb von den Autoren als unabhängiger Prognosefaktor gewertet. In der Übersichtsarbeit nach Mavros et al. zeigte sich lediglich in vier der 32 eingeschlossenen Studien das Alter als prognoserelevanten Faktor (188). Doch auch hier liegen differente Ergebnisse vor: So zeigten drei Studien, dass ein höheres Lebensalter mit einer geringeren Überlebensrate einhergeht. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer anderen Studie, die eine reduzierte Überlebensrate bei geringerem Lebensalter aufzeigen. Diese Ergebnisse lassen Raum für die Hypothese, dass das Alter als Prognosefaktor für das mediane Gesamtüberleben von weiteren Faktoren abhängt. Außerdem bleibt – mit Blick auf die weiteren Ergebnisse unserer

Studie – eine weitere Deutungsmöglichkeit, dass nicht das bibliografische Alter, sondern vielmehr der Gesamtzustand des Patienten entscheidend ist.

Mit einem Anteil von 60,1% war die Mehrheit der Probanden dieser Studie männlich. Ähnliche Anteile zeigten sich in mehreren Übersichtsarbeiten zur Epidemiologie des iCCA (34, 188). Die bereits erwähnten Studien zur Sarkopenie bzw. zu den prognostischen Faktoren variieren in der Geschlechterverteilung: So weisen die Studien von Okumura et al., Hyder et al. und Jiang et al. mit 61%, 53,1% und 57,8% ähnliche Anteile an männlichen Patienten auf (5, 8, 13). Im Gegensatz dazu schlossen Zhou et al., Chakedis et al. und Raoof et al. einen Überschuss an weiblichen Patienten ein (6, 172, 173). Mehrerer Studien konnten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben durch das Geschlecht nachweisen (5, 6, 8).

Das mediane Überleben lag für das Gesamtkollektiv dieser Studie bei 13,4 Monaten nach Erstdiagnose. Patienten mit Tumorresektion lebten im Median 27,4 Monate. Bei palliativem Therapieansatz lag das mediane Überleben bei 6,4 Monaten. Jiang et al. wiesen für ihr Kollektiv ein medianes Follow-Up der chirurgischen Patienten von 19,5 Monaten auf. Patienten ohne Resektion lebten 8,6 Monate (5). Raoof et al. zeigten für ihr chirurgisches Kollektiv ein medianes Follow-Up von 23 Monaten (6). Die Vergleichbarkeit zu anderen Studienkollektiven ist somit auch für das mediane Gesamtüberleben gegeben.

5.3 Einfluss und Rolle der Sarkopenie

Für verschiedene chronische Krankheitsbilder, aber auch für verschiedene Malignome, insbesondere die primären lebereigenen Tumore, erwies sich die Sarkopenie in verschiedenen Studien als relevanter Prognosefaktor (11, 12, 164-167). Auch für das intrahepatische Cholangiokarzinom konnten einzelne Studien der letzten Jahre einen Einfluss der Sarkopenie auf verschiedene Outcomeparameter wie z.B. das mediane Gesamtüberleben nachweisen (13, 170, 172-174). Insgesamt beruhen die Erkenntnisse dieser Studien auf niedrigen Patientenzahlen und teilweise hoch selektionierten Patientenkollektiven. Besonders für die bereits initial irresektablen Patienten wurde das Thema bislang nie untersucht. Zudem fehlt es an vergleichenden Analysen mit bestehenden Risikofaktoren. Ziel dieser Studie war es deshalb, die Sarkopenie als Prognosefaktor für das mediane Gesamtüberleben erstmals an einem größeren europäischen Kollektiv zu untersuchen. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Stratifizierung nach initialer Therapie und zusätzlich auf einer vergleichenden Analyse mit bekannten Risikofaktoren für die mediane Gesamtüberlebensdauer bei iCCA.

In der vorliegenden Studie wurde eine optimale Stratifizierung der geschlechtsspezifischen PMI-Grenzwerte vorgenommen. Diese erreichten in der univariaten Analyse sowohl für Patienten mit initialer Tumorresektion als auch für Patienten ohne Tumorresektion statistische Signifikanz. Auch in einer multivariaten Analyse zum Testen der statistischen Unabhängigkeit im Vergleich zu den etablierten Prognosefaktoren bestand der PMI als statistisch signifikanter Indikator für eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit. Dieses Ergebnis stellte sich in einer weiteren Subgruppenanalyse mit Bezug zur initialen Therapieform jedoch nur für Patienten ohne Tumorresektion dar. Für Patienten mit initialer Tumorresektion zeigte sich der PMI in der multivariaten Analyse zwar als Faktor mit erhöhter HR, jedoch ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen.

Chakedis et al. wiesen für das Kollektiv ihrer Untersuchung einen signifikanten Einfluss der Sarkopenie mittels PMI-Messung für Patienten mit Tumorresektion am hepatobiliären System nach (173). Es konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit bereits präoperativ vorhandener Sarkopenie ähnliche Werte für die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten aufweisen, wie eine Vergleichsgruppe an Patienten, die sich nach Exploration als onkologisch nicht-resektabel darstellte. Dieser

Trend bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht, wobei dabei auf zwei Unterschiede hingewiesen werden muss: Der Anteil an iCCA lag bei der Studie von Chakedis et al. bei nur 20 Patienten und in der nicht-resektablen Vergleichsgruppe waren keine Patienten mit iCCA eingeschlossen. Als unterschiedliches Ergebnis zu der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein niedriger PMI auch für Patienten mit Tumorresektion in einer multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das mediane Überleben war. Als weitere Faktoren wurden in diese Analyse neben dem Alter, der ethnischen Zugehörigkeit, den laborchemischen Parametern CA19-9, Albumin und Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis und dem histologischen CCA-Subtyp nur Parameter eingeschlossen, die mit dem nutritiven Status des Patienten zusammenhängen, wie beispielsweise viszerale Fettdichte oder Taille-Hüft-Quotient. Ein Vergleich zu Faktoren, die beispielsweise die intrahepatische Tumorlast, eine komplizierte Resektion oder eine mögliche Metastasierung abbilden, fehlen.

Weitere Studien zur Sarkopenie bei Patienten mit Tumorresektion bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse von Chakedis et al.: So zeigte die summierte Querschnittsfläche beide Psoas-Muskeln in einer Studie nach Yugawa et. al. neben einem hilären Wachstumstyp die beste Korrelation zum medianen Gesamtüberleben und übertraf alle untersuchten Indikatoren für Tumorlast und -aggressivität (13, 174). Als Besonderheit dieser Studie sei jedoch zu nennen, dass ein erhöhter CA19-9-Wert nicht prädiktiv war. Das steht im Widerspruch zu den Ergebnissen mehrerer Voruntersuchungen, die einen Einfluss des Tumormarkers auf das mediane Gesamtüberleben nachweisen konnten (189-191).

Auch bei der bis dato größten Studie zur Sarkopenie bei Patienten mit iCCA nach Tumorresektion zeigte sich eine erniedrigte Muskelmasse in der multivariaten Analyse neben multiplen Tumorknoten, einem erhöhten Blutverlust und TNM-Stadium IV als signifikanter Einflussfaktor für das mediane Gesamtüberleben (13). Die Autoren schlossen jedoch weder CA19-9-Wert noch niedrige Tumordifferenzierung in ihre multivariante Analyse mit ein. Die Argumentation hierfür beruht auf einer starken Korrelation zum TNM-Stadium. Hierbei sei anzumerken, dass vaskuläre Infiltration, ein erhöhter CA19-9-Wert und eine geringe Tumordifferenzierung bereits als unabhängige Prognosefaktoren etabliert sind und somit der Schluss der Autoren für ihr Vorgehen nur bedingt zu verstehen ist (5, 6, 8). In der vorliegenden Analyse waren im Vergleich

dazu ein erhöhter CA19-9-Wert, unscharfe Tumorberandung und Fernmetastasierung Faktoren, die das Überleben bei Patienten mit Tumorresektion am stärksten beeinflussten. Beim Vergleich mit anderen aggressiv wachsenden Tumorentitäten fallen ähnliche Ergebnisse auf: Zwar konnten sowohl Black et al. für Patienten mit Resektion bei verschiedenen gastrointestinalen Tumoren als auch Rutten et al. für Patientinnen mit Resektion bei Ovarialkarzinom ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Sarkopenie auf das mediane Gesamtüberleben in univariaten Analysen nachweisen, jedoch konnte die Sarkopenie auch in diesen Studien ihren unabhängigen prädiktiven Wert beim Vergleich mit anderen, Tumorlast und -stadium assoziierten Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse nicht bestätigen (192, 193). Die Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass gerade bei Tumoren mit hoher Zellteilungsrate, aggressivem Wachstum und begrenzter Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Therapie die Radikalität des therapeutischen Vorgehens der entscheidendere Faktor ist. Es ist davon auszugehen, dass die Prognose für das Langzeitüberleben bei Patienten mit diesen Tumorerkrankungen besser mittels Faktoren bestimmt werden kann, die mit Tumorlast und -aggressivität assoziiert sind. Gerade für Patienten mit iCCA ist die R0-Resektion zum jetzigen Zeitpunkt die einzige evidenzbasierte kurative Behandlungsmethode und bestimmt mitunter das rezidivfreie Langzeitüberleben am meisten, unabhängig vom PMI zum Zeitpunkt der Operation. Ein Aspekt, der jedoch zu erwähnen ist, ist die möglicherweise mit der Sarkopenie einhergehende erhöhte, postoperative Komplikationsrate (170, 171). Jedoch beruhen diese Erkenntnisse auf gepoolten Studien mit einer kleinen Anzahl an iCCA-Patienten. Arbeiten zu anderen Tumorentitäten zeigen jedoch ähnliche Ergebnisse (194, 195). Dies macht die Interpretation möglich, dass Patienten mit besserem nutritivem Gesamtstatus über mehr Reserven verfügen und somit die physische postoperative Belastung besser überstehen können.

Ähnlich lassen sich die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie für die Patientengruppe ohne Tumorresektion interpretieren: Neben einer unscharfen Tumorberandung, einer Tumorausdehnung auf mehr als einen Leberlappen, Fernmetastasierung und einem erhöhten AP-Wert war ein niedriger PMI ein starker Indikator für ein reduziertes medianes Gesamtüberleben. Die Sarkopenie geht für Patienten unter Chemotherapie im Allgemeinen neben Gebrechlichkeit und Fehlernährung mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen und schlechterem Ansprechen einher und kann damit für diese

Patienten therapielimitierend sein (196). Gleiches gilt für Patienten mit intraarteriellen Therapien. Dosdon et al. konnten für diese Subgruppe an einem gepoolten Untersuchungskollektiv, bestehend aus Patienten mit iCCA und anderen Lebermalignomen, ebenfalls erhöhte Komplikationsraten und eine erhöhte 90-Tage-Mortalität nach der Intervention feststellen (169). Die vorliegende Arbeit kann Therapiemodalität-übergreifend erstmals einen signifikant negativen Effekt auf das Gesamtüberleben für Patienten mit iCCA ohne initiale Tumorresektion nachweisen und die Ergebnisse der genannten Arbeiten weiter untermauern. Die Sarkopenie lässt sich auch für diese Patientensubgruppe als Indikator für geringe körperliche Reserven interpretieren, die sich negativ auf Belastbarkeit durch die palliativen Therapien auswirken.

Ein Problem für die standardisierte klinische Anwendung ist das Fehlen von allgemein gültigen Referenzwerten zur Ermittlung, ob eine Sarkopenie vorliegt. Dieses Fehlen sorgt dafür, dass die meisten Studien eigene Grenzwerte anhand der selbst erhobenen Daten anpassen. Für dieses Vorgehen sind zwei Verfahren gebräuchlich, welche auch in den zitierten Studien zu Patienten mit iCCA angewandt wurden:

Ein Ansatz ist die Einteilung und der Vergleich von Quartilen bzw. Tertilen unter der Annahme, dass so ein weniger starkes Anpassen an die eigenen Daten erfolgt (169). Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass mitunter die wahre Relevanz der Sarkopenie als Prognosefaktor hierdurch gemindert wird. Deshalb entschieden wir uns für die zweite Methode: Die Grenzwerte wurden so definiert, dass jeweils abhängig vom Status Tumorresektion ja/nein die Werte ermittelt wurden, bei welchen die optimale Stratifizierung für das Gesamtüberleben in der Kaplan-Meier-Analyse bzw. der niedrigste p-Wert erreicht wurde. Durch dieses an die Daten angepasste Vorgehen kann ein sogenanntes „overfitting“ als systematischer Fehler auftreten (197). Hierbei handelt es sich um ein Phänomen, dass auftritt, wenn ein Model (und in unserem Fall auch Grenzwerte) stark an den eigenen Datensatz mit dem Ziel der optimalen Stratifizierung angepasst werden. Für andere Datensätze weisen die ermittelten Grenzwerte aufgrund verschiedener epidemiologischer und klinischer Charakteristika dann nur bedingt eine Funktion als Mittel zur Stratifizierung auf. Dennoch haben wir uns in dieser Studie für die letztere Methodik entschieden, um, wie oben bereits erwähnt, die Relevanz der Sarkopenie im Vergleich zu etablierten Risikofaktoren abzuschätzen. Durch den Einsatz dieser Methodik konnten wir zeigen, dass, selbst bei

optimalem Grenzwert, die Sarkopenie für Patienten mit Tumorresektion kein relevanter Prognosefaktor in der multivariaten Analyse war. Ein Vergleich mit den PMI-Grenzwerten von Chakedis et al. (für einen Mann ohne Fettleibigkeit $\leq 6,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $\leq 7,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit Fettleibigkeit bzw. für eine Frau ohne Fettleibigkeit $\leq 4,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $\leq 5,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ mit Fettleibigkeit) zeigt zudem, dass diese, ebenfalls an einem kaukasischen Kollektiv erhobenen Werte, in einem ähnlichen Bereich wie die unserer Studie liegen ($5,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $5,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer bzw. $5,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und $4,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen). Es ist daher anzunehmen, dass es sich hierbei um angemessene Richtwerte für kaukasische Patienten mit iCCA handelt.

Um dennoch die zur allgemeinen klinischen Anwendung notwendigen und krankheitsunspezifischen Normwerte zu erhalten, kann ein möglicher Ansatz für zukünftige Studien die Ermittlung von Referenzwerten anhand präoperativer CT-Bilder bei Nierenlebendspendern sein. Erste Evidenz für diesen Ansatz liegt bereits vor, jedoch nur für ein rein asiatisches Kollektiv, weshalb die dort ermittelten Grenzwerte mitunter aufgrund der ethnischen Unterschiede nur bedingt auf ein europäisches Kollektiv übertragbar sind (187).

5.4 Einfluss etablierter klinisch-radiologischer Parameter

Ziel dieser Studie war es neben der Untersuchung des Einflusses der Sarkopenie die Validierung von Risikofaktoren etablierter Prognosesysteme durchzuführen. In der univariaten Analyse waren alle untersuchten Parameter außer das Patientenalter, der BMI und das Vorliegen einer Leberzirrhose statistisch signifikant. Für das Gesamtkollektiv erwiesen sich eine unscharfe Tumorberandung, Ausdehnung über einen Leberlappen hinaus, eine extrahepatische Tumordinfiltration sowie Fernmetastasierung als radiologisch erfassbare unabhängige Prognosefaktoren. Gleiches zeigte sich für die Laborparameter CA19-9 und AP.

Die Auswahl der Faktoren richtete sich nach den etablierten Scoring-Systemen von Jiang et al., Raoof et al. und dem Nomogramm nach Hyder et al. (5, 6, 8):

Jiang et al. schlossen in ihrem Fudan-Score als routinemäßig leicht zu erfassende Parameter eine Tumorgöße über 100mm, Multifokalität, unscharfe radiomorphologische Berandung sowie erhöhte CA19-9- und AP-Werte ein. Die Risikostratifizierung erfolgt hier unabhängig der Therapiemodalität. In einer externen Validierung an einem französischen Kollektiv zeigte sich jedoch eine nur mäßige Vorhersagekraft für die individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit (9). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese Evaluierung auf einem rein chirurgisch therapierten Kollektiv beruhte. Eine externe Validierung für Patienten im palliativen Therapiesetting steht noch aus und kann Inhalt weiterer Arbeiten sein.

Einfach in seiner Anwendbarkeit zeigte sich der MEGNA-Score nach Raoof et al., der für Patienten im Kontext der Resektion entwickelt wurde. Zu den eingeschlossenen Parametern zählen hier ein Alter >60 Jahre, Lymphknotenbefall, Multifokalität, extrahepatische Tumorausdehnung und pathologisches Tumorgrading. In einer externen Evaluation an chirurgischen Patienten unseres Kollektivs konnten wir jedoch nur begrenzte Vorhersagekraft für diesen Score nachweisen (10).

Das Nomogramm nach Hyder et al. setzt sich aus den Prognosefaktoren Alter, Multifokalität, Tumorgöße, Vorliegen einer Leberzirrhose, Lymphknotenbefall und vaskuläre Infiltration zusammen (8). Eine externe Evaluierung durch Doussot et al.

zeigte für diesen Ansatzes jedoch nur eine mäßige Prognoserelevanz für Patienten mit iCCA (9).

Wie bereits erwähnt, erwiesen sich eine Ausdehnung über einen Leberlappen hinaus, eine extrahepatische Tumordinfiltration sowie Fernmetastasierung als unabhängige Prognosefaktoren bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, was sich mit den Ergebnissen von Jiang et al. und Raouff et al. deckt (5, 6). Im Gegensatz hierzu konnten wir für Tumorgroße und Multifokalität jedoch keinen Einfluss als unabhängige Prognosefaktoren nachweisen (162, 188). Faktoren, die dies beeinflusst haben könnten, sind mitunter, dass große Tumore sowie ein multifokaler Tumor in einem Leberlappen zu keinem Ausschluss von einer Resektion per se führten. Zudem konnten bei prä- und postoperativer Maximalversorgung des Patienten große Leberresektionen durchgeführt werden, die trotz des Vorliegens mehrerer intralobulärer Metastasen zum Erreichen einer R0-Situation führten. Auch der Befall von Lymphknoten im Abflussgebiet der Leber war kein unabhängiger prognostischer Faktor. Ergebnisse anderer Studien und auch der betrachteten Prognosesystem zeigen jedoch auf, dass besonders für operativ behandelte Patienten ein Lymphknotenbefall prognostisch relevant ist (6, 8, 159). Für unsere Studie muss beachtet werden, dass keine standardisierte Lymphadenektomie für alle Patienten erfolgt ist. Gründe hierfür sind, dass die Mitentfernung der Lymphabflussgebiete des Tumors für das iCCA erst nach den Ergebnissen der letzten Jahre zum standardmäßigen Vorgehen gehört. Außerdem wurde bei Patienten mit palliativem Therapieansatz nur in seltenen Fällen eine histopathologische Sicherung von Lymphknotenmetastasen vorgenommen und diese deshalb in den meisten Fällen rein bildmorphologisch nach den aktuellen RECIST-Kriterien detektiert. Als weiterer Grund ist zudem zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit einem initialen HCC-Verdacht und Resektion bei erst postoperativer histopathologischer iCCA-Sicherung selten eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, da dies nicht zum operativen Standardvorgehen beim HCC zählt (92).

Unscharfe Tumorberandung sowie Fernmetastasierung waren in der multivariaten Analyse für Gesamtkohorte sowie beide Subgruppen statistisch signifikante Prädiktoren für das Gesamtüberleben. Bei der Fernmetastasierung ist dieser Einfluss bekannt (160, 161). Für die Tumorberandung, erstmals im Fudan-Score verwendet und nach den dort aufgezeigten Kriterien in der vorliegenden Studie angewandt, ist es

die erste externe Evaluierung. Eine unscharfe Tumorberandung ist mitunter als Indikator für einen aggressiven Tumortyp zu werten, der mutmaßlich ein infiltratives Wachstum in die Umgebung aufweist. Gegenstand weiterer Untersuchungen kann es sein, die theoretischen Überlegungen zu diesem Faktor zu bestätigen und beispielsweise die Korrelation mit histopathologischen Faktoren wie Tumorgrading, Gefäßinfiltration oder Gallengangsinfektion als bekannte Indikatoren für Tumoraggressivität an Resektaten zu evaluieren. Außerdem können moderne Ansätze wie beispielsweise die quantitative Analyse von Bildmerkmalen den Faktor Tumorberandung noch objektiver machen und eine automatisierte Bestimmung ermöglichen.

Extrahepatische Tumorausdehnung sowie ein Befall beider Leberlappen zeigten sich ebenfalls in den Subgruppen mit erhöhten HR, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen. Dies ist mitunter auf die kleinere Gruppengröße zurückzuführen. Denn neben den Ergebnissen von Raoof et al. konnten weitere Studien ebenfalls einen Einfluss auf das Gesamtüberleben für Patienten mit iCCA zeigen (110).

Da CA19-9 und AP in Voruntersuchungen relevante Prognosefaktoren für das mediane Gesamtüberleben waren, wurden diese in die multivariate Analyse eingeschlossen (72, 198, 199). In dieser zeigten sich beide ebenfalls als unabhängige Prognosefaktoren, wenngleich die AP für das Subkollektiv der Patienten mit Resektion zwar ebenfalls eine erhöhte HR aufweist, ohne dabei jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Für den Tumormarker CA19-9 zeigt sich eine umgekehrte Tendenz. Die beiden Erkenntnisse lassen sich mitunter auch auf die kleinen Gruppengrößen zurückführen, könnten jedoch auch auf folgender Überlegung beruhen: So kann ein CA19-9 bei Patienten mit Resektion mit einer erhöhten Tumorlast einhergehen, was für die Patientengruppe mit nicht kurativ resektablem Tumor eine untergeordnete Rolle spielen könnte. Für letztere Patientengruppe ist es für die weitere Prognose besonders wichtig, weitere Therapieoptionen wie lokoregionäre Therapien oder Chemotherapien zu erhalten. Erhöhte AP-Werte sind ein Indikator für Galleaufstau, welcher weitere Therapien limitieren kann und dazu führt, dass in einem Großteil der Fälle nur noch BSC möglich ist. Da BSC im Vergleich zu lokoregionären und systemischen Therapien mit einem niedrigen medianen Gesamtüberleben einhergeht, kann ein erhöhter AP-Wert deshalb mitunter Surrogatmarker für eine schlechtere Überlebensprognose in dieser Patientengruppe sein.

Abschließend sei zu erwähnen, dass die meisten der in dieser Studie hinsichtlich ihrer prognostischen Vorhersagekraft bestätigten Risikofaktoren mittels einer exakten Evaluation der initialen Bildgebung und laborchemischen Untersuchung erfasst werden können. Die eingeschlossenen Parameter sind als Indikatoren für Tumoraggressivität zu werten und können Therapieentscheidungen und -änderungen bedingen. Wie wichtig zudem eine fortlaufende Evaluation der Bildgebung im Krankheitsverlauf des iCCAs ist, konnten wir in einer Folgeuntersuchung für ein Subkollektiv der mit Chemotherapie behandelten Patienten dieser Studie zeigen (177).

5.5 Limitationen

Die aufgezeigte Studie hat verschiedene Limitationen:

Erstens sei hier zu nennen, dass die Studie auf Daten einer einzigen Klinik beruht. Dies ist ein generelles Problem der Datenlage zur Sarkopenie bei Patienten mit iCCA: Keine der zitierten Studien hat eine multizentrische Datenakquise durchgeführt (13, 169, 170, 172, 173). Radikalität in Therapieansätzen, multidisziplinäre Entscheidungsfindung und Expertise unterscheiden sich mitunter zwischen verschiedenen Zentren massiv. Dies erschwert den Vergleich zwischen den Kollektiven.

Zweite Limitation ist die retrospektive Datenerfassung und die Größe der Population ($n=293$), welche als moderat einzustufen ist. Dennoch sei darauf hinzuweisen, dass diese Studien die größte Patientenanzahl zur Sarkopenie bei Patienten mit iCCA untersucht. Dies gilt sowohl für Studien mit reinen iCCA-Studienpopulationen als auch für gepoolte Studien zu Lebermalignomen mit Einschluss von iCCA-Patienten. Als ein Grund hierfür sei auf die geringe Inzidenz des iCCAs hinzuweisen. Besonders gilt dies für westliche Studienkollektive.

Eine dritte Limitation dieser Studie stellt die Behandlung der Patienten mit inoperablem Tumor dar: So fällt eine Heterogenität bezüglich der verschiedenen palliativen Therapieansätze auf. Entscheidungen zwischen lokoregionärer Therapie, palliativer Chemotherapie, Kombinationen aus beidem oder BSC sind häufig individuelle, interdisziplinär getroffene Entscheidungen. Sie hängen von multiplen Faktoren ab. Wir haben uns aufgrund zu gering werdender Patientenzahlen der entstehenden Subgruppen und damit einhergehend zu geringer Power der statistischen Aussagekraft gegen eine noch genauere Analyse der einzelnen Subgruppen entschieden.

Außerdem muss erwähnt sein, dass die Datenerfassung einen relativ langen Zeitraum (1997-2018) einschließt, was ebenfalls eine Begründung in der geringen Inzidenz des iCCA findet. Resultat dieser Limitation kann sein, dass Verbesserungen in Therapieentscheidungen und -durchführungen unterschätzt werden. Diese Einflüsse sind in retrospektiven Untersuchungen nur schwer zu erfassen. Um diesen Faktor für

kommende Studien und Ergebnisse korrekt werten zu können, sind sicherlich weitere Subgruppen-Analysen an größeren, multizentrischen Studienkollektiven nötig. In der hier vorliegenden Studie haben wir uns, wie oben bereits erwähnt, aufgrund zu geringer Patientenzahlen bewusst gegen die weitere Analyse von Subgruppen entschieden. Diese Arbeit muss deshalb als Grundlage für weitere Studien zur Thematik gesehen werden.

Des Weiteren wurde bei einigen Patienten mit fehlender Körpergröße in der medizinischen Dokumentation eine Schätzung anhand geschlechts- und Kohortenspezifischer Mittelwerte vorgenommen. Die Anzahl an Patienten für die dies zutrifft ist jedoch sehr gering (<5%). Wir entschieden uns aktiv gegen den Einschluss von Patienten mit fehlenden Laborwerten oder fehlenden Daten der Bildgebung. Dies bedingte eine Reduzierung der Patientenzahl, was wiederum Einfluss auf die statistische Stärke der vorliegenden Arbeit hat.

5.6 Fazit und Ausblick

Mit der dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Sarkopenie für das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose eines iCCA ein Prognosefaktor ist. Die Ergebnisse bestätigen die bisherige Datenlage zur Thematik. Diese Untersuchung war jedoch die erste, die die Rolle der Sarkopenie unabhängig vom initialem Therapieansatz mit anderen tumorassoziierten Faktoren überprüfte. Der PMI bestätigte seinen prädiktiven Wert besonders für die Patientengruppe mit palliativem Therapieansatz. Folgestudien können basierend auf diesen Erkenntnissen, die Rolle des PMI für Therapieentscheidungen weiter evaluieren. Außerdem machen es unsere Erkenntnisse möglich, bei Prognosefragen einen weiteren robusten Vergleichsparameter zur Verfügung zu haben. Inwieweit der PMI und seine Veränderung im Krankheitsverlauf relevant sind und wie ein verbesserter Muskelstatus durch beispielsweise körperliches Training eine Prognoseverbesserung für Patienten mit iCCA bewirkt, bleiben offene Fragen für weitere Arbeiten. Insbesondere für die neuen, individuell basierten Therapiekonzepte und -optionen bleibt eine spannende Frage: Welche ergänzenden Informationen zum allgemeinen Krankheitsverlauf, insbesondere mit Bezug auf das Ansprechen und die Verträglichkeit, kann die Bestimmung und Analyse des Muskelstatus und weiterer Parameter mit Assoziation zum nutritiven Status des Patienten liefern? Zum jetzigen Zeitpunkt fehlt es der Sarkopenie für eine Implikation in die klinische Routine aber an klar definierten Normwerten und einheitlichen Messmethoden, was die Vergleichbarkeit für Kollektive, aber auch verschiedener Krankheiten erschwert. Für eine erfolgreiche Implikation mit standardisierten Referenzwerten muss eine möglichst robuste, reproduzierbare und einfach umsetzbare Methode zur Verfügung stehen. Der PMI als leicht zu bestimmende radiologische Maßzahl könnte hier als Indikator dienen. Für seine weitere Evaluierung sollten multizentrische, prospektive Studien eingesetzt werden, die seine Rolle für verschiedene Krankheitsbilder untersuchen. Zudem besteht in Zeiten der Digitalisierung und der Weiterentwicklung im Bereich der Methodik künstlicher Intelligenz Hoffnung, dass eine automatisierte Messung und Ausgabe der PMI-Werte in der Zukunft erfolgen.

Eine wichtige weitere Erkenntnis unserer Arbeit – bei allem „Hype“ um die Sarkopenie – bleibt jedoch auch, dass für Patienten mit initialer Resektion die Rolle des PMI im Vergleich zu direkt tumorassoziierten Parametern für ein hochaggressiv wachsendes

Malignom, wie das iCCA eines ist, nicht überschätzt werden darf. Aktuell ist für die Patienten mit iCCA die Resektion die einzige Chance auf langfristiges Überleben. Der Erfolg dieser hängt insgesamt deutlich mehr von Parametern ab, die die Aggressivität des Tumors definieren. Unsere Arbeit konnte dies unter anderem in erstmaliger externer Validierung für die Tumorberandung nach Kriterien des Fudan-Scores zeigen (5). Inwieweit dieser und weitere Faktoren in Zukunft automatisiert erfasst und zusammen mit den bekannten Risikofaktoren in neue, bessere Prognosesysteme eingesetzt werden können, bleibt abzuwarten. Die Sarkopenie kann – auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt – ein möglicher Parameter dieser verbesserten Prognosesysteme sein.

6. Zusammenfassung

Einleitung und Ziele der Arbeit

Die Sarkopenie, als quantitative und qualitative Minderung der Gesamtmuskelmasse, hat seinen Wert als prognostischer Parameter in verschiedenen Tumorentitäten und chronischen Erkrankungen gezeigt. Ihre Rolle für das Gesamtüberleben bei Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) wurde in mehreren Studien bereits untersucht, wobei unklar bleibt wie stark der Einfluss der Sarkopenie im Vergleich zu anderen tumorassoziierten Prognosefaktoren ist. Hauptziel dieser Studie war es daher, die Rolle der Sarkopenie als unabhängiger prognostischer Faktor zu untersuchen und im Kontext therapiebezogener Subgruppen zu bewerten.

Material und Methoden

Von den 417 Patienten mit histologisch bestätigtem iCCA, die zwischen 1997 und 2018 in unserem Leberzentrum behandelt wurden und in der CRU erfasst sind, erfüllten 293 die Einschlusskriterien. Für die Patienten verfügbare Schnittbildgebungen, Laborwerte und histopathologische Berichte wurden retrospektiv analysiert. Der Psoas-Muskel-Index (PMI) als leicht zu bestimmender Indikator für Sarkopenie wurde berechnet. Mittels optimaler Stratifizierung wurden geschlechtsspezifische Grenzwerte für den PMI ermittelt. Der PMI wurde uni- und multivariat analysiert und mit etablierten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei iCCA verglichen – sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Subgruppen der Patienten mit und ohne Resektion

Ergebnisse

Das mediane Überleben für Patienten mit niedrigem PMI war sowohl für Patienten mit Resektion (23,5 vs. 34,5 Monate, $p = 0,008$) als auch ohne Resektion (5,1 vs. 7,8 Monate, $p = 0,01$) signifikant niedriger. Ein niedriger PMI zeigte sich zudem in der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression unter Einbeziehen der weiteren Risikofaktoren als unabhängiger Prognosefaktor bei Betrachtung der Gesamtkohorte ($p = 0,01$). Ebenfalls signifikant waren ein translobäres Tumorwachstum ($p = 0,005$), extrahepatische Ausdehnung ($p = 0,03$), unscharfe Tumorbegrenzung ($p < 0,001$), Fernmetastasierung ($p < 0,001$) sowie erhöhte CA19-9 ($p = 0,001$) und Alkalische Phosphatase Werte ($p = 0,001$). In der multivariaten Analyse der Subgruppen blieb ein niedriger PMI für Patienten ohne Tumorsektion ein unabhängiger Prognosefaktor ($p = 0,03$).

Schlussfolgerung

Ein niedriger PMI zeigte sich für das Gesamtkollektiv und die Subkollektive ohne Tumorresektion als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit iCCA. Für die Patientensubgruppe mit Tumorresektion verlor der PMI bei Addition weiterer bekannter Risikofaktoren seine prognostische Aussagekraft. Somit sollte die Sarkopenie alleine nicht zum Ausschluss einer Resektion führen, wenn diese als onkologisch sinnvoll erachtet wird.

Hinweise

Teile dieser Arbeit wurden bereits vor Abgabe der Dissertation veröffentlicht.

Originalarbeit:

Hahn, F, Müller L, Stöhr F, et al. The role of sarcopenia in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Prognostic marker or hyped parameter? Liver Int. 2019; 39: 1307– 1314. <https://doi.org/10.1111/liv.14132>

Die Genehmigung durch das Ressort Forschung & Lehre der Universitätsmedizin Mainz lag hierfür vor.

7. Literaturverzeichnis

1. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med.* 2016;32(6):395-400.
2. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215-29.
3. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3140-5.
4. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1(Suppl Suppl 1):143-55.
5. Jiang W, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Sun HC, Zhou J, et al. A prognostic scoring system based on clinical features of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Fudan score. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1644-52.
6. Raoof M, Dumitra S, Ituarte PHG, Melstrom L, Warner SG, Fong Y, et al. Development and Validation of a Prognostic Score for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017;152(5):e170117.
7. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1188-95.
8. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg.* 2014;149(5):432-8.
9. Doussot A, Groot-Koerkamp B, Wiggers JK, Chou J, Gonen M, DeMatteo RP, et al. Outcomes after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: External Validation and Comparison of Prognostic Models. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):452-61.
10. Hahn F, Muller L, Mahringer-Kunz A, Schotten S, Duber C, Hinrichs JB, et al. Risk prediction in intrahepatic cholangiocarcinoma: Direct comparison of the MEGNA score and the 8th edition of the UICC/AJCC Cancer staging system. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228501.

11. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990.
12. Nakamura N, Hara T, Shibata Y, Matsumoto T, Nakamura H, Ninomiya S, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2015;94(12):2043-53.
13. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y, et al. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1037-45.
14. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):13-21.e1; quiz e3-4.
15. Walter D, Ferstl P, Waidmann O, Trojan J, Hartmann S, Schnitzbauer AA, et al. Cholangiocarcinoma in Germany: Epidemiologic trends and impact of misclassification. *Liver Int*. 2018.
16. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463-73; discussion 73-5.
17. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, 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):261-80.
18. von Hahn T, Ciesek S, Wegener G, Plentz RR, Weismuller TJ, Wedemeyer H, et al. Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1092-8.
19. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005;366(9493):1303-14.
20. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10(2):77-82.
21. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173-84.

22. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010;101(3):579-85.
23. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology.* 1995;22(5):1404-8.
24. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 1995;19(4):637-41.
25. Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun SC, Oh HC, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1716-20.
26. Welzel TM, Mellekjaer L, Gloria G, Sakoda LC, Hsing AW, El Ghormli L, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer.* 2007;120(3):638-41.
27. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, 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):933-40.
28. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer.* 2005;117(5):854-60.
29. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer.* 2000;88(11):2471-7.
30. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2004;95(7):592-5.
31. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol.* 2008;14(4):632-5.
32. Palmer WC, Patel T. 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):69-76.
33. Ganeshan D, Moron FE, Szklaruk J. Extrahepatic biliary cancer: New staging classification. *World J Radiol.* 2012;4(8):345-52.

34. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2014;60(6):1268-89.
35. Tannapfel A, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Kockerling F, Hauss J, et al. Frequency of p16(INK4A) alterations and K-ras mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver. *Gut.* 2000;47(5):721-7.
36. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ, et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol.* 2013;44(7):1216-22.
37. Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3531-40.
38. Farazi PA, Zeisberg M, Glickman J, Zhang Y, Kalluri R, DePinho RA. Chronic bile duct injury associated with fibrotic matrix microenvironment provokes cholangiocarcinoma in p53-deficient mice. *Cancer Res.* 2006;66(13):6622-7.
39. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology.* 2013;144(4):829-40.
40. Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene.* 2013;32(41):4861-70.
41. Isomoto H, Mott JL, Kobayashi S, Werneburg NW, Bronk SF, Haan S, et al. Sustained IL-6/STAT-3 signaling in cholangiocarcinoma cells due to SOCS-3 epigenetic silencing. *Gastroenterology.* 2007;132(1):384-96.
42. Park J, Tadlock L, Gores GJ, Patel T. Inhibition of interleukin 6-mediated mitogen-activated protein kinase activation attenuates growth of a cholangiocarcinoma cell line. *Hepatology.* 1999;30(5):1128-33.
43. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology.* 2012;142(4):1021-31.e15.
44. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(3):266-72.
45. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2008;68(16):6779-88.

46. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):277-93.
47. Hammill CW, Wong LL. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg*. 2008;207(4):594-603.
48. Jutte H, Tannapfel A. [Tumor grading of the hepatobiliary system]. *Pathologe*. 2016;37(4):299-303.
49. Sempoux C, Jibara G, Ward SC, Fan C, Qin L, Roayaie S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Semin Liver Dis*. 2011;31(1):49-60.
50. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):870-6.
51. Lei JY, Bourne PA, diSant'Agnese PA, Huang J. Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):519-25.
52. Lamps LW, Folpe AL. The diagnostic value of hepatocyte paraffin antibody 1 in differentiating hepatocellular neoplasms from nonhepatic tumors: a review. *Adv Anat Pathol*. 2003;10(1):39-43.
53. Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, et al. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22(2):182-90.
54. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
55. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, Azoulay D, Laurent A, Bachellier P, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer*. 2011;117(10):2170-7.
56. Burkhart RA, Pawlik TM. Staging and Prognostic Models for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729235.

57. Paik KY, Jung JC, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim YI. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(5):766-70.
58. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(12):1144-9.
59. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2016;122(9):1349-69.
60. Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(2):253-65.
61. Yao D, Kunam VK, Li X. A review of the clinical diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *J Int Med Res.* 2014;42(1):3-16.
62. Chen LD, Xu HX, Xie XY, Xie XH, Xu ZF, Liu GJ, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol.* 2010;20(3):743-53.
63. Wildner D, Bernatik T, Greis C, Seitz K, Neurath MF, Strobel D. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med.* 2015;36(2):132-9.
64. Bohle W, Clemens PU, Heubach T, Zoller WG. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for differentiating between hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall Med.* 2012;33(7):E191-e5.
65. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009;29(3):683-700.
66. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):155-64.
67. Henninger B, Petersen J, Jaschke W. [Radiological diagnosis of primary hepatic malignancy]. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(5-6):113-22.
68. Soyer P, Bluemke DA, Sibert A, Laissy JP. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 1995;20(2):126-30.

69. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Nambu T, Nobuta A, et al. Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(8):1047-54.
70. Kluge R, Schmidt F, Caca K, Barthel H, Hesse S, Georgi P, et al. Positron emission tomography with [(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology*. 2001;33(5):1029-35.
71. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(1):90-7.
72. Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:3555-63.
73. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):204-7.
74. Cai WK, Lin JJ, He GH, Wang H, Lu JH, Yang GS. Preoperative serum CA19-9 levels is an independent prognostic factor in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(11):7890-8.
75. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sasaki H, et al. Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2014;110(4):422-9.
76. Liu SL, Song ZF, Hu QG, Shan D, Hu SB, Li J, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Front Med China*. 2010;4(4):457-62.
77. Cho SY, Park SJ, Kim SH, Han SS, Kim YK, Lee KW, et al. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1823-30.
78. Yoo T, Park SJ, Han SS, Kim SH, Lee SD, Kim YK, et al. Postoperative CA19-9 Change Is a Useful Predictor of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Survival following Liver Resection. *Dis Markers*. 2015;2015:298985.
79. Lee BS, Lee SH, Son JH, Jang DK, Chung KH, Paik WH, et al. Prognostic value of CA 19-9 kinetics during gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(2):493-500.

80. Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 1999;19(6):501-8.
81. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 1996;171(1):147-52; discussion 52-3.
82. Berretta M, Cavaliere C, Alessandrini L, Stanzione B, Facchini G, Balestreri L, et al. Serum and tissue markers in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical and prognostic implications. *Oncotarget*. 2017;8(8):14192-220.
83. Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, et al. Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer. *Br J Cancer*. 2003;88(12):1894-9.
84. Uenishi T, Yamazaki O, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T, Tanaka S, et al. Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):583-9.
85. Chapman MH, Sandanayake NS, Andreola F, Dhar DK, Webster GJ, Dooley JS, et al. Circulating CYFRA 21-1 is a Specific Diagnostic and Prognostic Biomarker in Biliary Tract Cancer. *J Clin Exp Hepatol*. 2011;1(1):6-12.
86. Huang L, Chen W, Liang P, Hu W, Zhang K, Shen S, et al. Serum CYFRA 21-1 in Biliary Tract Cancers: A Reliable Biomarker for Gallbladder Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1273-83.
87. Koopmann J, Thuluvath PJ, Zahurak ML, Kristiansen TZ, Pandey A, Schulick R, et al. Mac-2-binding protein is a diagnostic marker for biliary tract carcinoma. *Cancer*. 2004;101(7):1609-15.
88. Hu HJ, Mao H, Tan YQ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, et al. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus*. 2016;5:551.
89. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):616-20.
90. Li Y, Li DJ, Chen J, Liu W, Li JW, Jiang P, et al. Application of Joint Detection of AFP, CA19-9, CA125 and CEA in Identification and Diagnosis of Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(8):3451-5.

91. Qiu Y, He J, Chen X, Huang P, Hu K, Yan H. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma. *Clin Chim Acta*. 2018;480:186-92.
92. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
93. Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, Ercolani G. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):231-41.
94. Lurje G, Bednarsch J, Roderburg C, Trautwein C, Neumann UP. [Intrahepatic cholangiocarcinoma - current perspectives and treatment algorithm]. *Chirurg*. 2018.
95. Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, Kiss A, Law CH. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma--a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):600-8.
96. Sotiropoulos GC, Bockhorn M, Sgourakis G, Brokalaki EI, Molmenti EP, Neuhauser M, et al. R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4):887-94.
97. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248(1):84-96.
98. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
99. Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, Yamada T, Sasaki Y, Nagano H, et al. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(4):417-22.
100. Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg*. 2002;89(12):1525-31.
101. Choi SB, Kim KS, Choi JY, Park SW, Choi JS, Lee WJ, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3048-56.

102. Yamamoto M, Takasaki K, Otsubo T, Katsuragawa H, Katagiri S. Recurrence after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8(2):154-7.
103. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147(1):26-34.
104. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1200-10.
105. Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, Watelet J, Hammel P, Joly J-P, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(4_suppl):225-.
106. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):4006-.
107. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klumpen HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer.* 2015;15:564.
108. Buettner S, Koerkamp BG, Ejaz A, Buisman FE, Kim Y, Margonis GA, et al. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients-A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol.* 2017;115(3):312-8.
109. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(1):14-22.
110. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):669-80.
111. Shimada K, Sano T, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients

- with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement. *Surgery*. 2009;145(4):411-6.
112. Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, Carrere N, Sibert A, Vilgrain V, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006;20(5):721-5.
 113. D'Angelica M, Fong Y, Weber S, Gonen M, DeMatteo RP, Conlon K, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(2):183-9.
 114. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg*. 1988;207(4):373-9.
 115. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg*. 1989;209(1):88-98.
 116. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, Senzer N, Levy M, Husberg BS, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg*. 1993;166(6):768-71; discussion 71-2.
 117. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Klempnauer J, Bornscheuer A, et al. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg*. 1995;19(6):807-13.
 118. Hashimoto K, Miller CM. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(2):138-43.
 119. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl*. 2001;7(12):1023-33.
 120. Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, Lang H, Flemming P, Hustedt C, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(9):1182-7.
 121. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg*. 2011;146(6):683-9.

122. Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(3):258-65.
123. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64(4):1178-88.
124. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
125. Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, Selim MA, Robinson D, Kim-Schluger L, et al. Tumors with intrahepatic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2015;99(1):151-7.
126. Chen YX, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Jiang W, et al. Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients. *BMC Cancer*. 2010;10:492.
127. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, et al. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Cancer J*. 2006;12(2):113-22.
128. Barney BM, Olivier KR, Miller RC, Haddock MG. Clinical outcomes and toxicity using stereotactic body radiotherapy (SBRT) for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol*. 2012;7:67.
129. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1495-501.
130. Ohkawa A, Mizumoto M, Ishikawa H, Abei M, Fukuda K, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(5):957-63.
131. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):460-8.

132. Sahai P, Kumar S. External radiotherapy and brachytherapy in the management of extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: available evidence. *Br J Radiol.* 2017;90(1076):20170061.
133. Konno T, Maeda H, Iwai K, Tashiro S, Maki S, Morinaga T, et al. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;19(8):1053-65.
134. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 1989;170(3 Pt 1):783-6.
135. Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, Nishimine K, Ohue S, Nishimura Y, et al. Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990;13(3):140-5.
136. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 1983;148(2):397-401.
137. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
138. Kiefer MV, Albert M, McNally M, Robertson M, Sun W, Fraker D, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol: a 2-center study. *Cancer.* 2011;117(7):1498-505.
139. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008;113(8):2119-28.
140. Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):484-91.
141. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):120-7.
142. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with

- intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(3):583-92.
143. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Blum HE. [Percutaneous treatment of liver tumors using interstitial radiofrequency thermoablation. A new therapeutic strategy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998;123(30):907-11.
 144. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):W205-9.
 145. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee SG, Hwang S. Radiofrequency ablation for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e221-5.
 146. Fu Y, Yang W, Wu W, Yan K, Xing BC, Chen MH. Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(5):642-9.
 147. Zhang K, Yu J, Yu X, Han Z, Cheng Z, Liu F, et al. Clinical and survival outcomes of percutaneous microwave ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(3):292-7.
 148. Schweitzer N, Vogel A. Systemic therapy of cholangiocarcinoma: From chemotherapy to targeted therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):345-53.
 149. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81.
 150. Lee S, Oh SY, Kim BG, Kwon HC, Kim SH, Rho MH, et al. Second-line treatment with a combination of continuous 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (conti-FAM) in gemcitabine-pretreated pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(4):348-52.
 151. Guion-Dusserre JF, Lorgis V, Vincent J, Bengrine L, Ghiringhelli F. FOLFIRI plus bevacizumab as a second-line therapy for metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2096-101.
 152. Walter T, Horgan AM, McNamara M, McKeever L, Min T, Hedley D, et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):329-35.

153. Oh SY, Jeong CY, Hong SC, Kim TH, Ha CY, Kim HJ, et al. Phase II study of second line gemcitabine single chemotherapy for biliary tract cancer patients with 5-fluorouracil refractoriness. *Invest New Drugs*. 2011;29(5):1066-72.
154. Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2357-63.
155. Moehler M, Maderer A, Schimanski C, Kanzler S, Denzer U, Kolligs FT, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3125-35.
156. Moeini A, Sia D, Bardeesy N, Mazzaferro V, Llovet JM. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(2):291-300.
157. Ji JH, Song HN, Kim RB, Oh SY, Lim HY, Park JO, et al. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC). *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):256-60.
158. Lersch C, Classen M. [Palliative therapy of carcinomas of the biliary system]. *Med Klin (Munich)*. 1997;92(7):401-5.
159. Adachi T, Eguchi S. Lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a critical review of the literature to date. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(3):162-8.
160. Ronnekleiv-Kelly SM, Pawlik TM. Staging of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017;6(1):35-43.
161. Wu W, He X, Andayani D, Yang L, Ye J, Li Y, et al. Pattern of distant extrahepatic metastases in primary liver cancer: a SEER based study. *J Cancer*. 2017;8(12):2312-8.
162. Bartsch F, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Schmidtman I, Heinrich S, Lang H. Visceral infiltration of intrahepatic cholangiocarcinoma is most prognostic after curative resection - Retrospective cohort study of 102 consecutive liver resections from a single center. *Int J Surg*. 2018;55:193-200.
163. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*. 2017;105:276-86.
164. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction:

- Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016;222:41-6.
165. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(11):1523-30.
 166. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015;63(1):131-40.
 167. Ha Y, Kim D, Han S, Chon YE, Lee YB, Kim MN, et al. Sarcopenia Predicts Prognosis in Patients with Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma, Independent of Tumor Stage and Liver Function. *Cancer Res Treat.* 2018;50(3):843-51.
 168. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
 169. Dodson RM, Firoozmand A, Hyder O, Tacher V, Cosgrove DP, Bhagat N, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following intra-arterial therapy of hepatic malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(12):2123-32.
 170. Valero V, 3rd, Amini N, Spolverato G, Weiss MJ, Hirose K, Dagher NN, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):272-81.
 171. Otsuji H, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Preoperative sarcopenia negatively impacts postoperative outcomes following major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *World J Surg.* 2015;39(6):1494-500.
 172. Zhou G, Bao H, Zeng Q, Hu W, Zhang Q. Sarcopenia as a prognostic factor in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma patients following hepatectomy: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):18245-54.
 173. Chakedis J, Spolverato G, Beal EW, Woelfel I, Bagante F, Merath K, et al. Pre-operative Sarcopenia Identifies Patients at Risk for Poor Survival After Resection of Biliary Tract Cancers. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(10):1697-708.

174. Yugawa K, Itoh S, Kurihara T, Yoshiya S, Mano Y, Takeishi K, et al. Skeletal muscle mass predicts the prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2019;218(5):952-8.
175. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(3):279-89.
176. Bartsch F, Hahn F, Müller L, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Kloeckner R, et al. Relevance of suspicious lymph nodes in preoperative imaging for resectability, recurrence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Surg.* 2020;20(1):75.
177. Hahn F, Müller L, Jungmann F, Mähringer-Kunz A, Tanyildizi Y, Düber C, et al. Survival prediction for patients with non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing chemotherapy: a retrospective analysis comparing the tumor marker CA 19-9 with cross-sectional imaging. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020.
178. Hahn F, Müller L, Stöhr F, Mähringer-Kunz A, Schotten S, Düber C, et al. The role of sarcopenia in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Prognostic marker or hyped parameter? *Liver International.* 2019;39(7):1307-14.
179. Müller L, Mähringer-Kunz A, Jungmann F, Tanyildizi Y, Bartsch F, Czauderna C, et al. Risk Stratification in Advanced Biliary Tract Cancer: Validation of the A.L.A.N. Score. *Journal of Oncology.* 2020;2020:6180613.
180. Bartsch F, Hahn F, Müller L, Baumgart J, Hoppe-Lotichius M, Kloeckner R, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Introducing the preoperative prediction score based on preoperative imaging. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2020:330.
181. Hahn F, Müller L, Mähringer-Kunz A, Tanyildizi Y, Santos DPd, Düber C, et al. Distant Metastases in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Does Location Matter? A Retrospective Analysis of 370 Patients. *Journal of Oncology.* 2020;2020:7195373.
182. Meng ZW, Pan W, Hong HJ, Chen JZ, Chen YL. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma and the eighth edition of AJCC/UICC TNM staging system. *Oncotarget.* 2017;8(60):101165-74.

183. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
184. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2017;23(2):143-54.
185. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018.
186. Umetsu S, Wakiya T, Ishido K, Kudo D, Kimura N, Miura T, et al. Effect of sarcopenia on the outcomes after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg*. 2018;88(9):E654-e8.
187. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, et al. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1200-5.
188. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014;149(6):565-74.
189. Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, Cardoso H, Lopes S, Pereira P, et al. CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24(3):114-21.
190. Jiang B-g, Ge R-l, Sun L-l, Zong M, Wei G-t, Zhang Y-j. Clinical parameters predicting survival duration after hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(11):603-8.
191. Ali CW, Kaye TF, Adamson DJ, Tait IS, Polignano FM, Highley MS. CA 19-9 and survival in advanced and unresectable pancreatic adenocarcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2007;38(2-4):108-14.
192. Black D, Mackay C, Ramsay G, Hamoodi Z, Nanthakumaran S, Park KGM, et al. Prognostic Value of Computed Tomography: Measured Parameters of Body Composition in Primary Operable Gastrointestinal Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2241-51.
193. Rutten IJ, Ubachs J, Kruitwagen RF, van Dijk DP, Beets-Tan RG, Massuger LF, et al. The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):717-24.

194. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018;268(1):58-69.
195. Cao Q, Xiong Y, Zhong Z, Ye Q. Computed Tomography-Assessed Sarcopenia Indexes Predict Major Complications following Surgery for Hepatopancreatobiliary Malignancy: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):24-34.
196. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2107-18.
197. Facciorusso A, Bhoori S, Sposito C, Mazzaferro V. Repeated transarterial chemoembolization: An overfitting effort? *J Hepatol.* 2015;62(6):1440-2.
198. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB, Groeschl RT, Tee MC, Habermann EB, et al. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *J Surg Oncol.* 2016;114(4):475-82.
199. Zhang C, Wang H, Ning Z, Xu L, Zhuang L, Wang P, et al. Serum liver enzymes serve as prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1441-9.

Anhang

Anhangstabelle 1:

Primär erfasste Parameter zur Aufarbeitung des Mainzer iCCA-Kollektiv

Klinische Parameter

Geschlecht (männlich/weiblich)

Geburtsdatum

Todesdatum

Datum der Erstdiagnose (=histologische Sicherung)

Alter bei Erstdiagnose

Leberzirrhose als Risikofaktor (ja/nein)

Ätiologie der Zirrhose (Hepatitis B, Hepatitis C, C2, PSC, multiple, sonstige, unbekannt)

Radiologische Parameter

Datum der Bildgebung

Differenz zur histologischen Sicherung (in Tagen)

Form der Bildgebung (CT/MR)

Lage des Tumors (zentral/peripher/lebervenennahe)

Ausbreitung des Tumors

(unifokal und intralobuläre Metastasierung, translobuläre Metastasierung)

Lokalisierung der Tumormasse (links/rechts/beidseits)

Fokalität (1,2,3,4,≥5)

Befall der Leber (<25%, 26-50%, >51%)

Größe der Herde (in mm)

Summe der Größe der Herde (in mm)

Berandung (glatt/unscharf)

Gefäßinfiltration (ja/nein)

Extrahepatische Ausdehnung/Infiltration (ja/nein)

Lymphknotenbefall (ja/nein)

Stationen des Lymphknotenbefalls (Lig. hepatoduodenale, A. hepatica propria, Truncus coeliacus, kleine Magenkurvatur, retrocrural, interaortocaval, supradiaphragmal)

Fernmetastasierung (ja/nein)

Stationen der Fernmetastasierung (Lunge, Knochen, Peritoneum, sonstige, multiple)

Laborparameter

Datum der Bestimmung

CA19-9 (in U/ml)

LDH (in U/l)

GOT (in U/l)

GPT (in U/l)

GGT (in U/l)

AP (in U/l)

Bilirubin (in mg/dl)

Quickwert (in %)

Albumin (in g/l)

Kreatinin (in mg/dl)

Cholinesterase (in U/l)

Pathologische Angaben

T-Stadium (TNM-Klassifikation, 8. Edition, 2017)

Grading (gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2), schlecht differenziert (G3), undifferenziert (G4), keine Angabe)

Therapie

Resektion (ja/nein)

Komplikationen bei Resektion (ja/nein)

Explorative Laparotomie

Systemtherapie (Chemotherapeutika, Biologicals)

Lokale Therapie (TACE, SIRT, Ablation)

Best supportive care

Nutritiver Status des Patienten

Bestimmung des Psoas-Muskel-Index (PMI) (cm^2/m^2) (Marker für Sarkopenie)

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf

Tabellarischer Lebenslauf