



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**VÜCUT KOMPOZİSYONU DEĞİŞİKLİKLERİNİN (SARKOPENİ,
MİYOSTEATOZ, CİLTALTI VE VİSERAL YAĞ DOKUSU ARTIŞI)
İNTRAARTERYAL TEDAVİ UYGULANAN PRİMER VE SEKONDER
KARACİĞER MALİGNİTELİ HASTALARDAKİ
PROGNOSTİK ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yakup Özbay

**UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VÜCUT KOMPOZİSYONU DEĞİŞİKLİKLERİNİN (SARKOPENİ,
MİYOSTEATOZ, CİLTALTI VE VİSERAL YAĞ DOKUSU ARTIŞI)
İNTRAARTERYAL TEDAVİ UYGULANAN PRİMER VE SEKONDER
KARACİĞER MALİGNİTELİ HASTALARDAKİ
PROGNOSTİK ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yakup Özbay

**UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğrt. Üyesi Fatma Gonca Eldem**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitim sürecim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Hacettepe Tıp Fakóltesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Özmen olmak üzere Radyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tez danışmanım Dr. Öğrt. Üyesi Gonca Eldem'e, tezimin oluşmasında önemli bir köőe taşı olan doz verilerini edindiğim başta Prof. Dr. Fani Bozkurt ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı olmak üzere Nükleer Tıp Anabilim dalının tüm öğretim üyelerine ve Dr. Aylin Ormancı'ya çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, birlikte eğlenip birlikte üzüldüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, tüm radyoloji teknisyenleri, hemőireleri ve personellerine emekleri için teşekkür ederim. Ayrıca hayatım boyunca beni destekleyen, her an yanımda olan ve benim bu konuma gelmemi sağlayan başta annem ve babam olmak üzere sevgili eşim Zehra'ya, biricik kızım İpek'e ve bütün dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup Özbay

ÖZET

Özbay Y, Vücut kompozisyonu değişikliklerinin (sarkopeni, miyosteatoz, ciltaltı ve viseral yağ doku artışı) intraarteryal tedavi uygulanan primer ve sekonder karaciğer maligniteli hastalardaki prognostik rolünün araştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Amaç: İntraarteryal tedavi uygulanan hepatoselüler kanser (HSK) ve metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastalarında işlem öncesi hastaların vücut kompozisyon değişikliklerinin (sarkopeni, miyosteatoz, ciltaltı ve viseral yağ dokusu indeksi artışı) tedavi yanıtına ve sağkalıma olan etkisini, ayrıca kontrol görüntülemelerde izlenen vücut kompozisyon değişimlerinin sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2012-31 Aralık 2022 tarihleri arasında intraarteryal tedavi uyguladığımız toplam 160 HSK (ortalama yaş: 63.45±11.79, E/K:123/37) ve 146 mKRK (ortalama yaş: 59.98±11.94, E/K:90/56) hastasını belirledikten sonra hastaların işlem öncesi 30 gün içinde elde edilmiş BT tetkikleri üzerinden L3 vertebra seviyesinden ölçüm ile vücut kompozisyon parametreleri (iskelet kas alanı, iskelet kas dansitesi, ciltaltı yağ dokusu alanı ve viseral yağ dokusu alanı) belirlendi. Sarkopeni ve miyosteatoz tanımı için literatürde tanımlanmış sınır değerler; ciltaltı ve viseral yağlanma tanımları için ise kendi hasta popülasyonumuzun ortanca değerleri kullanıldı. Vücut kompozisyon parametreleri ile tedavi yanıtı ilişkisi belirlendikten sonra tek ve çok değişkenli binominal lojistik regresyon yöntemi ile tedavi yanıtına etki eden faktörler araştırıldı. Ardından vücut kompozisyon değerleri-sağkalım ilişkisi ve tedavi yanıtı-sağkalım ilişkisi Kaplan-Meier yaşam analizi yöntemi ile ortaya konuldu. Hastaların kontrol görüntülemelerinden HSK grubu için mRECIST, mKRK grubu için RECIST 1.1 kılavuzu doğrultusunda vücut kompozisyon değerlerindeki değişimler belirlendi ve negatif veya pozitif yöndeki değişikliklerin sağkalım ile ilişkisi Kaplan-Meier analizi ile ortaya konuldu. Ardından tek ve çok değişkenli Cox-regresyon yöntemi ile progresyonsuz ve genel sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı. Ayrıca “propensity score matching” (PSM) yöntemi ile bazal değişkenlerdeki farklılıklar ortadan kaldırılıp seçici yanlılık azaltılarak sağkalımı etkileyen faktörler tekrar araştırıldı.

Bulgular: Hepatoselüler kanser hasta grubunda lokal hastalık kontrolü oranı %77.7, objektif yanıt oranı %55.4 bulunmuştur. Tedavi yanıtını (objektif yanıt) etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda erkek cinsiyet (odds oranı: 0.30, %95 güven aralığı: 0.11-0.81, p=0.017), ECOG skoru (odds oranı: 0.26, %95 güven aralığı: 0.08-0.89, p=0.032), AFP düzeyi (odds oranı: 0.36, %95 güven aralığı: 0.16-0.81, p=0.014) ve ALBI skoru (odds oranı: 7.23, %95 güven aralığı: 0.76-68.61, p=0.085)'dir. Hem sarkopenik hem miyosteatotik hastaların sağkalım süreleri karşı gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısadır. Lokal hastalık kontrolü ya da objektif yanıtı olan hastaların sağkalım süreleri karşı gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzundur. Kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksinde azalma olanların hem progresyonsuz hem de genel sağkalım süreleri daha kısayken iskelet kası dansitesinde azalma olanların genel sağkalım süreleri daha kısadır. Genel sağkalımı etkileyen faktörler çok değişkenli cox-regresyon analizi sonucunda önceden tedavi varlığı (hazard oranı:0.51, %95 güven aralığı: 0.31-0.84, p=0.009), Child evresi (p=0.004), albümin düzeyi (hazard oranı=1.56, %95 güven

aralığı=1.06-2.31, p=0.024), AFP düzeyi (hazard oranı:1.83, %95 güven aralığı: 1.22-2.75, p=0.003), sarkopeni (hazard oranı=1.59, %95 güven aralığı=1.05-2.41, p=0.029), miyosteatoz (hazard oranı=1.96, %95 güven aralığı=1.32-2.92, p=0.001) ve kontrolde iskelet kası indeksinde azalma (hazard oranı=2.13, %95 güven aralığı=1.41-3.22, p<0.001) olarak sıralanabilir. “Propensity score matching” sonucunda vücut kompozisyon değerleri olarak sarkopeni (hazard oranı: 2.06, %95 güven aralığı: 1.24-3.42, p=0.005) ve kontrolde iskelet kas indeksinde azalma (hazard oranı: 2.27, %95 güven aralığı: 1.35-3.81, p=0.002) genel sağkalımı belirleyen faktörler arasındadır.

Hepatik metastazı olan KKK hasta grubunda lokal hastalık kontrolü oranı %53.1, objektif yanıt oranı %23.4 bulunmuştur. Tedavi yanıtını (objektif yanıt) etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda önceden tedavi varlığı (odds oranı: 4.21, %95 güven aralığı: 1.36-13.07, p=0.013) ve AST artışı (odds oranı: 0.22, %95 güven aralığı: 0.04-1.07, p=0.061)’dır. Hem sarkopenik hem miyosteatotik hastaların sağkalım süreleri karşı gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısadır. Lokal hastalık kontrolü ya da objektif yanıtı olan hastaların sağkalım süreleri karşı gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzundur. Kontrol görüntülemelerde iskelet kas indeksinde azalma olanlarda progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha kısa iken (sırasıyla p=0.028 ve p=0.016), iskelet kas dansitesi değişiklikleri ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildir (sırasıyla p=0.608 ve p=0.125). Genel sağkalımı etkileyen faktörler çok değişkenli cox-regresyon analizi sonucunda ECOG skoru (hazard oranı=2.08, %95 güven aralığı= 1.44-2.99, p<0.001), KCFT yüksekliği (hazard oranı=1.84, %95 güven aralığı=1.19-2.84, p=0.006), sarkopeni (hazard oranı=2.96, %95 güven aralığı=1.68-5.21, p<0.001), kontrolde iskelet kas indeksinde azalma (hazard oranı=2.03, %95 güven aralığı=1.16-3.55, p=0.013) ve miyosteatoz (hazard oranı=2.17, %95 güven aralığı=1.31-3.58, p=0.002) olarak sıralanabilir. “Propensity score matching” sonucunda vücut kompozisyon değerleri olarak sarkopeni (hazard oranı: 1.91, %95 güven aralığı: 1.20-3.05, p=0.006) ve miyosteatoz (hazard oranı: 1.97, %95 güven aralığı: 1.00-3.87, p=0.049) genel sağkalımı belirleyen faktörler arasındadır.

Sonuç: Hem HSK hem de mKRR hasta gruplarımızda bazal sarkopeni ve miyosteatoz hastaların progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörlerden birisi olup bu faktörlerin varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca kontrol incelemelerde iskelet kas indeksindeki azalma da her iki hasta grubunda prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler Kanser, Prognostik Faktörler, Kolorektal Kanser, Sarkopeni, Miyosteatoz.

ABSTRACT

Ozbay Y, Investigation of the prognostic value of body composition changes (sarcopenia, myosteatorsis, subcutaneous and visceral fat tissue increase) in patients with primary and secondary liver malignancies receiving intra-arterial treatment. Hacettepe University, Department of Radiology, Thesis In Radiology, Ankara, 2023.

Purpose: We aimed to evaluate the effect of pre-procedure body composition values (sarcopenia, myosteatorsis, subcutaneous and visceral fat tissue index increase) on treatment response and survival, as well as the body composition changes observed in control imaging on survival in hepatocellular cancer (HCC) and metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who received intraarterial treatment.

Materials and Methods: A total of 160 HCC (mean age: 63.45 ± 11.79 , M/F: 123/37) and 146 colorectal cancer patients with liver metastases (mean age: 59.98 ± 11.94 , M/F: 90/56) which we were treated intra-arterial therapy between January 1, 2012 and December 31, 2022 were included in our study. We determined the patient body composition values (skeletal muscle area, skeletal muscle density, subcutaneous fat tissue area and visceral fat tissue area) by measuring at the L3 vertebra level on the patients' CT scans obtained within 30 days before the procedure. Thresholds defined in the literature were used for the definition of sarcopenia and myosteatorsis; whereas the median values of our own patient population were used for subcutaneous and visceral adiposity definitions. The relationship between body composition values and treatment response was analysed, and the factors affecting treatment response were investigated using the univariate binomial logistic regression analyses. Then, the body composition values-survival relationship and the treatment response-survival relationship were evaluated by the Kaplan-Meier survival analysis. Changes in body composition values were measured according to mRECIST guideline for HCC and RECIST 1.1 guideline for mCRC in follow-up imaging of the patients, and the relationship of negative or positive changes with survival was evaluated by Kaplan-Meier survival analysis. After that, factors affecting progression-free and overall survival were investigated using univariate and multivariate Cox-regression analyses. In addition, the factors affecting survival were re-investigated by eliminating differences in baseline patient characteristics and reducing selective bias with the "propensity score matching" (PSM) analyses.

Results: In the hepatocellular cancer patient group, the local disease control rate was 77.7% and the objective response rate was 55.4%. Factors affecting treatment response (objective response) were revealed as male gender (odds ratio: 0.30, 95% confidence interval: 0.11-0.81, $p=0.017$), ECOG score (odds ratio: 0.26, 95% confidence interval: 0.08-0.89, $p=0.032$), AFP level (odds ratio: 0.36, 95% confidence interval: 0.16-0.81, $p=0.014$) and ALBI score (odds ratio: 7.23, 95% confidence interval: 0.76-68.61, $p=0.085$) as a result of multivariate logistic regression analysis, The survival times of both sarcopenic and myosteatorsic patient groups are statistically significantly shorter than the opposite groups. The survival times of patients with local disease control or objective response groups are statistically significantly longer than the opposite groups. In control imaging, both the progression-free and overall survival times of those with a decrease in skeletal muscle index are shorter, while those with a decrease in skeletal muscle density have shorter overall survival times. As a result of multivariate cox-regression analysis, the factors affecting overall survival were the presence

of previous treatment (hazard ratio: 0.51, 95% confidence interval: 0.31-0.84, $p = 0.009$), Child stage ($p = 0.004$), albumin level (hazard ratio = 1.56, 95% confidence interval=1.06-2.31, $p=0.024$), AFP level (hazard ratio:1.83, 95% confidence interval: 1.22-2.75, $p=0.003$), sarcopenia (hazard ratio=1.59, 95% confidence interval=1.05- 2.41, $p=0.029$), myosteatosi (hazard ratio=1.96, 95% confidence interval=1.32-2.92, $p=0.001$) and decreased skeletal muscle index in control (hazard ratio=2.13, 95% confidence interval=1.41-3.22, $p < 0.001$). As a result of "propensity score matching", among the body composition values were sarcopenia (hazard ratio: 2.06, 95% confidence interval: 1.24-3.42, $p=0.005$) and decrease in skeletal muscle index in control (hazard ratio: 2.27, 95% confidence interval: 1.35-3.81, $p=0.002$) are the factors determining overall survival.

In the mCRC patient group, the local disease control rate was 53.1% and the objective response rate was 23.4%. The factors affecting treatment response (objective response) were the presence of prior treatment (odds ratio: 4.21, 95% confidence interval: 1.36-13.07, $p=0.013$) and AST increase (odds ratio: 0.22, 95% confidence interval: 0.04-1.07, $p=0.061$). The survival times of both sarcopenic and myosteatic patient groups are statistically significantly shorter than the opposite groups. The survival times of patients with local disease control or objective response groups are statistically significantly longer than the opposite groups. While progression-free and overall survival times are statistically significantly lower in those with a decrease in skeletal muscle index in control imaging ($p=0.028$ and $p=0.016$, respectively), the relationship between skeletal muscle density changes and survival is not statistically significant ($p=0.608$ and $p=0.125$, respectively). Factors affecting overall survival were ECOG score (hazard ratio = 2.08, 95% confidence interval = 1.44-2.99, $p < 0.001$), LFT elevation (hazard ratio = 1.84, 95% confidence interval = 1.19-2.84, $p=0.006$), sarcopenia (hazard ratio=2.96, 95% confidence interval=1.68-5.21, $p < 0.001$), decrease in skeletal muscle index in control (hazard ratio=2.03, 95% confidence interval=1.16-3.55, $p=0.013$) and myosteatosi (hazard ratio = 2.17, 95% confidence interval = 1.31-3.58, $p = 0.002$). As a result of "propensity score matching", among the body composition values were sarcopenia (hazard ratio: 1.91, 95% confidence interval: 1.20-3.05, $p=0.006$) and myosteatosi (hazard ratio: 1.97, 95% confidence interval: 1.00-3.87, $p=0.049$) are the factors determining overall survival.

Conclusion: In both our HCC and mCRC patient groups, baseline sarcopenia and myosteatosi are one of the factors affecting the progression-free and overall survival of patients, and the presence of these factors negatively affects the prognosis. In addition, the decrease in skeletal muscle index in control examinations negatively affects the prognosis in both patient groups.

Key Words: Hepatocellular Cancer, Prognostic Factors, Colorectal Cancer, Sarcopenia, Myosteatosi.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER.....	xvi
RESİMLER.....	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Embriyolojisi	3
2.2. Karaciğerin Anatomisi	3
2.3. Karaciğerin Kanlanması ve Venöz Drenajı.....	6
2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı	7
2.4.1. Kronik Karaciğer Hastalığında Etiyoloji.....	8
2.4.2. Kronik Karaciğer Hastalığında Skorlama Modelleri.....	10
2.4.3. Kronik Karaciğer Hastalığının Tanısı	13
2.4.4. Kronik Karaciğer Hastalığının Tedavisi.....	16
2.5. Hepatoselüler Kanser Etiyopatogenezi	18
2.6. Hepatoselüler Kanser Tanısı	20
2.7. Hepatoselüler Kanserde Evrelendirme Sistemleri.....	23
2.8. Hepatoselüler Kanser Tedavisi.....	27
2.8.1. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE).....	27
2.8.2. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE)	29
2.9. Karaciğerin Sekonder Tümörleri	31
2.9.1. Metastatik Kolorektal Kanser	31
2.9.2. Metastatik Kolorektal Kanser Tedavisinde İntraarteriyel Tedavilerin (TARE/TAKE) Yeri	32
2.10. Hepatoselüler Kanser ve Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Tedavi Yanıtının Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	33
2.10.1. RECIST Kriterleri	33
2.10.2. mRECIST Kriterleri	36
2.11. Vücut Kompozisyon Değerleri.....	36
2.11.1. Sarkopeni	37

2.11.2. Miyosteatoz.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Grubu.....	40
3.2. İntraarteryal Tedavi.....	41
3.3. Vücut Kompozisyon Değerlerinin Ölçümü.....	41
3.3.1. Vücut Kompozisyon Değerlerinin Tanımları	42
3.4. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	43
3.5. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR.....	47
4.1. Hepatoselüler Kanser Hasta Grubunda Bulgular	47
4.1.1. Hastaların Tedavi Yanıt Bulguları ve Vücut Kompozisyon Parametreleri ile İlişkisi	54
4.1.2. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi	58
4.1.3. Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisi	59
4.1.4. Tedavi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi.....	64
4.1.5. Kontrol Görüntülemelerde Vücut Kompozisyon Değerlerindeki Değişim ile Sağkalım İlişkisi.....	66
4.1.6. Progresyonsuz ve Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi.....	69
4.1.7. “Propensity Score Matching” Yöntemi ile Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Yeniden Belirlenmesi	71
4.1.8. “Propensity Score Matching” sonrası Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisinin Yeniden Değerlendirilmesi	76
4.2. Metastatik Kolorektal Kanseri Olan Hasta Grubunda Bulgular	78
4.2.1. Hastaların Tedavi Yanıt Bulgularının Vücut Kompozisyon Parametreleri ile İlişkisi	83
4.2.2. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi	87
4.2.3. Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisi.....	88
4.2.4. Tedavi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi.....	93
4.2.5. Kontrol Görüntülemelerde Vücut Kompozisyon Değerlerindeki Değişim ile Sağkalım İlişkisi.....	95
4.2.6. Progresyonsuz ve Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi.....	98
4.2.7. “Propensity Score Matching” Yöntemi ile Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Yeniden Belirlenmesi	100

4.2.8. “Propensity Score Matching” sonrası Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisinin Yeniden Değerlendirilmesi	104
5. TARTIŞMA	106
5.1. Hepatoselüler Kanser Hasta Grubuna Yönelik Tartışma	106
5.2. Metastatik Kolorektal Kanser Grubuna Yönelik Tartışma	112
6. SONUÇLAR	116
7. KAYNAKÇA	117
8. EK	
Etik Kurul Onay Belgesi.....	125

KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	: Antidiüretik Hormon
AFP	: Alfa-Feto Protein
AK/GİS	: Akciğer Kanseri/Gastrointestinal Sistem
ALBI	: Albumin-Bilirubin
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMA	: Antimitokondriyal Antikor
AOK	: Alıcı Operatör Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic: ROC)
ASE	: Ağırlıklı Skor Eşleştirmesi (Propensity Score Matching: PSM)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKKK	: Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (Barcelona Clinic Liver Cancer: BCLC)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
CTP	: Child-Turcotte-Pugh
CYDA	: Ciltaltı Yağ Dokusu Alanı (Subcutaneous Adipose Tissue Area: SATA)
CYDİ	: Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi (Subcutaneous Adipose Tissue Index: SATI)
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DKOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG)
DM	: Diabetes Mellitus
GA	: Görüş Alanı (Field of View: FOV)
GAİS	: Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri (Picture Archiving and Communication Systems: PACS)
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tumor
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
HKKK	: Hong Kong Karaciğer Kanseri (Hong Kong Liver Cancer: HKLC)
HSK	: Hepatoselüler Kanser
HU	: Hounsfield Unit
Ig G	: İmmüoglobulin G
INR	: International Normalized Ratio
İKA	: İskelet Kası Alanı (Skeletal Muscle Area: SMA)
İKD	: İskelet Kası Dansitesi (Skeletal Muscle Density: SMD)
İKİ	: İskelet Kası İndeksi (Skeletal Muscle Index: SMI)
İİV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (Human-Immunodeficiency Virus: HIV)
iRECIST	: İmmunoterapi ilişkili RECIST
İSM-TAKE	: İlaç Salmımlı Mikroküreler-Transarteryal Kemoembolizasyon (Drug Eluting Microsphere-Transarterial Chemoembolization: DEM-TACE)
JEE	: Japonya Enregre Evrelemesi (Japan Integrated Staging: JIS)
KAEPS	: Karaciğer Arteryal Embolizasyon ve Prognoz Skoru (Hepatoma Arterial-embolisation Prognostic Score: HAP)
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Geçiş Regülatörü (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: CFTR)

KGRVS	: Karaciğer Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (Liver Imaging, Reporting and Data System: LI-RADS)
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KKİP	: Karaciğer Kanseri İtalya Programı (Cancer of the Liver Italian Programme: CLIP)
kPa	: kilo-Pascal
kVp	: pik kilovoltaj
mA	: miliamper
MA	: Makroagrege Albumin (Macroaggregated Albumin: MAA)
mKRK	: Metastatik Kolorektal Kanser
mRECIST	: Modifiye RECIST
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NLO	: Nötrofil-Lenfosit Oranı (Neutrophil to Lymphocyte Ratio: NLR)
PBS	: Primer Bilyer Siroz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKA	: Psoas Kası Alanı (Psoas Muscle Area: PMA)
PKİ	: Psoas Kas İndeksi (Psoas Muscle Index: PMI)
PS	: Performans Skoru
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PVA	: Polivinil Alkol
SBİP	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences: SPSS)
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SDKHM	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (Model for End Stage Liver Disease: MELD)
STYDK	: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: RECIST)
TAE	: Transarteryal Embolizasyon
TAKE	: Transarteryal Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteryal Radyoembolizasyon
TFEBT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography: SPECT)
TIPS	: Transarteryal İntrahepatik Portosistemik Şant
TPO	: Tiroid Peroksidaz
UİM	: Uluslararası İş Makineleri (International Business Machines: IBM)
US	: Ultrasonografi
USA	: United States of America
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYDA	: Viseral Yağ Dokusu Alanı (Visceral Fat Tissue Area: VFTA)
VYDİ	: Viseral Yağ Dokusu İndeksi (Visceral Adipose Tissue Index: VATI)
Y-90	: Yttrium-90

TABLolar

Tablo 1. Siroza yol açan yaygın ve nadir nedenler ve bazı kısa özellikleri.

Tablo 2. Child Pugh Turcotte (CPT) sınıflaması, INR: International Normalized Ratio.

Tablo 3. CPT sınıflamasına göre gruplara göre yaşam beklentisi ve perioperatif mortalite.

Tablo 4. MELD modeline göre karaciğer transplantasyonu bekleyen siroz hastalarında 3 aylık mortalite oranları.

Tablo 5. Sirozda görülebilen laboratuvar anormallikleri, nedenleri ve ilişkili durumlar.

Tablo 6. Hepatoselüler kanserin dünyada bölgelere göre en sık görülen nedenlerin sıklığı.

Tablo 7. Hepatoselüler Kanser risk faktörleri.

Tablo 8. HAP skora sisteminde risk faktörleri ve risk gruplarının kategorizasyonu.

Tablo 9. 2022 yılında güncellenen BCLC evreleme ve tedavi stratejisi algoritması.

Tablo 10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru skalası.

Tablo 11. RECIST 1.1 versiyonuna göre tedavi yanıtı değerlendirme ölçütleri ve özellikleri.

Tablo 12. Hedef lezyon, hedef olmayan lezyonlar ve yeni lezyon varlığı gibi durumlara göre genel yanıt değerlendirilmesi.

Tablo 13. mRECIST'e göre hedef ve hedef olmayan lezyon tanımları.

Tablo 14. Çeşitli çalışmalarda BT'de sarkopeni tanımı için önerilen İKİ sınır değerleri (KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanser, AK/GİS: Akciğer kanseri/ Gastrointestinal sistem, DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, HSK: Hepatoselüler kanser).

Tablo 15. Çalışmamızda sarkopeni ve miyosteatoz tanımları için kullanılan sınır değerler.

Tablo 16. Hepatoselüler kanser hastalarına ait demografik ve klinik özellikler, laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri.

Tablo 17. Bazal incelemede sarkopenik olan ve olmayan hastalara ait frekans, yaş ve cinsiyet verileri.

Tablo 18. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda klinik parametreler ve çeşitli evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.

Tablo 19. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda çeşitli laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 20. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 21. Hastaların 0-3. ayda elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 22. Hastaların 4-6. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 23. Hastaların 7-12. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 24. Hepatoselüler kanser hastalarında 0-3. aylardaki lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tablo 25. Hepatoselüler kanser hastalarında 0-3. aylardaki lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tablo 26. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 27. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 28. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.003$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 29. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 30. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 31. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre belirgin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$ ve $p=0.001$).

Tablo 32. Hepatoselüler kanser hastalarında bazal ve 0-6. aylar arasındaki kontrol incelemelerdeki iskelet kası indeksi ve dansitesindeki değişim.

Tablo 33. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi ve dansitelerindeki değişimin sağkalım ile ilişkisi.

Tablo 34. Hepatoselüler Kanser Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tablo 35. Hepatoselüler Kanser Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tablo 36. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplarda demografik, klinik özellikler ile vücut kompozisyon ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 37. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Tablo 38. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Tablo 39. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalara ait demografik, klinik özellikler, laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri.

Tablo 40. Bazal incelemede sarkopenik olan ve olmayan hastalara ait frekans, yaş ve cinsiyet verileri.

Tablo 41. Metastatik kolorektal kanseri olan hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplarda klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 42. Metastatik kolorektal kanseri olan hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 43. Hastaların 0-3. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 44. Hastaların 4-6. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 45. Hastaların 7-12. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tablo 46. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tablo 47. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tablo 48. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 49. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 50. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p = 0.036$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 51. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Tablo 52. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 53. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.016$).

Tablo 54. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda bazal 0-6. arasındaki kontrol incelemelerdeki iskelet kası indeksi ve dansitesindeki değişim.

Tablo 55. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksindeki negatif yönlü değişim progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak olumsuz etki yaparken ($p=0.028$ ve $p=0.016$), iskelet kası dansitesindeki hafif negatif yönlü değişimler sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etki yapmamıştır ($p=0.608$ ve $p=0.125$).

Tablo 56. Metastatik kolorektal kanseri olan Hastalarda Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tablo 57. Metastatik kolorektal kanseri olan Hastalarda Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tablo 58. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplarda demografik, klinik özellikler ile vücut kompozisyon ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması.

Tablo 59. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Tablo 60. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Karaciğerin anteriyordan görünümü, diyafragmatik yüz.

Şekil 2. Karaciğerin posteriyordan görünümü, viseral yüz.

Şekil 3. Karaciğerin Couinaud sınıflamasına göre segmentleri.

Şekil 4. Dünyada 2012 yılında milyon kişi başına siroz nedenli ölümler (Wikipedia sitesinden uyarlanmıştır, sayılar milyon nüfus başına prevalansı ifade etmektedir).

Şekil 5. Araştırmanın akış şeması.

Şekil 6. Hepatoselüler kanserli hastalarda cinsiyete göre sarkopeni ve miyosteatoz durumunu belirten hasta sayılarına göre oluşturulmuş pasta grafikleri.

Şekil 7. Tedavi yanıtı ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında sarkopenik hastalarda izlenen daha düşük lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.144, p=0.386).

Şekil 8. Tedavi yanıtı ile miyosteatoz ilişkisine bakıldığında miyosteatotik hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.967, p=0.816).

Şekil 9. Tedavi yanıtı ile viseral yağlanma ilişkisine bakıldığında viseral yağlanması olan hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.659, p=0.544).

Şekil 10. Tedavi yanıtı ile ciltaltı yağlanma ilişkisine bakıldığında ciltaltı yağlanması olan hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.832, p=0.208).

Şekil 11. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 12. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 13. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı (p=0.003, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 14. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 15. Hepatoselüler kanserli hastalarda sarkopeni/miyosteatoz durumuna göre mortalite yüzdeleri gösterilmiştir. Sarkopenik veya miyosteatotik hastaların mortalite oranlarının olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözleniyor.

Şekil 16. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Şekil 17. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.001$).

Şekil 18. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemesinde iskelet kası indeksi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Şekil 19. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemesinde iskelet kası dansitesi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p=0.140$) genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.043$).

Şekil 20. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemesinde iskelet kası indeksi ve dansitesindeki azalma izlenen grupta ölüm oranının daha fazla olduğu izleniyor.

Şekil 21. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki progresyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

Şekil 22. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası miyosteatotik olan ve olmayan gruplardaki progresyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

Şekil 23. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda cinsiyete göre sarkopeni ve miyosteatoz durumunu belirten hasta sayılarına göre oluşturulmuş pasta grafikleri.

Şekil 24. Sarkopenik hastalarda izlenen daha düşük lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.171$, $p=0.512$).

Şekil 25. Miyosteatotik hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.890$, $p=0.579$).

Şekil 26. Viseral yağlanması olan hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.644$, $p=0.460$).

Şekil 27. Ciltaltı yağlanması olan hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.506$, $p=0.195$).

Şekil 28. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 29. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 30. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.036$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 31. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Şekil 32. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopeni/miyosteatoz durumuna göre ölüm yüzdeleri gösterilmiştir. Sarkopenik hastaların ölüm oranlarının olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözleniyor.

Şekil 33. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruptaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Şekil 34. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruptaki genel sağkalım sürelerinin olan gruplara göre belirgin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.016$).

Şekil 35. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemeye iskelet kası indeksi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.028$ ve $p=0.016$).

Şekil 36. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemeye iskelet kası dansitesi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının minimal daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.608$ ve $p=0.125$).

Şekil 37. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemeye iskelet kası indeksinde azalma izlenen grupta ölüm oranının daha fazla iken iskelet kası dansitesinde azalma izlenen grupta ölüm oranı açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

Şekil 38. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki genel ve progresyonsuz sağkalım eğrisi.

Şekil 39. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası miyosteatotik olan ve olmayan gruplardaki progresyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

RESİMLER

Resim 1. 53 yaşında HBV pozitif erkek hastanın sağ lobun posteriyorunda büyük boyutlu, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen ve selüler olan (a, asterisk), erken ve belirgin arteryal kontrastlanan (b, beyaz okbaşıları), venöz ve geç fazlarda (c, e ve f) yıkanan, venöz fazda kapsüler kontrastlanması bulunan (c ve f, beyaz oklar), ADC haritasında hiperselüler izlenen (d, siyah okbaşıları) HSK ile uyumlu kitle izleniyor.

Resim 2. 60 yaşındaki kadın hastada metastatik sigmoid kolon kanseri, multipl karaciğer metastazları (a, beyaz okbaşıları) ile sigmoid kolonda duvar kalınlaşma (b, beyaz okbaşı) ve mezorektal fossada yuvarlak lenfadenopatiler (b, beyaz oklar) izleniyor.

Resim 3. 67 yaşındaki kadın hastada abdomen çevresindeki toplam kas hacminde azalma (sarkopeni) ve kas dansitesinde azalma (miyosteatoz) izleniyor.

Resim 4. 72 yaşındaki erkek hastada ciltaltı (a) ve viseral (b) yağ dokusunda artış izlenirken abdomen çevresi kas hacmi (c) ve kas dansitesi (c) normaldir.

Resim 5. Syngo.via programı üzerinden vücut kompozisyon ölçümünü yapmak üzere L3 vertebra seviyesindeki kesitin seçilmesi.

Resim 6. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki toplam iskelet kası alanı ve iskelet kası dansitesinin hesaplanması.

Resim 7. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki ciltaltı yağ dokusu alanının hesaplanması.

Resim 8. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki viseral yağ dokusu alanının hesaplanması.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) erişkinlerde en sık görülen primer karaciğer malignitesi olup dünyada kansere bağlı ölümlerin de önde gelen nedenlerinden biridir(1). Karaciğere metastaz ve hepatoselüler karsinom (HSK) başlıca malign karaciğer patolojilerini oluşturmaktadır. Hepatoselüler karsinom için erken dönemde yapılabilecek cerrahi rezeksiyon ya da nakil küratif tedavi seçenekleri arasında olsa da tümörün ileri evresi ve kadavra azlığı nedeniyle bu çoğu hastada mümkün olmamaktadır. Benzer şekilde kolorektal kanser gibi sekonder karaciğer tümörlerinde birçok hasta için cerrahi rezeksiyon sağkalımı artırsa da tümör yaygınlığı, ileri evre ve hastanın fiziksel performans durumunun cerrahi için elverişsiz olması gibi nedenlerden dolayı bu hastalar için sağkalımı artırabilecek alternatif tedavi seçeneklerinin arayışı kaçınılmazdır(1). Bu tür hastalar için transarteryal kemoembolizasyon (TAKE) veya transarteryal radyoembolizasyon (TARE) işlemi, girişimsel radyologların uyguladığı, birimizde de sıkça başvurulan, hastalarda majör sistemik yan etki oluşturmadan karaciğerdeki hastalığı kontrol altına almak için yapılan girişimsel onkolojik tedavi yöntemlerindedir(2). İntraarteryal tedavi alan hastalarda, hasta seçimi için hepatik fonksiyonel rezerv, tümör dağılımı-boyutu ve laboratuvar parametreleri gibi farklı parametreler kullanılmaktadır. Ayrıca bu hastalarda tedavi kararını belirlemek için görüntülemeye veya karaciğer fonksiyonuna dayanan tahmine dayalı birtakım algoritmalar kullanılmaktadır(3). Ancak bu parametrelerin hiçbiri klinik çalışmalarda prognostik faktör olarak güvenilir bir şekilde doğrulanmamakta, hastalara uygulanacak intraarteryal tedavinin belirlenmesi temelde hala klinisyenlerin günlük rutindeki kararına ve/veya multi disiplinler konsey kararlarına dayanmaktadır(4). Ek olarak aynı tümör tipine sahip hastalarda heterojen yanıtlar izlenebilmektedir. Bundan dolayı bu hastalarda tedavi öncesi prognozu öngörecekle ve en doğru tedavi stratejisini oluşturmaya katkı sağlayacak ek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Sarkopeni, “sakatlık, düşük yaşam kalitesi veya ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açabilen ilerleyici kas kütlesi ve kas gücü kaybı” olarak tanımlanmakta (5) ve HSK ve metastatik karaciğer hastalığında erken dönemde ortaya çıkabilmektedir(6). Günümüzde sarkopeni malnutrisyon göstergelerinden biri olarak kabul edilmekte olup, sarkopeni varlığı hastalardaki cerrahi veya intraarteryal tedavi sonuçlarını ve sağkalımı doğrudan etkilemektedir. Miyosteatoz ise yağ dokularının kas hücreleri arasında ve içindeki anormal dağılımlarını ifade etmektedir(7, 8) Biriken yağ, kas kalitesinin, fonksiyonunun ve fiziksel fitliğin azalmasına yol

açmaktadır. Bazal viseral yağ dokusunun fazla olması ise TAKE tedavisi alan ya da cerrahi tedavi edilen HSK hastalarında kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (9, 10).

Sarkopeni, miyosteatoz ve subkütan/viseral yağlanma bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak belirli bir kesit üzerinden değerlendirilmektedir (6, 10, 11) Belirlenen kesitte sırasıyla iskelet kası alanı, ortalama dansite değeri (Hounsfield Unit) ve subkütan/viseral yağ dokusu alanı kullanılarak ölçülmektedir. Son yıllarda artış gösteren çok sayıda çalışma sarkopeniyi HSK da dahil olmak üzere birçok kanser tipinde ve karaciğerin metastatik hastalığında cerrahi tedaviye kötü yanıtın ve prognozun negatif göstergesi olarak göstermektedir. Miyosteatoz ya da ciltaltı/viseral yağ doku artışı da prognostik önemine son yıllarda değinilen ancak literatürde yeterli çalışmanın bulunmadığı belirteçler olarak göze çarpmaktadır (9). Literatürdeki çalışmaların çoğu kemoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanan hasta gruplarında gerçekleştirilmiş olup intraarteryal tedavi alan HSK ya da metastatik kolorektal kanser hasta grubunda tanımlanan bu vücut kompozisyon değerlerinin prognoz ile ilişkisini araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır.

Biz bu çalışmada vasküler girişimsel radyoloji birimimizde intraarteryal tedavi uygulanan HSK ve kolorektal karaciğer metastazı olan hastaların vücut kompozisyon değerlerinin (iskelet kası indeksi, iskelet kası dansitesi, ciltaltı ve viseral yağ dokusu indeksleri) tedavi yanıtına ve sağkalıma olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğerinin gelişimi, embriyolojik sürecin 3. haftasında başlar. İlk aşamada yaklaşık 22-23. günde duodenumun ventralinde yer alan endodermal tabakanın kalınlaşması ile hepatik plaka (hepatic plate) oluşur. Hepatik plakadaki hücrelerin çoğalması ile yapı hepatik divertikulumla dönüşür. 4. haftada pankreas, safra kesesi ve bağırsaklar gibi sindirim sistemi ile ilişkili organların öncül tabakası olan endodermin ön bağırsak kesiminden orijinlenen hepatik divertikulumdan (hepatic bud), karaciğerden ince bağırsağa safra taşımının önemli bir rolünü üstlenen ortak safra kanalı olarak bilinen bir yapıyla bağlantılıdır. Bunu ilerleyen haftalarda vaskülarizasyon, lobülasyon ve safra sisteminin gelişimi takip eder (12).

2.2. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, sindirim sisteminin yardımcı bir organı ve karın boşluğundaki en büyük organdır. Aynı zamanda, ciltten sonra insan vücudundaki en belirgin bez ve ikinci en büyük organdır. Karaciğerin büyük bir bölümü kosta kafesi içinde görece korunaklı bir yerde konumlanır. Karında sağ üst kadranda (sağ hipokondriyak bölge) konumlanırken alt kenarı epigastrik bölgede ksifoid çıkıntının altına, sol ucu ise karın sol üst kadrana (sol hipokondriyak bölge) kadar uzanır. Ağırlığı yaklaşık olarak 1.2 - 1.6 kg arasında olup büyük ölçüde kosta ve kostal kıvrımlarla çevrelenir. Erişkinde normal kranyokaudal uzunluğu 10-12.5 cm arasında, transvers uzunluğu 20-23 cm arasında değişmektedir (13). Metabolizmada önemli bir rol oynamakta ve glikojen depolaması, kırmızı kan hücrelerinin parçalanması, plazma protein sentezi, hormon üretimi ve detoksifikasyon gibi birçok işlevi bulunmaktadır. Kendini yenileme yeteneğine sahip organdan birisidir.

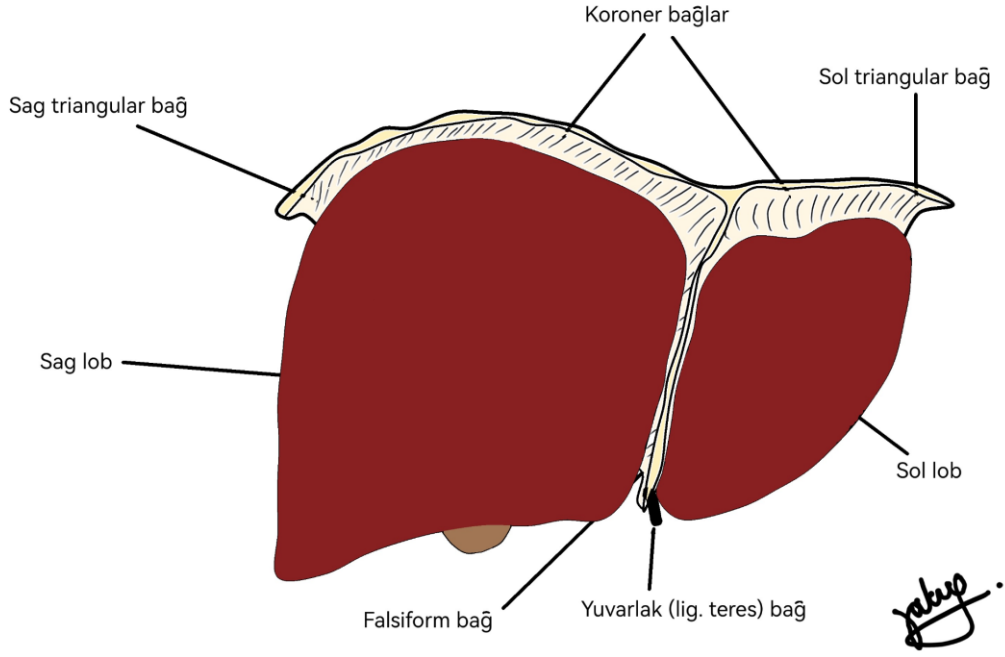
Karaciğerin parenkimal yüzeyi "Glisson kapsülü" olarak bilinen fibröz bir kapsülle çevrelenmiştir. Kapsülün dışında karaciğerin büyük bir kesimi viseral peritonla kaplıdır. Yalnızca diyaframa bitişik posterosuperior yüzeyi peritonla kaplı olmayıp ve çıplak alan yani "area nuda ya da bare area" olarak adlandırılır. Karaciğerden çıplak alanı çevreleyen diyaframa doğru uzanan peritoneal uzantılar ön ve arka koroner bağları oluşturur. Koroner bağlar karaciğerin sağ ve sol tarafında triangüler bağları oluştururlar (Şekil 1 ve 2). Falsiform bağ

anteriyorda bulunur ve sağ ve sol karaciğer loblarının klasik anlamda anatomik ayrımlanmasının sınırını oluşturur (14).

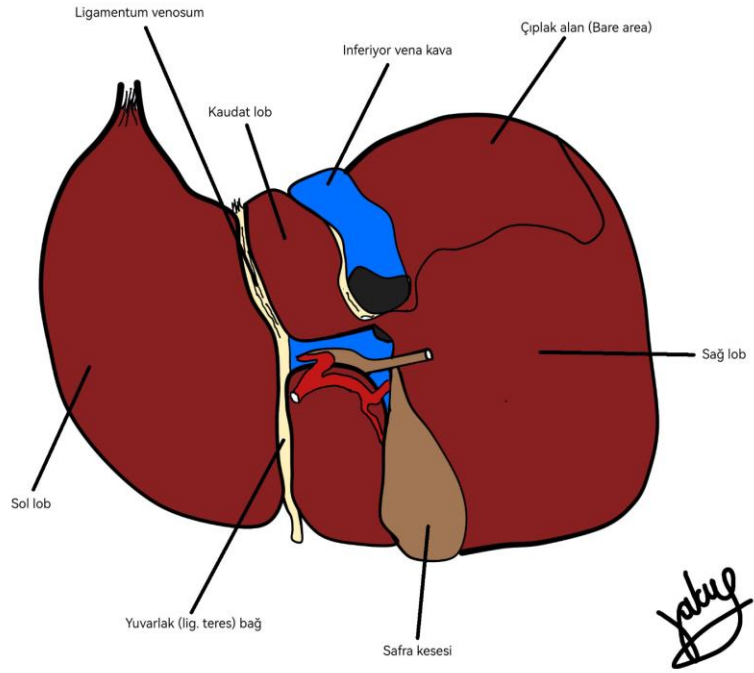
Karaciğerin yuvarlak bağı (round ligament) olarak da bilinen ve umbilical venin embriyolojik bir kalıntısı olan ligamentum teres, karaciğerin alt sınırı-falsiform bağ bileşkesinden başlar, arka yüzey boyunca porta hepatis'e doğru ilerleyerek sol portal vene bağlanır. Duktus venosusun kalıntısı olan ligamentum venosum ise ligamentum teresten porta hepatisin üst kısmına doğru devam eder. Karaciğerin çıplak alanı da içeren diyafragmatik yüz ve viseral organlarla ilişkili (ve üzerinde bunlara ait izler bulunan) viseral yüz olmak üzere iki yüzü vardır (Şekil 1 ve 2).

Geleneksel anlamda karaciğer sağ, sol, kaudat ve kuadrat loblar olmak üzere dört anatomik loba ayrılır (Şekil 1 ve 2). Ancak günümüzde bunun yerini, karaciğerde her birinin kendine ait ayrı segmental hepatik arter, portal ven dalı ve safra kanalı bulunan ve ayrı ayrı rezeke edilebilen sekiz fonksiyonel birim (ya da segment) içeren ve Couinaud sınıflandırması olarak bilinen model almıştır (15).

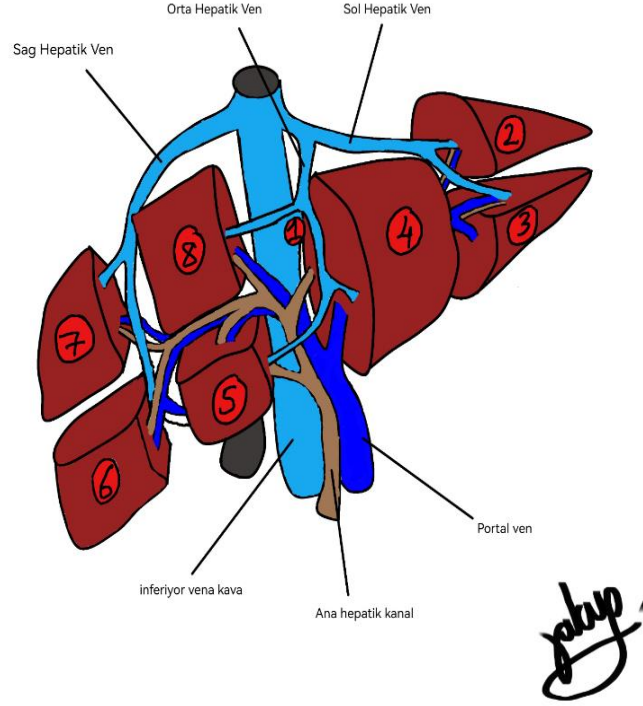
Bu modele göre orta hepatik ven düzlemi ("Cantle's line" olarak da bilinir) karaciğer sağ ve sol olmak üzere iki ayrı loba ayırır. Sağ hepatik ven sağ lobu anteryor (segment 5 ve 8) ve posteriyor (segment 6 ve 7); sol hepatik ven ise sol lobu medyal (segment 2 ve 3) ve lateral (segment 1 ve 4) segmentlere ayırır. Kaudat lob segment 1 olarak adlandırılır. Portal ven dalları ise karaciğer loblarını üst ve alt olarak yani segment 4'ü 4a ve 4b olarak, segment 5 ve 8'i, segment 6 ve 7'i ve segment 2 ve 3'ü ise kendi arasında ayırır (Şekil 3).



Şekil 1. Karaciğerin anteriyordan görünümü, diyafragmatik yüz.



Şekil 2. Karaciğerin inferiyordan görünümü, viseral yüz.



Şekil 3. Karaciğerin Couinaud sınıflamasına göre segmentleri.

2.3. Karaciğerin Kanlanması ve Venöz Drenajı

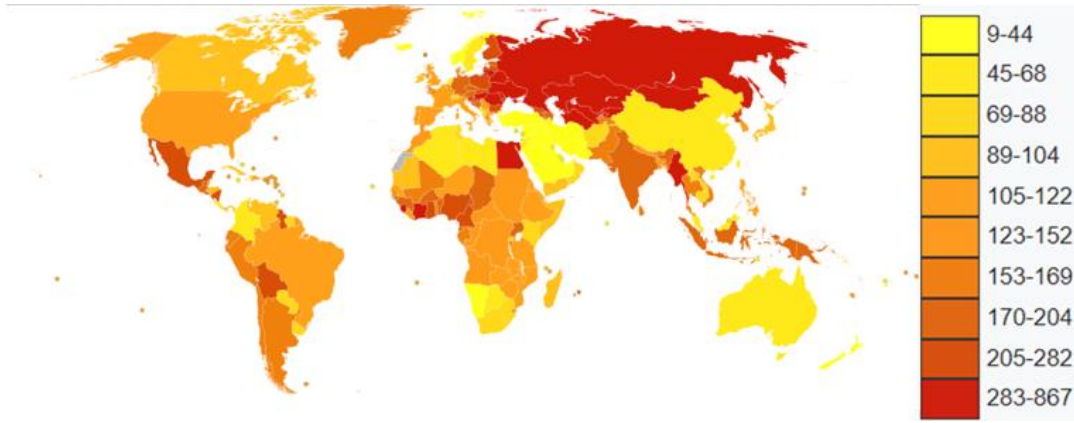
Karaciğer ikili kanlanan organlardan biri olup kanlanması hem çölyak arterin bir dalı olan ana hepatik arter, hem de portal ven yoluyla sağlanır. Hepatik arter karaciğerin parankimal kan ihtiyacının yaklaşık %20'sini karşılarken, portal ven %80'ini karşılamaktadır. Biliyer sistemin beslenmesi arteryal sistemden olmaktadır. Karaciğerin oksijen ihtiyacı her iki vasküler sistemce eşit oranda (yaklaşık %50) karşılanır. Karaciğer parankimi büyük ölçüde portal venden beslenirken, karaciğer tümörlerinin beslenmesi önemli ölçüde arteryaldir. Bu da ilerde detaylıca bahsedilecek lokorejyonel tedavi temelini oluşturmaktadır.

Ayrıca karaciğerde portal ven ve hepatik arteryal girişe ek olarak 3. giriş (3. inflow) olarak adlandırılan, fokal yağlanma/yağlanmadan korunmuş alan ya da postkontrast incelemede fokal aşırı kontrastlanma gibi parankimal psödolezyonlara yol açan ve bu açıdan tanınması tanısal anlamda kritik olan çeşitli venöz anatomik varyasyonlar da bulunabilmektedir. Bunları aberan sağ gastrik ven, aberan sol gastrik ven, epigastrik ve paraumbilikal venler (Sappey ve Burow venleri) ve kolesistik ven oluşturur (16, 17, 18).

Karaciğerin venöz drenajı kapakçık içermeyen ve inferiyor vena kavaya drene olan hepatik venlerle olmaktadır. Sağ, orta ve sol hepatik ven olmak üzere karaciğeri fonksiyonel segmentlere ayıran toplam 3 adet hepatik ven bulunur. Kaudat lobun genellikle kendine ait bir veni mevcuttur. Bazı olgularda da herhangi bir segmenti/leri drene eden aksesuar hepatik ven (aksesuar sağ inferiyor hepatik ven gibi) bulunabilmektedir.

2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı

"Siroz" terimi, 1819 yılında hastalıklı bir karaciğerin sarımsı rengini tanımlayan Yunanca "kirros" kelimesinden türetilmiştir (19). Dünya çapında sirozun kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, 2015 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,8 milyon insanı etkilemiş olduğu öngörülmekte ve bunların 1,3 milyonu ölümlle sonuçlanmış olup toplum genelinde önemli bir morbidite/mortalite nedenidir. 2012 yılında dünya genelinde ülkelere göre siroz nedenli ölüm oranlarının dağılımı Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4. Dünyada 2012 yılında milyon kişi başına siroz nedenli ölümler (Wikipedia sitesinden uyarlanmıştır, sayılar milyon nüfus başına prevalansı ifade etmektedir).

Siroz ya da bilinen diğer ismiyle son dönem karaciğer hastalığı, hepatoselüler nekroza da neden olan parankimal fibrotik sürecin eşlik ettiği birçok kronik karaciğer hastalığının son ortak noktasıdır. Kronik karaciğer hasarına yanıt olarak fibröz bantlarla çevrelenmiş rejeneratif nodüllerin histolojik gelişimi portal hipertansiyon ve son dönem karaciğer hastalığına yol açar (20). Siroz tanısı ultrason, BT ve MR ile konulabilir ve bu görüntüleme yöntemleri aynı zamanda portal hipertansiyon veya hepatoselüler karsinom gibi sirozun olası

komplasyonlarını değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Batı toplumlarında etyolojide alkolizm öne çıkarken ülkemizde ve asya toplumlarında viral hepatitler önemli bir nedeni oluşturmaktadır (21).

Karaciğerin tanımlanan çeşitli nedenlerde hasar görmesi, karaciğer dokusunun onarılmasına ve ardından skar dokusunun oluşmasına yol açar. Zamanla, skar dokusu normal dokunun yerini alabilir ve bu da karaciğer fonksiyonunun bozulmasına da neden olan siroz gelişimize zemin hazırlar (22). Erken dönemde semptomları yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı/kusma gibi non-spesifik olduğundan hastalık yıllar içerisinde ilerleyebilir ve tanı siroz aşamasında kaşıntı, sarılık, asit, kolay morarma, spider anjiyom gelişimi gibi semptom ve bulgular ortaya çıkınca konabilir.

2.4.1. Kronik Karaciğer Hastalığında Etiyoloji

Siroza yol açan nedenler genellikle bölgeler arasında farklılık göstermekte ve genel olarak alkolizm, viral hepatitler ve intravenöz ilaç kullanımını en önde gelen nedenleri oluşturmaktadır. Ölümlerin büyük bir çoğunluğu alkol ya da hepatit B/C virus enfeksiyonu nedeniyle olmaktadır. Alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit C, batı toplumlarındaki en yaygın nedenler iken; hepatit B, asya'nın çoğu bölgesinde ve sub-sahra afrika'da hakimdir (21). 1989 yılında hepatit C virüsünün tanımlanması ve obez/diyabetik kişilerde non-alkolik steatohepatitin (NASH) tanımlanmasından sonra kriptojenik siroz tanısı oldukça azalmıştır. Son yıllarda ön plana çıkan NASH, metabolik sendrom ile yakından ilişkili olup siroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Sirozun etiyojisini bilmek, komplasyonların tahmin edebilmesi, prognozunu belirlemesi ve tedavi kararlarının doğru yönlendirebilmesi açısından oldukça önemlidir. Aynı zamanda, örneğin alkolik siroz veya kronik viral hepatit hastalarının aile üyelerine önleyici tedbirlerin alınmasına ve hemokromatoz veya Wilson hastalığı gibi genetik hastalıkları olan hastaların akrabaları için (genetik) testlerin yapılabilmesine de olanak tanır (23, 24). Siroza yol açabilen nedenler Tablo 1'de ayrıntılı olarak sıralanmıştır.

<i>Yaygın nedenler</i>	Özellik
Alkol	Dünyadaki vakaların büyük bir çoğunluğu (%60-70) alkol ile ilişkilidir. Batı toplumlarında en önemli etkidir.
HCV	Batı toplumları ve Japonya’da en önemli viral etkidir. Karaciğerde kronik inflamasyona tetikleyerek siroza neden olur.
HBV	Ülkemizde siroz gelişiminde en önemli etkidir. HCV gibi kronik hepatit yapar. HDV ile koenfeksiyon siroz sürecini hızlandırır.
NASH	Karaciğerde depolanan aşırı yağ fibrotik süreci başlatır. Metabolik sendrom ile yakından ilişkili olup tüm vakaların yaklaşık %10-15’inden sorumludur.
<i>Nadir nedenler</i>	
Primer Bilyer Kolanjit	Safra kanallarının otoimmün süreç ile hasarlanması sonucu gelişir. Hepatomegali ve ALP yüksekliği sık izlenir. Hastalar genellikle AMA pozitifdir.
Primer Sklerozan Kolanjit	Safra kanallarını ilgilendiren diğer hastalık olup inflamatuvar bağırsak hastalıkları (özellikle Crohn hastalığı) ile yakından ilişkilidir.
Otoimmün Hepatit	Karaciğerin lenfositlerce otoimmün harabiyeti sonucu gelişir. İnflamasyon skar oluşumunu tetikleyip siroza ilerler. Serum gama-globülin artışı izlenir.
Hemokromatozis	Deri pigmentasyonu, tip 2 diyabet, psödogut ve kardiyomiopati ile giden herediter bir hastalıktır. Organlarda anormal demir birikimi izlenir.
Wilson hastalığı	Serumda seruloplazmin düşüklüğü ile karaciğer ve çeşitli organlarda bakır birikimi izlenir. İlk bulguları genellikle sinir sistemini ilgilendirmektedir.
Alfa-1 antitripsin eksikliği	Serumda düşük düzey alfa-1 antitripsin ile giden hastalıkta kronik karaciğer hastalığının yanında akciğerlerde amfizem de izlenebilmektedir.

Kronik sağ kalp yetmezliği	Uzun süreli sağ kalp yetmezliği konjestif hepatopati yaparak karaciğerde inflamatuvar süreci başlatır ve sonuçta siroz gelişebilmektedir.
Budd-Chiari Sendromu	Hepatik venöz obstrüksiyon sonucu uzun dönemde siroz ve hepatoselüler kanser gelişimine neden olabilmektedir.
Tip-4 Glikojen Depo hastalığı	Diğer ismi “Andersen hastalığı” olan bu durumun özellikle progresif hepatik varyantında erken çocukluk döneminde siroz gelişimi kaçınılmazdır.
Galaktozemi	Karaciğer hasarının yanında renal hasar, katarakt, mental-motor gelişme geriliği ve prematür over yetmezliği yapabilmektedir.
Kistik Fibrozis	CFTR isimli transmembran bir proteini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişen bu hastalıkta karaciğerin yanında birçok organ etkilenmektedir.
İlaç/toksinler	Asetaminofen, metotraksat, amiodaron gibi ilaçlar parankimal hasar sonucu siroza yol açabilmektedir.

Tablo 1. Siroza yol açan yaygın ve nadir nedenler ve bazı kısa özellikleri.

2.4.2. Kronik Karaciğer Hastalığında Skorumodelleri

Karaciğer sirozunun 1 yıllık mortalitesi, komplikasyonlara göre %1 ile %57 arasında değişmektedir (25). Bu yüzden yüksek riskli hastaları belirlemek için prognostik modellerin kullanılması gereklidir. Child-Pugh skorumodelleri ilk olarak Child ve Turcotte tarafından varis kanaması nedeniyle portosistemik şant ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat riskini tahmin etmek için kullanılmıştır. Child-Pugh skorumodellerinin birincil versiyonu asit, hepatik ensefalopati, beslenme durumu, total bilirubin ve albümini içermektedir. Pugh ve ark. (26) Child-Pugh sınıflandırmasına protrombin zamanını (veya INR) ekleyip beslenme durumunu çıkararak değiştirmiştir (Tablo 2). Child-Pugh skoru, klinik çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmakta olup skorumodellerinin toplam puana göre A’dan C’ye doğru gidişı prognozu kötüleştirip perioperatif mortalite riskini artırmaktadır (Tablo 3).

MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorumodelleri ise başlangıçta transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) geçiren hastaların prognozunu tahmin etmek için

oluşturulmuştur (27). MELD modelinin ilk versiyonu karaciğer sirozunun etiyojisini de içermekte iken günümüzde bu değişken kalırılmış olup modelin güncel versiyonu total bilirubin, kreatinin ve INR'i içermektedir. Bu model günümüzde karaciğer nakil adaylarının önceliğini belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (28). Modele göre hastaların aldığı toplam skor logaritma tabanlı bir formülle şu şekilde hesaplanmaktadır:

MELD Skoru: $9,57 \times \log(\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log(\text{toplam bilirubin}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$.
(Haftada en az iki kez diyaliz ihtiyacı olan hastaların kreatinin değeri 4 alınmalıdır. Ayrıca total bilirubin 1'den düşük çıkması durumunda logaritma değerinin negatif çıkmaması adına bilirubin değeri o hasta için 1 atanır.)

Her iki model de sirotik hastaların prognozunu tahmin etmede kullanılabilirken modellerin, asit ve ensefalopatinin subjektif bulguları içermesi ya da INR'nin karaciğer fonksiyonlarını objektif ölçüde yansıtmayı ve ölçümünde laboratuvarlar arasında değişkenliğin fazla olması gibi birtakım dezavantajlı yönleri de vardır (29). MELD modeline göre hastaların aldığı puan arttıkça mortalite oranları artmakta olup Wiesner ve ark.'ın yaptığı ve toplam 3437 transplantasyon için bekleyen kronik karaciğer hastasının dahil olduğu bir çalışmada MELD skorunun 40'ı aştığı vakalarda 3 aylık mortalitenin %70'lerin üzerine çıktığı görülmüştür (30) (Tablo 4).

Bunlara ek olarak 2017 yılında geliştirilen ve kronik karaciğer hastalarında hastalık ciddiyetini ölçmeyi hedefleyen "MELD-Plus" adında yeni bir model daha geliştirilmiştir. MELD modelindeki değişkenlere ek olarak sodyum, albumin, toplam kolesterol, lökosit sayısı, yaş ve hastanede kalma süresi gibi değişkenlerin de dahil olduğu bu yeni modelde bu hastaların siroz ilişkili hastaneye yatışlarda taburculuk sonrası 90 günlük mortalitenin tahmini amaçlanmaktadır (31).

Puan	1	2	3
Ensefalopati	yok	İyi kontrollü	Kötü kontrollü
Assit	yok	İyi kontrollü	Kötü kontrollü
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	< 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.2	> 2.2

Tablo 2. Child Pugh Turcotte (CPT) sınıflaması, INR: International Normalized Ratio.

	CPT A: 5-6 Puan	CPT B: 7-9 Puan	CPT C: 10-15 Puan
Yaşam Beklentisi (yıl)	15-20	4-14	1-3
Perioperatif Mortalite (abdominal cerrahi) (%)	10	30	80

Tablo 3. CPT sınıflamasına göre gruplara göre yaşam beklentisi ve perioperatif mortalite (20)).

MELD Skoru	Mortalite
40<	71.3%
30-39	52.6%
20-29	19.6%
10-19	6.0%
9>	1.9%

Tablo 4. MELD modeline göre karaciğer transplantasyonu bekleyen siroz hastalarında 3 aylık mortalite oranları.

2.4.3. Kronik Karaciğer Hastalığının Tanısı

Siroz, karaciğer hastalığının komplikasyonları ortaya çıkana kadar genellikle asemptomatik olup gizli bir şekilde ilerler. Hatta birçok hasta hiçbir belirti göstermeden ölüm sonrası otopsi sırasında siroz tesadüfen tespit edilir. Asemptomatik siroza genellikle karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik gözlenmesi veya radyolojik bulguların kronik karaciğer hastalığını düşündürmesi sonucunda tanı konulur ve kesin tanı için karaciğer biyopsisi gerekebilir. Tüm bunların yanında ilerlemiş sirozu olan hastaların tanısının ilk klinik prezentasyonda (genellikle sirozun komplikasyonu olmaktadır) konması hala yaygın olup bunlar varis kanaması, assit oluşumu, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatoselüler kanser gibi ciddi komplikasyonlarla karakterizedir.

Siroz tanısı klinik ya da laboratuvar açıdan şüpheli olgularda radyolojik yöntemlerle de konabilmekte ve parankimal fibrozisin derecelendirmesi non-invazif olarak biyopsiye gerek kalmadan çeşitli elastografi yöntemleri ile yapılabilmektedir. Genellikle ilerlemiş olgularda kaudat lob ve sol lob lateral segmentte (segment 2 ve 3) hipertrofi, sağ lob posteriyor segmentte atrofi (segment 6 ve 7), hepatik fissürlerde ve hilusta genişleme izlenmektedir. Bu değişikliklerin olasılıkla segmentler arasındaki akım değişiklikleri sonucu olduğu düşünülmektedir.

Ultrasonografi (US) sirotik parankimi değerlendirmek için ucuz ve kolay radyolojik yöntemdir. Sirozun sonografik bulguları arasında; karaciğer konturlarında lobulasyon/yüzey nodülaritesi, parenkim ekopaternalinde kabalaşma, parankimal ekojenite artışı, segmental hipertrofi/atrofi, portal hipertansiyonu telkin eden portal akım değişiklikleri, splenomegali ve assit yer almaktadır (32). Ayrıca sonoelastografi ile de parankimal sertlik derecesi değerlendirilmektedir. 7 kPa < değerler ileri fibrozisi, 12.5-15 kPa arası değerler sirozu düşündürmektedir (33).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) sirozun erken dönem bulgularını göstermede yeterince duyarlı değildir. Ultrasonografiye benzer biçimde kontur lobulasyonu/yüzey nodülaritesi, segmental hipertrofi/atrofi, portal hipertansiyon bulguları, splenomegali ve assitin yanısıra parankimal heterojenite, rejeneratif/siderotik nodüller ve ileri olgularda üst abdominal lenfadenopatileri gösterebilmektedir (34).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise US ve BT'de tanımlanan morfolojik değişikliklerin yanısıra siderotik/rejeneratif/displastik nodül ayrımı yapılabilmekte ve sirozun çok önemli bir komplikasyonu olan hepatoselüler kanserin tanısı yüksek doğrulukla konabilmektedir. Yüksek evreli displastik nodül veya HSK'in düşük evreli displastik nodül veya rejeneratif nodülden en önemli farkları yüksek evreli olan nodüllerin erken arteryal kontrastlanma ve venöz/geç evrede yıkanma göstermesi, geç evrede kapsüler kontrastlanma göstermesi ve T2 ağırlıklı görüntüleme hiperintens izlenmesi sayılabilir. Tüm bunların yanında MRG elastografi teknikleri ile karaciğerdeki fibrotik sürecin derecesi yüksek doğrulukla non-invazif olarak verilebilmektedir (35).

Sirozda görülen laboratuvar bulguları non-spesifik olmakla birlikte hastalığın en önemli belirleyicileri trombositopeni, fizik muayenede spider anjiyom izlenmesi, AST/ALT oranının 1'den yüksek oluşu (özellikle alkolik etyolojide) ve INR nin yüksekliğidir (36). Sirozda görülen laboratuvar anormallikleri nedenleri ile birlikte Tablo 5'te ayrıntılı bir biçimde özetlenmiştir (20).

Laboratuvar Testi	Açıklama	Nedeni
AST ve ALT	N/↑	Hasarlanmış hepatositlerden salınım; AST/ALT oranı genellikle 1↑, (özellikle alkolik sirozda)
ALP	3x↑, (PBS ve PSK dışında)	Kolestaz
GGT	Karaciğer için ALP'den daha spesifik, Alkolik sirozda ↑	Kolestaz
Bilirubin	GGT ve ALP'den daha sonra ↑, mortalitenin önemli bir prediktörü	Kolestaz, hepatosit ve böbreklerdeki atılım fonksiyonu↓(sistemik inflamasyon ile tetiklenir)
Albumin	İleri sirozda ↓	Hepatik üretim↓
Protrombin zamanı	İleri sirozda ↓	Faktör V/VII in hepatik üretim↓ (Trombin üretimi korunur)
İmmunglobulinler	↑ (özellikle IgG)	Portal ven kanındaki antijenlerin şant ile lenfoid dokulara taşınımı ve plazma hücrelerinin uyarılması
Sodyum İmbalansı	Na↓	ADH nin artmış aktivitesi sonucu serbest suyun renal atılımının ↓ (Vazopressin 2 reseptör etkisi)
Anemi	Makro-, normo- ya da mikrositik anemi	Folat eksikliği, hipersplenizm, alkolün direkt toksik etkisi, varislerden gastrointestinal kan kaybı

Trombosit/Lökosit	Trombosit↓ Lökosit↓	Hipersplenizm, ↓hepatik TPO üretimi
--------------------------	---------------------	-------------------------------------

Tablo 5. Sirozda görülebilen laboratuvar anormallikleri, nedenleri ve ilişkili durumlar.

Fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik yöntemlerde siroz tanısı konulup derecelendirmesi yapılabilmekle birlikte bazı arada kalınan olgularda biyopsi yapılabilmektedir. Biyopsi ve histopatolojik inceleme siroz tanısında altın standart olmasına rağmen bu hastaların altta yatan karaciğer hastalığı olması nedeni biyopsi sonucunda gelişebilecek komplikasyonlara yatkın olmaları nedeniyle sadece şüpheli olgularda veya spesifik tanı konulup hastanın tedaviden fayda sağlayacağı düşünülen hastalarda (PSK gibi) yapılmaktadır. Histopatolojik incelemede rejeneratif nodüllerin varlığı, nodüller arası bağ doku depolanması ve fibrozis varlığı gibi non-spesifik bulgularında yanısıra HBV’de hepatik parenkimin lenfositlerce infiltrasyonu, konjestif hepatopate hepatik venleri çevreleyen dokuda eritrosit akümülyasyonu ve ileri derecede fibrozis, primer bilyer kolanjitte safra kanallarının çevresinde granülomla birlikte olan fibrozis ve safra göllenmesi ve alkolik sirozda hepatik parankimin nötrofillerce infiltrasyonu gibi etyolojiye spesifik birtakım bulgular da ortaya çıkabilmektedir.

2.4.4. Kronik Karaciğer Hastalığının Tedavisi

Sirozda tedavi altta yatan etiyolojiye ve komplikasyonların varlığına bağlıdır. Son yıllarda bazı yazarlar tarafından (37, 38, 39, 40) sirotik süreçteki karaciğerde gelişen fibrozisin tedavisi/geriye dönebilirliği belirtilse de genel olarak sirozdan kaynaklanan karaciğer hasarı geri döndürülemez, ancak tedavi ilerlemeyi durdurabilir/geciktirebilir ve komplikasyonları azaltabilir. Siroz enerji tüketen bir süreç olduğundan bu hastalara sağlıklı bir diyet programı önerilmektedir. Önerilen diyet, yüksek proteinli, yüksek lifli diyetin yanı sıra dallı zincirli amino asitlerden zengin olmalıdır (41). Gelişebilecek enfeksiyonlar için antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır. Laktuloz gibi laksatifler kabızlık riskini azaltmak amaçlı kullanılabilir. Karvedilol (non-selektif alfa ve beta reseptör blokörü), siroz ve portal hipertansiyonu olan kişiler için önerilmekte ve prognozu iyileştirmektedir (42).

Altta yatan etken ne olursa olsun bu hastalarda karaciğer hasarının ilerlememesi adına alkol ve hepatotoksik diğere maddeler kısıtlanır. Viral etyolojinin önlenmesi adına bireylere HBV aşısının teşvik edilmesi hem kişisel anlamda hem de halk sağlığının gelişmesi noktasında özellikle ülkemiz ve asya toplumlarında çok önemli bir noktadır. Ayrıca HBV veya HCV pozitif kişilerde antiviral tedavi seçenekleri ile hastalığın kontrol altında tutulması, HSK gelişimi gibi olası komplikasyonlar açısından yakın klinik ve radyolojik takip oldukça önemli bir husustur. Benzer biçimde özellikle etyolojide NASH olan hastalarda metabolik sendrom bileşenlerine yönelik tedavi, kilo ve diyabetin kontrolü en azından hastalığın ilerlemesini bir miktar engelleyecektir.

Sirozun başlıca komplikasyonları assit, spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, portal hipertansiyon, varis kanaması ve hepatorenal sendromu içermektedir. Assite yönelik tedavi sodyum kısıtlaması, diüretikler (spironolakton ve furosemid gibi), alkolden uzak durma, sıvı kısıtlaması ve albumin replasmanını içerebilir. Nakil gerektirebilecek refrakter assiti olan hastalarda TIPS(Transjuguler intrahepatik portosistemik şant) düşünülmeli, parasentez, transplantasyon veya TIPS için uygun olmayan refrakter assitli hastalarda peritoneovenöz şant düşünülmelidir (43).

Assit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısı 250/mm³ hücre veya daha fazla olan hastalar, antibiyotik (sefotaksim gibi) ve albumin replasmanı ile spontan bakteriyel peritonite (SBP) karşı ampirik profilaksi almalıdır. Hasta eğer SBP atağını atlattıysa, norfloksasin veya trimetoprim/sülfametoksazol (baktrim) ile uzun süreli profilaksi almalıdır (43).

Hepatik ensefalopatinin tedavisi, laktuloz ile zihinsel durum seviyelerinin iyileştirilmesine yönelik olup protein kısıtlaması artık önerilmemektedir. Sirozlu ve gastrointestinal kanama bulgusu olan hastalara varislerin değerlendirilmesi için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Endoskopik ligasyon standart tedavi olup vazokonstriktörlerle (örn. oktreotid) skleroterapi de yapılabilmektedir. Varis tespit edildikten sonra sirozlu hastalarda propranolol ile profilaksi önerilir (44). Akut varis kanaması durumunda vazokonstriktör ilaç tedavisi, skleroterapi, band ligasyonu, TIPS veya cerrahi şant yapılabilmektedir (45).

TIPS, portal hipertansiyonu azaltmada ve hepatorenal sendrom semptomlarını iyileştirmede etkili olup dirençli varis kanaması olan hastalarda gastrointestinal kanamayı azaltabilir. Sirozun

tedavisine yönelik tıbbi tedavi başarısız olduğunda karaciğer nakli düşünülmelidir. Transplant alıcılarında hayatta kalma oranları, immünsüpresif tedavilerdeki ilerlemeler ve MELD ile Child-Turcotte-Pugh skorlama sistemleri kullanılarak uygun risk sınıflandırması sonucunda yapılabilmektedir.

Komplikasyonların kontrol altına alınamaması veya karaciğerin işlevini yeterince yerine getirememesi durumunda karaciğer nakli gerekli düşünülmelidir. Doğru hasta tercihi ile yapılmış nakil, hastaların prognozunu iyileştirmekte ve hayatta kalmayı artırmaktadır. Karaciğer transplantasyonunun kesin kontraendikasyonları arasında çoklu organ yetmezliği, ekstrahepatik veya ekstrabilyer malignite veya ciddi enfeksiyon, ilerlemiş kalp veya akciğer hastalığı, HIV(insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonu ve aktif alkol veya yasa dışı madde bağımlılığı yer almaktadır. Rölatif kontraendikasyonlar arasında böbrek yetmezliği, 5 cm'den büyük primer hepatobiliyer malignite, hemokromatozis, spontan bakteriyel peritonit, 65 yaş üstü hasta, zayıf sosyal destek ve immünsüpresyon protokolüne uyum sağlanamaması gibi nedenler yer almaktadır (46).

2.5. Hepatoselüler Kanser Etyopatogenezi

Hepatoselüler karsinom, erişkinlerde en sık görülen primer karaciğer kanseri olup sirozu olan hastalarda en sık görülen ölüm nedenidir (47). HSK dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en önde gelen üçüncü nedeni olup 5-yıllık sağkalımı %18 civarındadır (48). İnsidansı 60-70 yaş arasında pik yapar ve daha sıklıkla erkeklerde görülür (49). HBV sıklığı yüksek olduğu için asya toplumlarında prevalansı yüksek olup vakaların çoğunluğunu oluştururlar. Batı toplumlarında viral etyoloji yerine alkol ön plandadır. Hepatoselüler kanserin risk faktörleri ve dünyada bölgelere göre dağılım oranları Tablo 6 ve 7'de detaylı bir biçimde yer almaktadır (50). Fibrolamellar Karsinom ise HSK'dan farklı bir varyant olup genellikle siroz ile ilişkisizdir ve risk faktörleri-demografik özellikleri tamamen farklıdır.

Hepatoselüler Kanser Risk Faktörleri				
	HCV	HBV	Alkol	Diğer
Avrupa	%60-70	%10-15	%20	%10
Kuzey Amerika	%50-60	%20	%20	%10<
Asya ve Afrika	%20	%70	%10	%10>

Tablo 6. Hepatoselüler kanserin dünyada bölgelere göre en sık görülen nedenlerin sıklığı (47).

Hepatoselüler Kanser Risk Faktörleri
Kronik Viral hepatitler (HBV, HCV)
Alkol
Bilyer Kolanjitler, Konjenital Bilyer Atrezi
Toksinler (Aflatoksinler, Piroлизidin Alkaloidleri)
Metabolik nedenler (NASH, Tip 2 DM, Obezite)
Konjenital nedenler (Hemakromatozis, Wilson Hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği, Tip 1 Glikojen Depo Hastalığı, Tip 1 Tirozinemi,
Adenom (özellikle beta-katenin mutasyonlu alt tip)

Tablo 7. Hepatoselüler Kanser risk faktörleri.

Hepatoselüler karsinomların orijininin, neden ile ilişkisiz tekrarlanan nekroz ve rejenerasyon döngüleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğer parankiminde süregelen inflamasyon bu nekroz/rejenerasyon döngülerini başlatır. Bu değişiklikler yıllar içerisinde siroz ve/veya HKS'in zeminini hazırlar. Ek olarak, HBV ve HCV genomları, hücreleri mutasyona yatkın hale getiren veya büyüme kontrolünü bozabilecek genetik materyal içerir. Böylece bu viral ajanlarla enfeksiyon hastayı hepatoselüler karsinoma daha da yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle sirotik hastalarda sık aralıklarla klinik ve radyolojik takip yapılarak HSK nin erken dönemde tesbiti amaçlanır (51). Uluslararası kılavuzlarda yüksek riskli hastalar için alfa-fetoprotein (AFP) bakılarak/bakılmaksızın 6 ay aralıklarda abdomen ultrasonografisi önerilmektedir (52, 53). Hastaların çoğunda artan alfa-fetoprotein (AFP) tanıda oldukça yarar sağlamaktadır.

2.6. Hepatoselüler Kanser Tanısı

Hepatoselüler karsinomun tanısı radyolojik görüntüleme yöntemleri ile çoğu durumda biyopsiye gerek duyulmaksızın kolaylıkla konulabilmektedir. Tanı için sıklıkla arteryal, venöz ve geç fazlarda elde edilmiş (trifazik protokollü) BT ya da MRG kullanılmaktadır.

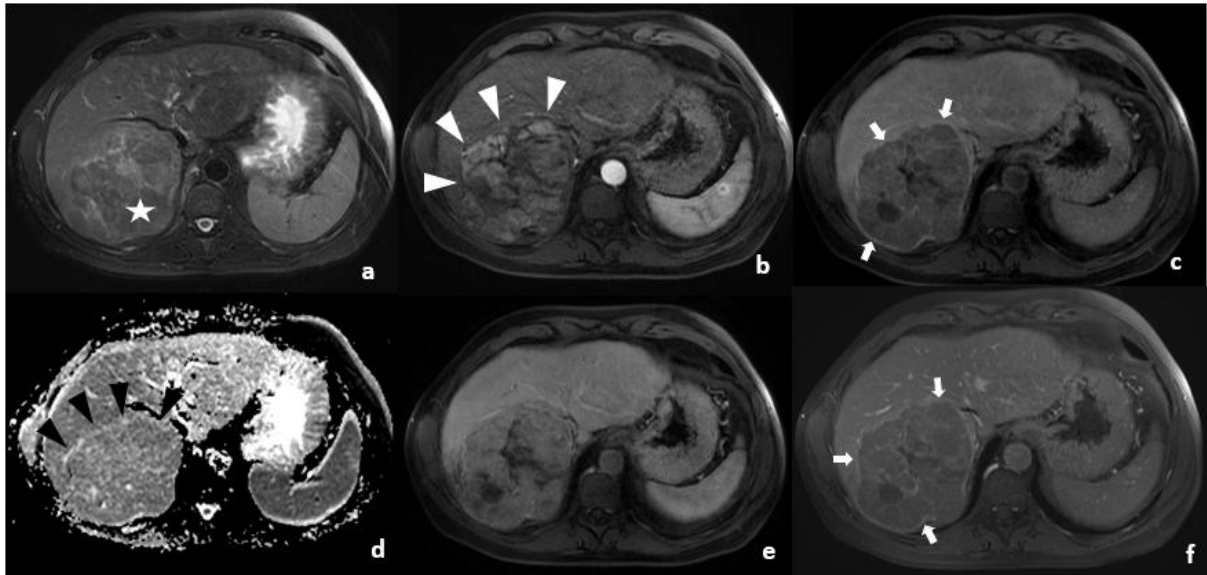
Tümör hepatik arter dallarından beslendiği için geç arteryal fazda (genellikle 35. sn) hızlı ve güçlü boyanma ve ardından hızlı yıkanma özellikleri gösterir. Venöz ve geç fazlarda normal karaciğer parankimine eşit ya da daha düşük dansite özelliğindedir. Daha çok geç fazda izlenen kapsüler boyanmanın (rim enhancement) HSK için spesifik olduğu düşünülmektedir.

HSK portal ve hepatik venler, inferiyor vena kava ve hatta sağ atriya kadar uzanan tümöral trombüsler yapabilmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla eşlik eden kronik parankimal hastalık zemini de olduğundan özellikle portal ven trombüsünde tümöral trombüs-bland trombüs ayrımı iyi yapılmalıdır. Trombüste izlenen boyanma aksi ispat edilene kadar tümöral trombüs şeklinde yorumlanmalıdır.

BT'nin yanında özellikle küçük boyutlu HSK odaklarını tesbit etmede ve bunların rejeneratif nodül/displastik nodülden ayrımında MRG'nin belirgin üstünlüğü vardır. MRG'nin yüksek kontrast çözünürlüğü, intratümöral yağ/kan veya demiri tesbit edebilmesi, difüzyon ağırlıklı sekans ile hücreden yoğun lezyonları tesbit edebilmesi, hepatobilyer faz sekansı ile hepatosit içermeyen odakların tespiti gibi birçok avantajı MRG'yi hepatoselüler karsinomu tesbit

etmedeki duyarlılığını en üst düzeye çıkarmıştır (Resim 1). MRG ile karaciğer değerlendirmesinde hepatospesifik kontrast madde olan Primovist (Gadoxetate disodium, Bayer, Almanya)'in önemli bir yeri vardır. Yaklaşık %50'si karaciğer tarafından süzülen primovistin 20 dk. görüntülerde (hepatobilyer faz) hepatositlerce tutulum ve safra yollarına atılım derecesi değerlendirilerek karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Ayrıca hepatobilyer fazda lezyonun hepatosit içerip içermediğini göstererek lezyon karakterizasyonunda çok önemli bir yere sahiptir.

HSK için risk faktörü olan hastalarda (Siroz, kronik HBV enfeksiyonu gibi) karaciğer lezyonlarının HSK olasılıklarını belirlemek ve bu riskli hastalarda karaciğer lezyonlarındaki farklı yorumlamaların önüne geçmek adına lezyon standardizasyonu yapmak amacıyla LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Majör kriterler olarak arteryal fazda kontrastlanma, periferik olmayan yıkanma, kontrastlanan kapsül/psödokapsül, ve lezyonda boyut artışı yer almaktadır. LI-RADS 1 kategorisindeki lezyonlar benign özellikteki lezyonları temsil ederken LIRADS 5 kategorisindeki lezyonlar malign özelliktedir.



Resim 1. 53 yaşında HBV pozitif erkek hastanın sağ lobun posteriyöründe büyük boyutlu, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen ve selüler olan (a, asterisk), erken ve belirgin arteryal kontrastlanan (b, beyaz okbaşları), venöz ve geç fazlarda (c, e ve f) yıkanan, venöz fazda kapsül kontrastlanması bulunan (c ve f, beyaz oklar), ADC haritasında hiperselüler izlenen (d, siyah okbaşları) HSK ile uyumlu kitle izleniyor.

Hepatoselüler karsinomun prognozu yalnızca tümör yükü, ekstrahepatik yayılım, vasküler infiltrasyon veya tümör farklılaşması gibi tümör özelliklerine bağlı olmayıp, aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığından da büyük ölçüde etkilenmektedir. Ek olarak, daha yüksek serum AFP seviyeleri, demografik/klinik faktörlerden veya tedaviden bağımsız olarak artan mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olup rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonundan sonra tümörün tekrarlama riskini öngördüğü gösterilmiştir (54).

Hepatoselüler karsinomlu hastalarda sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olan hepatik fonksiyonel rezervi değerlendirmek üzere çeşitli modeller ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Klinik ve laboratuvar parametrelerine dayanan Child-Pugh skoru, başlangıçta varis kanaması nedeniyle ameliyat edilen portal hipertansiyonlu hastalarda prognozu değerlendirmek için tasarlanmış ve ancak günümüzde klinik uygulamada karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. 2015 yılında kullanıma giren albümin ve bilirubin (ALBI) skorlama sistemi ise, yalnızca serum albümini ve bilirubini temel almakta ve bazı yazarlara göre karaciğerin fonksiyonel rezervini daha iyi yansıtmaktadır (55). Johnson ve ark. karaciğer fonksiyon değerlendirmesi için oluşturduğu bu modelde puanlama sisteminin formülü aşağıdaki denkleme dayanmaktadır (55).

$$\text{ALBI puanı} = (\log_{10} \text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0,66) + (\text{albümin } [\text{g/L}] \times -0,0852).$$

Sonuç olarak ALBI derece 1, 2 ve 3 şu şekilde

ALBI puanı $\leq -2,60$ (ALBI derece 1),

ALBI puanı $> -2,60$ ile $\leq -1,39$ (ALBI derece 2) ve

ALBI puanı $> -1,39$ (ALBI derece 3) olarak sınıflanmaktadır.

Ayrıca 2013 yılında Kadayil ve ark.'nın önerdiği çeşitli risk faktörlerinin puanlanması ile hastaları kategorize eden ve özellikle intraarteriyel kemoembolizasyon yapılan hastalarda prognozu öngören HAP (Hepatoma arterial-embolisation prognostic score) adında yeni bir skorlama sistemi daha geliştirilmiştir (56) (Tablo 8).

Risk Faktörleri	Puan
Albumin <3.6 g/dl	1
Bilirubin> 17 µmol/l	1
AFP> 400 ng/ml	1
Dominant tümör çapı> 7 cm	1

HAP Skoru	Risk Grubu
0	HAP A
1	HAP B
2	HAP C
>2	HAP D

Tablo 8. HAP skora sisteminde risk faktörleri ve risk gruplarının kategorizasyonu.

2.7. Hepatoselüler Kanserde Evrelendirme Sistemleri

Hepatoselüler karsinomlu hastalar için tedavi seçenekleri, dünyada bölgeler arasındaki tedavi yaklaşımında küçük farklılıklarla birlikte uluslararası kılavuzlarda belirtilmiş olup Barcelona Clinic of Liver Cancer (BCLC) algoritması en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Diğer kullanılanlar arasında OKUDA skora sistemi, CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) sistemi, JIS (Japan Integrated Staging) evreleme sistemi, TOKYO sistemi ve HKLC (Hong Kong Liver Cancer) sistemi gibi birçok skora/evrelendirme sistemi bulunmaktadır. 2022 yılında güncelenen BCLC sisteminde göre prognoz belirleyicileri olan tümör yükü, karaciğerin fonksiyonel rezervi ve hastanın fiziksel performans durumuna göre BCLC hastaları kategorize eder ve tedavi yaklaşımları bu kategorilere göre belirlenir. Karaciğerin fonksiyonel rezerv tayininde yalnızca Child-Pugh skora sistemi kullanılmayıp MELD skoru, ALBI skoru ve AFP değeri de hesaba katılmaktadır (Tablo 9). Bu sisteme göre hepatoselüler karsinomlu hastalar, çok erken evre (BCLC 0), erken evre (BCLC A), orta evre

(BCLC B), ileri evre (BCLC C) ve terminal evre (BCLC D) olmak üzere beş klinik evreye ayırır (57).

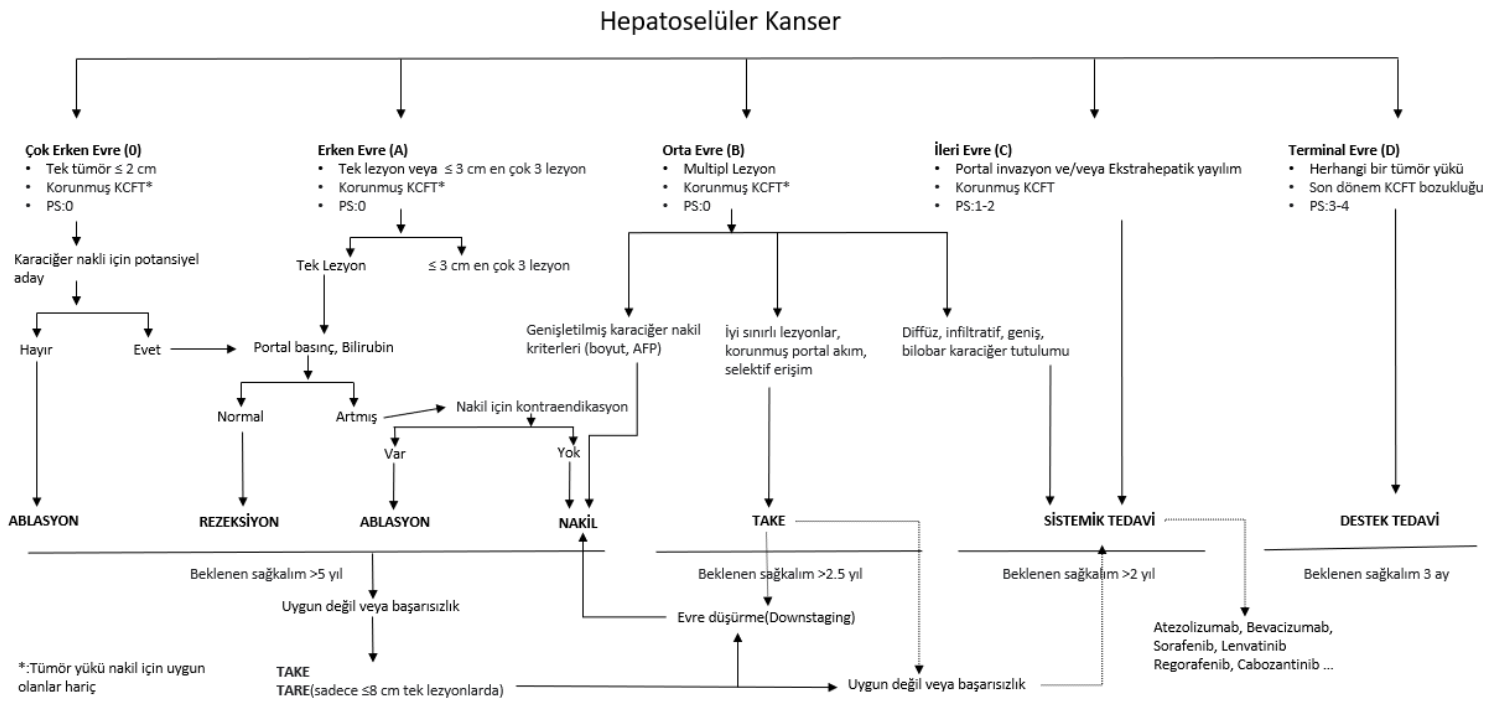
Çok erken evre (BCLC 0)'de, karaciğer fonksiyonu korunmuş ve kansere bağlı semptomları olmayan (performans skoru 0) bir hastada vasküler invazyon/ekstrahepatik yayılım olmaksızın ≤ 2 cm soliter tümör mevcuttur. Hasta bu evrede yüksek rekürrens riskinden dolayı öncelikle nakil açısından değerlendirilir ve uygun koşulları sağlarsa nakil yapılır. Nakil için uygun olmayan hastalarda tedavi hasta ve tümör özelliklerine göre ablasyon veya cerrahi rezeksiyondur.

Erken evre (BCLC A) ise, makrovasküler invazyon/ekstrahepatik yayılım veya kanserle ilişkili semptomlar olmaksızın (PS 0) boyuttan bağımsız olarak soliter kitle veya 3 lezyona kadar (herbiri < 3 cm) multifokal HSK olarak tanımlanır. Soliter tümörlerde portal hipertansiyon varlığı ve bilirubin durumuna göre rezeksiyon, ablasyon ya da transplantasyon tedavi seçenekleri arasındadır. Milan kriterleri dahilinde (her biri ≤ 3 cm olan ve 3'e kadar olan HSK odağı) olan multifokal HSK tanısında ablasyon veya rezeksiyonun yüksek rekürrens riski nedeniyle karaciğer transplantasyonu daha iyi sonuç vermektedir. Transplantasyon için uygun olmayan hastalarda ablasyon veya cerrahi rezeksiyon yapılabilir (58).

Orta evre (BCLC B) hastaları, karaciğer fonksiyonu korunmuş, kanserle ilişkili semptomları olmayan (PS 0) ve vasküler invazyon/ekstrahepatik yayılımı olmayan multifokal HSK hastalarını kapsar. Bu evrede tümör yükünün büyüklüğü oldukça heterojen olup prognoz aynı zamanda AFP ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesinden de etkilenir. Bundan dolayı bu geniş grupta tedavi stratejileri olan karaciğer transplantasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) veya sistemik tedavinin hangi hastada tercih edilip edilmeyeceğine de karar verebilmek için 2022 BCLC versiyonunda, BCLC-B evresi tümör yüküne ve karaciğer fonksiyonuna göre 3 hasta grubuna ayrılmıştır. İlk alt grup, iyi sınırlı HSK nodülleri olan hastaları içermekte olup bu hastalar ilgili kurumun 'Genişletilmiş Karaciğer Nakli Kriterlerini' karşılamaları durumunda karaciğer transplantasyon adayı olabilirler. İkinci alt grubu ise, karaciğer transplantasyonu için uygun olmayan ancak portal akımın korunduğu, iyi sınırlı lezyonların olduğu (ve ekstrahepatik yayılımın olmadığı) ve arteriyel akses sağlanabilen hastaları içermektedir. Bu tip hastalar için TAKE iyi bir seçenektir. BCLC-B içindeki üçüncü alt grup ise, diffüz, infiltratif ve yaygın tümöral tutulumu olan hastaları içerir. Bu hastalar genellikle TAKE'den fayda görmez ve önerilen seçenek sistemik tedavi olmalıdır.

İleri evre (BCLC C) hastalar, vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımla başvuran, PS ≤ 2 olan (hala nispeten sağlıklı olan) ve karaciğer fonksiyonlarının hala korunduğu hastalardır. Bu grup için önerilen tedavi stratejisi farklı ilaçları ve birtakım monoklonal antikorları da kapsayan sistemik tedavi olmalıdır.

Terminal evre (BCLC D)'de kanserle ilişkili semptomları (PS >2) olan ve/veya HSK yükü nedeniyle veya HSK dışı faktörler nedeniyle transplantasyon seçeneği olmayan ve ayrıca karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardan oluşur ve sağkalımları oldukça düşüktür.



Tablo 9. 2022 yılında güncellenen BCLC evreleme ve tedavi stratejisi algoritması.

HSK'in prognozu tümörün evresine ve genellikle sirotik zeminde geliştiği için karaciğerin fonksiyonel rezervinden etkilenmektedir. HSK'nın evrelemesi için çeşitli sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Bununla birlikte, karsinomun benzersiz doğası gereği, HSK'nin kategorizasyonunu etkileyen tüm özellikleri tam olarak kapsayacak şekilde bir sınıflandırma sistemi, tümör boyutunu ve sayısını, vasküler invazyonun varlığını ve ekstrahepatik yayılımı, karaciğer fonksiyonunu (serum bilirubin seviyeleri ve albümin, assit varlığı ve portal

hipertansiyon) ve hastanın genel sağlık durumu (ECOG performans skoru) ve semptomların varlığı ile tanımlanır.

Performans durumu değerlendirmesiyle ilgili olarak, performans skorunun tümörle ilişkili semptomları içermesi gerektiği, kanser tanısından önce mevcut olan komorbiditelerle ilişkili temel semptomları içermemesi gerektiğini vurgulamak önemlidir. PS bozukluğunun, tümör yüküyle ilişkili olabilen veya olmayabilen karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu durumlarda bunu ayırt etmek zor olabilir. ECOG performans skalası ile, hastanın hastalığının nasıl ilerlediğini, hastalığın hastanın günlük yaşam aktivitelerini nasıl etkilediğini değerlendirmek, uygun tedavi ve prognozu belirlemek için kullanılan bir ölçek (Tablo 10) olup BCLC sınıflandırmasında göz önüne alınan ana kriterlerden biridir.

ECOG 0:	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansını kısıtlama olmaksızın sürdürebiliyor
ECOG 1:	Fiziksel olarak yorucu işlerde kısıtlı ancak ayakta durabilen ve hafif/hareketsiz nitelikteki işleri yürütebiliyor, örneğin; hafif ev işi, ofis işi
ECOG 2:	Ayakta durabiliyor ve özbakımını yapabiliyor ancak uyanık kaldığı saatlerin yarısından fazlasında herhangi bir işi gerçekleştiremiyor
ECOG 3:	Özbakımı sınırlı, uyanık olduğu saatlerin yarısından fazlasını yatakta veya sandalyede geçiriyor
ECOG 4:	Tamamen engelli, özbakımını sürdüremiyor, tamamen yatağa ya da sandalyeye bağımlı
ECOG 5:	Ölü

Tablo 10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru skalası.

2.8. Hepatoselüler Kanser Tedavisi

HSK tedavi seçenekleri oldukça geniş bir yelpazede olup başlıca cerrahi rezeksiyon, ablasyon, karaciğer transplantasyonu, lokorejyonel tedaviler, radyasyon tedavileri, immünoterapiler, sistemik tedaviler ve palyatif tedavi seçenekleri yer almaktadır. Ablasyon seçenekleri arasında radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, kryoablasyon, perkütan etanol enjeksiyonu uygulanan tedaviler arasında olup bu yöntemlerin çeşitli yönlerde birbirlerine avantaj-dezavantajları vardır. Lokorejyonel tedavi yöntemleri arasında transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), transarteriyel embolizasyon (TAE) yer almaktadır.

Lezyon küçükse rezeksiyon mümkün olup remisyonla sonuçlanabilmektedir. Karaciğerin olağanüstü yenilenme yeteneği, karaciğerin üçte ikisine kadarının rezeke edilebileceği anlamına gelir (59). Karaciğer nakli de küratif bir seçenektir. Karaciğer nakline uygun olabilmek için belirli kriterlerin (Milan kriterleri) karşılanması gerekmektedir. Milan kriterleri, sirozlu ve hepatoselüler karsinomlu hastaların karaciğer transplantasyonuna uygunluğu değerlendirmek için kullanılan genel kabul görmüş bir kriterler dizisidir. Bu kriterler ekstrahepatik veya damar invazyonu olmayan hastalarda her biri 3 cm'den küçük en fazla 3 lezyon ya da 5 cm'den küçük tek lezyon olma durumunu kapsamaktadır (60).

Bu seçeneklerden hiçbiri mümkün değilse yukarıda bahsedilen kemoterapi, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE), termal ablasyon (radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon veya mikrodalga ablasyonu) ve kimyasal ablasyon gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da kombinasyonu hastanın klinik durumuna ve BCLC evresine göre tercih edilir.

2.8.1. TAKE

Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), kemoterapinin dijital subtraksiyon anjiyografisi (DSA) altında kateter yoluyla doğrudan karaciğer tümörüne süperselektif olarak uygulanmasına yönelik minimal invazif bir yöntemdir. Bu ilaçlar, tümörü besleyen dala süperselektif bir şekilde doğrudan verildiğinde, sistemik olarak kullanılan dozdan katlarca daha yüksek dozlarda uygulanabilir. Ayrıca, embolizasyon etki ile birlikte kanser hücrelerinde hipoksik bir etki oluşturarak nekroz meydana getirebilirler (61).

TAKE’de kemoterapötik ilaçlar için seçici bir taşıyıcı olarak yağ bazlı bir kontrast madde özelliğine sahip lipiodol kullanılır. Lipiodol geçici embolik etkiye sahip iken sitotoksik etkisi yoktur. Kemoterapötik ilaçla emülsiyon oluşturup tümör yatağına ilacı taşır. Lipiodol/ilâç oranı ne kadar yüksek olursa stabilite o kadar fazla, dolayısıyla hedef tümör selektivitesi yüksek ve sistemik yan etki daha az olmaktadır. Ölümcül olabilen pulmoner lipiodol embolisi gibi komplikasyonların engellenmesi adına bir işlemde 20 ml’den fazla lipiodol kullanımı önerilmemektedir(62). Lipiodol ile birlikte en sık kullanılan kemoterapötik ilâç doksorubisin’dir. HSK ya da mKRRK (metastatik kolorektal kanser) gibi gastrointestinal sistemin hepatik metastazlarında sıklıkla doksorubisin tercih edilir. Ancak cisplatin, mitoksantron ve mitomisin C gibi diğere ilaçlar da kullanılabilir. Klasik TAKE prosedüründe kemoterapötik ajan ve lipiodolün verilmesini “gelfoam” ya da “gelatine sponge” gibi embolizan ajanların verilmesi takip eder. Embolizan ajanın kullanılması hem kemoterapötik ilâcın yıkanmasını geciktirmekte hem de tümör nekrozuna katkıda bulunmaktadır. İntratümöral-ekstratümöral vasküler çap sınırının 300 mikrometre olduğu göz önünde bulundurulursa, çözülmeyen 100-300 mikrometre çapındaki embolizan ajanların kullanılması tümöral nekrozu sağlamanın yanında ekstratümöral vasküler yapılarda oklüzyona yol açmayacak ve pulmoner emboli ya da bilyer iskemi gibi vasküler komplikasyonların riski azalacaktır(63). Tanımlanan bu teknik konvansiyonel-TAKE ya da lipiodol-TAKE prosedürü olarak adlandırılmaktadır.

İlaç salınımlı mikroküreler (Dlug-eliding microsphere, “DEM-TACE”), katyonik ilâcın mikrokürelerin anyonik fonksiyonel grupları ile iyonik etkileşimi yoluyla antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, idarubisin) ve irinotekan ile yüklenebilen embolik ajanlardır(64). Standart olarak önerilen büyüklük 100-300 mikrometre olsa da son yıllarda 100 mikrometre> mikrokürelerin de yeterince etkili ve güvenli olduğu söylenmektedir(65, 66). Ancak özellikle süperselektif kateterizasyonun sağlanamadığı durumlarda 100 mikrometre> büyüklükteki mikrokürelerin kullanımı konusunda artmış hepatoselüler komplikasyon riski olduğundan dikkatli olunmalıdır. Bu teknik ile, standart TAKE tedavisine göre daha az komplikasyonla daha yüksek bir kemoterapötik ilâç dozunun tatbiki ve kemoterapötik ajanın kanser hücreleriyle daha uzun temas süresi mümkün olmaktadır(67).

DSM-TACE (Degradable Starch Microsphere) ise yaklaşık 45 mikron büyüklüğünde, kemoterapötik ilâca bağlanmadan taşıyıcı görevi gören emilebilir nişasta partiküllerinden

oluşur. Uygulandıktan sonra serum amilazı tarafından parçalanmakta ve yaklaşık 2 saatte serumdan tamamen temizlenmektedir(68). Başlangıçta ilaç-DSM karışımı verilip sonrasında geçici embolizasyon amacıyla sadece DSM partikülleri verilir. Embolizasyon staz oluşturarak yeterli düzeyde tümör-kemoterapötik ilaç etkileşimini sağlamaktadır. DSM yarı ömrünün oldukça kısa olması postembolizasyon sendromu riskini azaltmakta ve bu da bu tekniğin en önemli avantajlarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca bilirubini yüksek ve portal ven trombüsü olan hastalarda kullanabilmesi de diğer avantajlarından (68).

Irie ve arkadaşlarının geliştirdiği diğer bir teknik ise balon aracılı TAKE'dir (69). Mikrobalon tümörün bulunduğu vasküler yatağın proksimalinde şişirilerek staz oluşturulmakta, çevre kollateraller aracılığıyla tümör yatağında kan akımı artmakta ve bu sayede yeterli kemoterapötik ilaç-tümör etkileşimi oluşması amaçlanmaktadır. Bu teknikte mikrobalonun maksimum çapının 4 mm, şişirilen balonun maksimum basıncının 62 mm Hg olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca diğer tekniklere ek olarak balonlu TAKE tekniğinde vasküler hasar riski de mevcuttur.

Transkateter arteriyel embolizasyon (TAE) ise, TAKE'ye alternatif bir tedavi seçeneği olup kemoterapi eklenmeden yapılabilen bland embolizasyon yöntemidir. Başlıca endikasyonlarını BCLC-B hepatoselüler kanser, başta kolorektal karsinom metastazı olmak üzere hepatik metastazlar ve intrahepatik kolanjiokarsinom oluşturmaktadır.

TAKE tedavisi sonrası en yaygın görülen komplikasyon, karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi belirtilerle ortaya çıkan postembolizasyon sendromudur (70).

2.8.2. TARE

Transarteryal radyoembolizasyon (TARE), radyoaktif izotoplar içeren mikrokürelerin endovasküler yolla tümörü besleyen arter veya arterlere süperselektif olarak verildiği bir prosedürdür. Verilen ajan tipik olarak tümör damar sistemine yerleşen ve radyasyon dozunu doğrudan lezyona ileten, cam veya reçine bazlı mikrokürelere yerleştirilen Yttrium-90'dır (Y-90). Y-90 en sık β ışınması yapmakta ve bu sayede DNA'da kalıcı hasar oluşturarak apoptoz yolu ile terapötik etkinliğini gerçekleştirmektedir. Mikroküre tipine göre değişmekle birlikte genel olarak mikroküre çapı 20-60 mikron olup TAKE prosedüründeki gibi bir embolizasyon

oluşmamakta ve bu sayede postembolizasyon sendromu oldukça nadir görülmektedir(71). Bu teknik ile oldukça küçük boyutlu mikroküreler tümöral kapillerlerde takılmakta; sağlıklı doku korunurken, lokal yüksek dozdaki radyasyonun doğrudan tümöral dokuya iletilmesi sağlanmaktadır. TARE, HSK ve mKRK başta olmak üzere çeşitli karaciğer metastazlı hastalarında kullanılabilir (72, 73). Başlangıçta ileri evre HSK hastalarında palyatif amaçlı kullanılsa da radyasyon segmentektomisinin tanımlanması ile özellikle 8 cm> ve rezeksiyona uygun olmayan tümörlerde küratif tedavi alternatifi olarak belirtilmektedir (74). Metastatik KRK hastalarında da kemoterapiye eklenen TARE'nin sağkalımı iyileştirdiği belirtildiğinden onkoloji kılavuzlarında yerini almıştır (75).

Teknik olarak kateter girişi olarak genellikle transfemoral yol tercih edilir. Bu yolun uygun olmadığı hastalarda transbrakiyal ya da transradial yol da kullanılabilir. Y-90 verilme işlemi öncesinde hastanın hepatic lezyonunu besleyen arter/arterlerine süperselektif ulaşarak akciğer perfüzyon değerlendirmesinde kullanılan genellikle 5-100 µm büyüklüğündeki Tc-99m MAA (macroaggregated albumin) radyofarmasötüğü enjekte edilir ve hepatopulmoner şant değerlendirilir. Tc-99m MAA verilen hastalar kasık kanama kontrolü sağlandıktan sonra işlemden yaklaşık 1 saat sonra Nükleer Tıp bölümüne gönderilip SPECT/BT tetkiki çekilir. Tetkikte hepatic ve gastrointestinal şant varlığı, hepatic şant var ise yüzdesi hesaplanır. Yapılan değerlendirmede şantın %20'yi aşmadığı ve gastrointestinal kaçağın olmadığı hastalar intraarteriyel Y-90 tedavisi için uygun hastalardır. İncelemede ayrıca karaciğerde lezyonun ve normal parankimin radyonüklit (Tc-99m MAA) tutma derecesine bakılıp çeşitli yazılımlar ile Nükleer Tıp bölümü tarafından hastaya verilebilecek uygun doz Bequerel ya da Curie biriminden hesaplanır. Cam veya resin partikülleri için kullanılan doz hesaplama yazılımları bir miktar farklı olsa da genel olarak karaciğerde tümörün bulunduğu lob ya da loblar yani doz alacak olan ilgili segmentin hacim verisi gereklidir. Bu bilgi de Radyoloji bölümünce sağlanmaktadır. Uygun görülen hastalar genellikle 15-30 gün sonra çağırılıp tekrardan transferomal yolla önceden tesbit edilmiş tümöral beslenmenin olduğu arter/arterlere süperselektif olarak girilerek Nükleer Tıp bölümünce hedeflenen toplam doz doğrultusunda tedarik edilmiş Y-90 mikropartikülleri enjekte edilir. İşlem sonrasında kasık kanama kontrolü yapıldıktan sonra hastaya PET-BT çekilerek tümörün aldığı doz değerlendirilebilir. Ayrıca bu tetkik üzerinden lezyon dozu ya da çevre parankim dozu da çeşitli yazılımlar ile Gray cinsinden hesaplanabilmektedir. Y-90 sonrası PET-BT çekilmesinin nedeni beta partikülü yayan Y-90'ın SPECT görüntülerde uzaysal çözünürlüğünün oldukça yetersiz olması ve yayılan beta partikülü sayesinde PET tetkikinde kolaylıkla görülebilmesidir.

İşlemin yorgunluk, ılımlı KCFT yüksekliği, bulantı/kusma, karın ağrısı gibi birtakım yan etkileri mevcuttur. İşlem sonrası bu yan etkiler açısından 1 gün hastanede izlenen hasta herhangi bir problem olmaması durumunda taburcu edilmektedir. Gastrointestinal vasküler yapılara kaçak olması durumunda nadir de olsa perforasyona kadar gidebilen ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Genelde yan etkiler bu kadar ciddi olmayıp hastaların çoğunun tolerans sınırını aşmamaktadır. Klinik pratikte gastrointestinal proflaksi amaçlı oral proton pompa inhibitörü sık bir tercihtir.

TARE işleminin kesin kontraendikasyonları arasında radyasyon pnömonisi riski nedeniyle aşırı hepatopulmoner şant (%20'i aşan) ya da gastrik ülser gibi komplikasyonlar gelişebileceğinden gastrointestinal vasküler şant yer almaktadır. Rölatif kontraendikasyonları arasında portal hipertansiyon, portal vende trombus veya hepatik/renal disfonksiyon yer almaktadır.

2.9. Karaciğerin Sekonder Tümörleri

Karaciğer metastazları primer karaciğer tümörlerine göre 18-40 kat daha sık görülür (76). Karaciğer metastaz yapan tümörlerin başında kolorektal karsinom gelmektedir. Diğer sık karaciğer metastazı yapan tümörler arasında pankreas, mide adenokarsinomu, meme kanseri, akciğer kanseri ve renal hücreli kanser yer almaktadır.

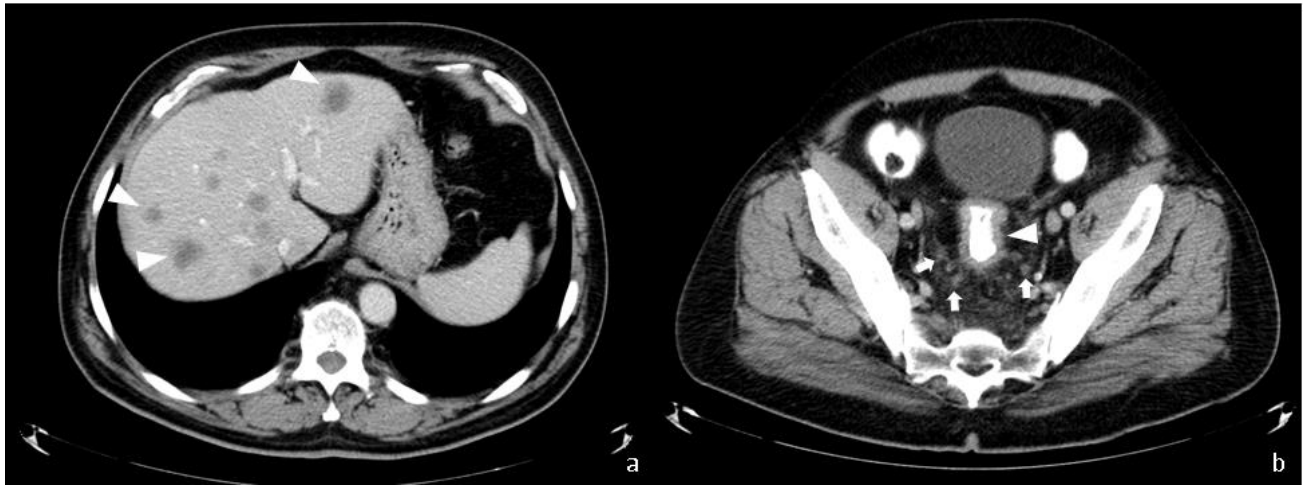
2.9.1. Metastatik Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser, dünyada tümörle ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık seyrinde karaciğer metastazı gelişmektedir (77).

Dünya çapında, her yıl ortalama 1,4 milyon yeni kolorektal kanser (KRK) tanısı konulmakta ve bu hastaların yaklaşık 700.000'i kanserden ölmektedir (78). KRK hastalarında karaciğer metastazların yaygın görüldüğü en sık organlardan biri olup hastaların %30-50'sinde izlem sırasında karaciğer metastazlarına rastlanmaktadır. Tedavisiz beş yıllık sağkalım sıfıra yakındır. Metastatik tümörlerin cerrahi rezeksiyonu, çoğu seride %50'yi aşan 5 yıllık sağkalım oranıyla küratif tedavi seçeneğidir (79). Cerrahi rezeksiyonun yanında lokal ablasyon

seçenekleri, ya da TARE/TAKE gibi intraarteryal yaklaşımlar da hastanın durumuna göre tercih edilebilmektedir.

Kolorektal kanserin karaciğer metastazları soliter ya da multipl olabilmektedir. BT ya da MR incelemede genellikle iyi sınırlı lezyonlar olarak görülürken bazı vakalarda belirsiz sınırlı infiltratif karakterde lezyonlar da izlenebilmektedir (Resim 2).



Resim 2. 60 yaşındaki kadın hastada metastatik sigmoid kolon kanseri, multipl karaciğer metastazları (a, beyaz okbaşları) ile sigmoid kolonda duvar kalınlaşma (b, beyaz okbaşı) ve mezorektal fossada yuvarlak lenfadenopatiler (b, beyaz oklar) izleniyor.

2.9.2. Metastatik Kolorektal Kanser Tedavisinde İntraarteryal Tedavilerin (TARE/TAKE) Yeri

Son yıllarda metastatik kolorektal kanserin tedavisinde, yeni çoklu ilaç rejimlerinin kullanımı ve bunların hedefe yönelik lokal tedavilerle kombinasyonu şeklinde önemli gelişmeler izlenmektedir. Çeşitli kemoterapi ajanları ve monoklonal antikolar dahil olmak üzere bir çok ajan ilerlemiş KRK hastalarında yanıt oranlarını iyileştirmekte ve sağkalımı uzatmaktadır (80). Tüm bu gelişmelere rağmen mKRK toplumunda önemli bir mortalite nedeni olup erken tanı konan hastalarda cerrahi ile %90'lara ulaşan başarı sağlanabilmektedir (81). Bununla birlikte, KRK tanısı konulan hastaların önemli bir kısmında (%30-50) hastalığın seyri boyunca karaciğer metastazı gelişmekte ve cerrahi rezeksiyon bu hastalarda karaciğer metastazı için potansiyel olarak küratif tedavi seçeneği olarak gözükmemektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda TAKE ve TARE yıllardır palyatif tedavi yöntemi olarak kullanılsa da son yıllarda özellikle TAKE tekniğindeki gelişmeler ile irinotekan salınımlı mikrokürelerin (DEM-TACE)

kullanıma girmesi ile TAKE ve TARE'nin onkologlar tarafından kemoterapiye refraktör hastalardaki kullanımını artırmıştır. Kemoterapili veya kemoterapiye eklenmeden her iki tedavinin de metastatik KKK hastalarında kullanılması sağkalımı artırmaktadır. Güncel kılavuzlarda da metastatik KKK tedavisinde DEM-TACE ve TARE yerini almıştır (75, 81, 82).

2.10. Hepatoselüler Kanser ve Metastatik Kolorektal Kanserli Hastalarda Tedavi Yanıtının Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Solid tümörü olan hastalarda tümör yükünü ve tedavi yanıtını objektif bir şekilde belirlemek için 2000 yılında oluşturulan ve 2009 yılında revize edilen RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kriterleri adı altında bir kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuza göre genel olarak tümör yanıtının değerlendirilmesi dört farklı biçimde (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, ilerleyici hastalık) sınıflanarak yapılmaktadır. Ayrıca hepatoselüler kanser değerlendirmesi için mRECIST (modifiye RECIST), immünoterapi ile tedavi edilen tümörler için iRECIST, lenfoma için Lugano klasifikasyonu, gastrointestinal stromal tümörler için Choi klasifikasyonu kullanılmaktadır (83, 84).

2.10.1. RECIST kriterleri

RECIST kavramını iyi anlamak için öncelikle “hedef lezyon” ve “hedef olmayan lezyon” kavramlarından bahsetmek gerekmektedir. Hedef lezyon iyi sınırlı ve ölçüm yapılabilecek lezyonları ifade etmektedir.

BT/MR görüntülemelerde uzun aksı : ≥ 10 mm veya,

Akciğer grafisinde uzun aksı : ≥ 20 mm veya,

Lenf nodunda kısa aks : ≥ 15 mm ise hedef lezyon olarak tanımlanabilir.

Aynı organ için en fazla 2, toplamda en fazla 5 lezyon seçimi yapılabilmektedir. Sınırları düzgün olup ölçüm yapmaya elverişli lezyonların seçimi daha doğru bir yaklaşımdır.

Leptomeningiyal metastaz, asit, efüzyon, inflamatuvar meme kanseri, lenfanjitik yayılım gibi durumlar; lenfoma, GİST, HSK ya da malign beyin tümörleri gibi başka klasifikasyon

sistemleri olan patolojiler, yumuşak doku bileşeni olmayan kemik lezyonları hedef lezyon olarak kabul edilmez ancak takip açısından raporda belirtilmelidir.

Belirlenen hedef lezyonların en uzun çapları ölçülerek toplanır ve hastanın kontrol incelemesinde de aynı şekilde yapılarak tedavi yanıtı değerlendirilir. Değerlendirmede incelemelerin benzer parametreler(kesit kalınlığı, kontrast durumu gibi) ile elde edilip edilmediğine ve hedef lezyonlardan aynı düzlemlerden ölçüm yapıldığına dikkat edilmelidir. Kontrol incelemede hedef lezyonların maksimum çaplarının toplamı öncekine göre %20'nin üzerinde artmışsa ilerleyici hastalık, %30'un üzerinde azalmışsa kısmi yanıt, bu ikisinin arasında ise stabil hastalık, hedef lezyonlar kaybolmuşsa tam yanıtta bahsedilebilir. RECIST 1.1 versiyonuna göre tedavi yanıtı değerlendirme ölçütleri ve sınırlarında özellikleri Tablo 11 'te ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Ayrıca hedef lezyonlar, hedef olmayan lezyonlar ve yeni lezyon varlığı gibi durumlara göre genel yanıtın nasıl belirleneceği Tablo 12'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir (85).

<i>Yanıt Durumu</i>	<i>Hedef Lezyon</i>	<i>Hedef Olmayan Lezyon</i>	<i>Yeni Lezyon</i>
Tam Yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması VE	Tüm hedef olmayan lezyonların kaybolması VE	Yok
Kısmi Yanıt	≥ 4 haftada lezyon toplamında %30 \geq azalma VE	İlerleme olmaması VE	Yok
Stabil Hastalık	Hedef lezyonların toplamında %30 \geq azalma olmaması ya da \geq %20 artış olmaması VE	≥ 1 hedef olmayan lezyonun izlenmesi ve/veya tümör belirteçlerinde yükseklik VE	Yok
İlerleyici Hastalık	Hedef lezyonların toplamında \geq %20 artış veya 1 cm'den küçük lezyonda artış derecesinin ≥ 5 mm olması VEYA	Lezyon büyüklüğünde gözle görünür artış VEYA	Var

Tablo 11. RECIST 1.1 versiyonuna göre tedavi yanıtı değerlendirme ölçütleri ve özellikleri.

Hedef Lezyon	Hedef olmayan lezyon	Yeni Lezyon	Genel Yanıt
Tam Yanıt	Tam Yanıt	Yok	Tam Yanıt
Tam Yanıt	Tam yanıt veya İlerleyici Hastalık Dışındaki Durumlar	Yok	Kısmi Yanıt
Tam Yanıt	Değerlendirilemiyor	Yok	Kısmi Yanıt
Kısmi Yanıt	İlerleyici Hastalık Dışı veya Değerlendirilemiyor	Yok	Kısmi Yanıt
Stabil Hastalık	İlerleyici Hastalık Dışı veya Değerlendirilemiyor	Yok	Stabil Hastalık
Değerlendirilemiyor	İlerleyici Hastalık Dışı Durumlar	Yok	Değerlendirilemez
İlerleyici Hastalık	Herhangi birisi	Var veya Yok	İlerleyici Hastalık
Herhangi birisi	İlerleyici Hastalık	Var veya Yok	İlerleyici Hastalık
Herhangi birisi	Herhangi birisi	Var	İlerleyici Hastalık

Tablo 12. Hedef lezyon, hedef olmayan lezyonlar ve yeni lezyon varlığı gibi durumlara göre genel yanıt değerlendirilmesi.

2.10.2. mRECIST kriterleri

Modifiye edilmiş RECIST (mRECIST), hepatoselüler kanser için önerilmiş RECIST tabanlı ve birtakım farklılıklar içeren kriterleri içermektedir. Hepatoselüler kanserler daha çok hepatik arterden beslenen ve erken ve canlı arteryal kontrastlanan lezyonlar olduğundan hedefe yönelik tedavi edilmiş ya da lokorejyonel tedavi uygulanmış tümörlerde tedavi yanıtının lezyonun boyutunu üzerinden değerlendirilmesi yanlış yorumlamalara neden olmaktadır. Bu nedenle modifiye RECIST kılavuzunda lezyonun sadece canlı kesiminin (arteryal kontrastlanan kısmının) en uzun eksen ölçümleri önerilmiştir. Belirsiz sınırlı infiltratif karakterdeki lezyonlar RECIST 1.1 versiyonunda olduğu gibi hedef lezyon olarak tanımlanmayıp ölçüme dahil edilmemektedir. mRECIST'e göre hedef ve hedef olmayan lezyonlar Tablo 13'te tanımlanmıştır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi RECIST kılavuzu ile benzerdir.

<i>Hedef Lezyon</i>	<i>Hedef Olmayan Lezyon</i>
≥10 mm uzun çaplı HSK lezyonu	Küçük lezyonlar (10 mm≥)
Nodüler lezyon	İnfiltratif Lezyonlar
Arteryal Kontrastlanma	Atipik Kontrastlanma
Diğer Bölgeler: RECIST gibi	Diğer Bölgeler: RECIST gibi

Tablo 13. mRECIST'e göre hedef ve hedef olmayan lezyon tanımları.

2.11. Vücut Kompozisyon Değerleri

Klasik olarak, kanser hastalarında kilo kaybının istenmeyen bir durum olduğu ve sağkalım üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (86). Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada kilo kaybının yanında vücut kompozisyonunda olabilecek kas kütleindeki kayıp (sarkopeni), kas yağlanmasıdaki artış ve kasta kalite kaybı (miyosteatoz), ciltaltı ya da viseral yağ doku artışı gibi durumların özellikle kanser hastalarında prognostik öneminin olduğu ve bunlara yönelik alınacak tedbir ya da iyileştirmeye yönelik atılacak adımların bu hastada sağkalımı artırabileceği vurgulanmaktadır (87, 88, 89). Hepatoselüler kanser ve mKRR'li hastalarda cerrahi tedavi öncesinde saptanan sarkopeninin (90, 91) progresyonsuz ve genel sağkalıma

olumsuz etkileri gösterilmekle birlikte miyosteatoz ya da viseral yağlanmanın kanser hastalarındaki prognostik önemi araştırılmakta ve bazı yazarlar tarafından sağkalıma olumsuz etkilerinin olduğu öne sürülmektedir (92, 93).

2.11.1 Sarkopeni

Sarkopeni, 2010 yılında Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (European Sarcopenia Working Group) tarafından “sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar doğurabilen ilerleyici kas kütlesi ve kas gücü kaybı” olarak tanımlanmıştır (5). Tanım başlangıçta yaşlı popülasyon ile sınırlı iken günümüzde tüm popülasyonu ilgilendirmektedir. Sarkopeni yaşla ilişkili olmanın yanında (geriatrik hastalarda sarkopeni insidansı daha fazladır) kanser gibi ciddi ve kronik hastalıklar nedeniyle de ortaya çıkabilir. Yalnızca yaşam kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda diğer komorbiditelerin riskini de artırır. Görüntüleme kas kütlelerinin doğrudan değerlendirilmesi yapılabilir. Bununla birlikte, kas kütlelerinin tek başına değerlendirilmesi, görüntüleme korelasyonu açısından yetersiz olup kaslardaki yağ infiltrasyonu (miyosteatoz) nedeniyle kas fonksiyonu, genellikle hacim kaybı olmadan önemli fonksiyonel bozulmaya neden olarak önemli ölçüde azalabilir (94).

Malign hastalarda kas kaybı, iştahın azalmasına, katabolizmanın artmasına ve hareketsizliğe yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıt tarafından oluşmaktadır. Son yıllarda kas kaybı, HSK ve KKK dahil birçok solid tümörde kötü sağkalım ile ilişkilendirilmekte, hepatoselüler karsinom ve kolorektal kanserli hastalarda ise sarkopeni, cerrahi rezeksiyon veya radyofrekans ablasyonu sonrasında genel ve hastalıksız sağkalımın bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir (95, 96, 97).

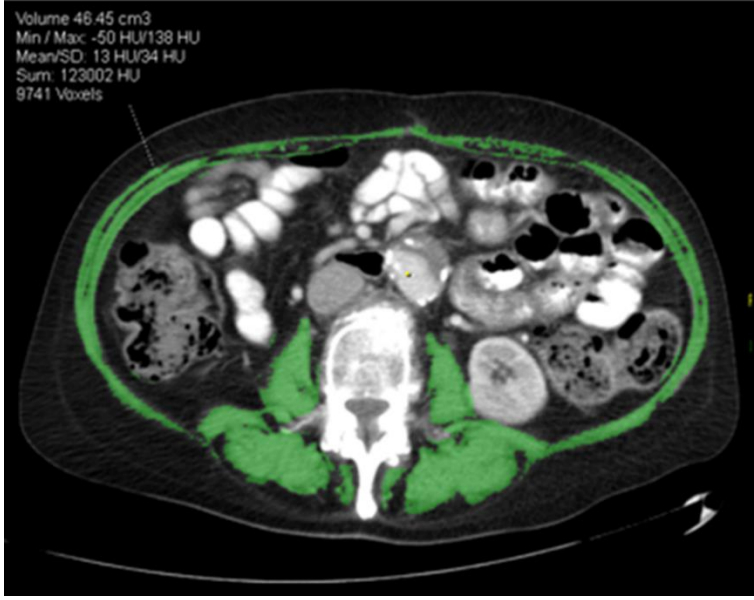
Sarkopeni varlığının BT üzerinden değerlendirilmesi literatürde genel olarak alt abdominal düzeyden (L3 vertebra gövdesi ortasındaki düzlemden) tüm abdominal kasın 1 cm kesit kalınlığındaki hacmi ölçülüp (boyun karesine bölünerek standardizasyonu yapılarak) değerlendirilmektedir. Oluşan bu yeni değere iskelet kası indeksi (İKİ) adı verilmektedir. Çeşitli yazarlar tarafından BT’de sarkopeni varlığını belirlemeye yönelik İKİ’nin farklı hasta grupları ya da popülasyonlarına yönelik önerilen ya da bazı çalışmalarda yazarların kendi örneklerindeki popülasyonların verilerini kullanarak oluşturduğu ortalama, ortanca ya da ROC analizi ile elde ettiği sınır değerleri mevcuttur (Tablo 14) (91).

	<i>Kanser Populasyonu</i>	<i>Erkek(cm²/m²)</i>	<i>Kadın(cm²/m²)</i>
Baracos ve ark.	KHDAK	<55.4	<38.9
Martin ve ark.	AK/GİS Kanseri	VKİ<25 : <43 VKİ>25 : <53	<41
Camus ve ark.	DBBHL	<55.8	<38.9
Fujiwara ve ark.	HSK	<36.2	<29.6
Choi ve ark.	Pankreas Kanseri	<42.2	<33.9

Tablo 14. Çeşitli çalışmalarda BT’de sarkopeni tanımı için önerilen İKİ sınır değerleri (KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanser, AK/GİS: Akciğer kanseri/ Gastrointestinal sistem, DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, HSK: Hepatoselüler kanser).

2.11.2 Miyosteatoz

Miyosteatoz, tanım olarak kas hücreleri arasında ve içinde yağ dokusunun anormal dağılımını ifade eder ve kasta aşırı yağ birikmesine yol açarak kas kalitesinin, ekstremite fonksiyonunun ve fiziksel aktivitenin azalmasına neden olan patolojik bir durumu ifade eder. Miyosteatoz, iskelet kasının radyasyon atenuasyonu değeri (HU cinsinden dansitesi) ile karakterize edilerek klasik olarak bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde değerlendirilir. Miyosteatozun, son yıllarda HSK ve hepatik metastazlar da dahil olmak üzere birçok kanserde kötü tedavi yanıtının ve sağkalımın negatif göstergesi olduğunu öne sürülmektedir (98, 99, 100). Sarkopenik, miyosteatotik, visceral obez ve ciltaltı yağ dokusu artışı olan örnekler Resim 3 ve 4’te gösterilmiştir.



Resim 3. 67 yaşındaki kadın hastada abdomen çevresindeki toplam kas hacminde azalma (sarkopeni) ve kas dansitesinde azalma (miyosteatoz) izleniyor.



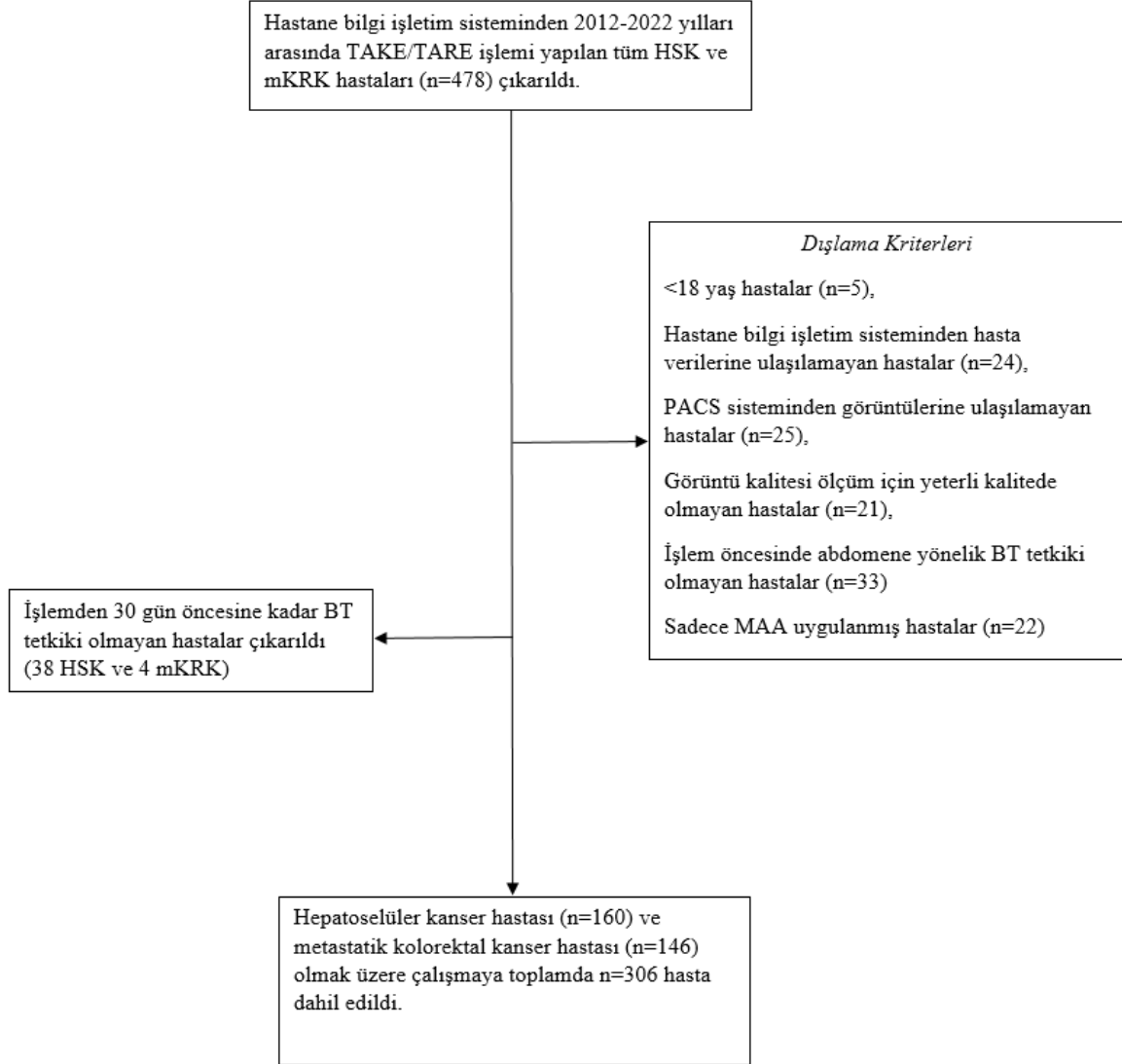
Resim 4. 72 yaşındaki erkek hastada ciltaltı (a) ve viseral (b) yağ dokusunda artış izlenirken abdomen çevresi kas hacmi (c) ve kas dansitesi (c) normaldir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2023/08-13 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya 1 Ocak 2012-31 Aralık 2022 tarihleri arasında, merkezimizde intraarteryal tedavi (TARE/TAKE) uygulanmış primer ve sekonder karaciğer malignitesi olan 18 yaş üstündeki hastalar dahil edilmiştir. Hastane bilgi işletim sisteminden verilerine ulaşılamayan hastalar, PACS (Picture Archiving and Documentation System) sisteminden görüntülerine ulaşılamayan hastalar, görüntü kalitesi ölçüm için yeterli olmayanlar, TARE tedavisi uygulanmayıp sadece Tc-99m MAA alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 5).

HSK ve mKRK tanısı alan olguların demografi verileri, laboratuvar değerleri, lokorejyonel tedavi yöntemleri, radyolojik görüntülemeleri, son kontrol tarihleri ve ölüm tarihi retrospektif olarak hastane bilgi işletim sistemi ve PACS üzerinden elde edilmiştir. Hepatoselüler kanser ve metastatik kolorektal kanser hastaları ayrı ayrı gruplandırılmış ve değerlendirmeler ayrı yapılmıştır. Hastanın intraarteryal tedavi öncesi ve sonrasındaki radyolojik görüntülemelerinden sarkopeni, miyosteatoz ve yağ ölçümleri yapılmıştır. Sarkopeni, miyosteatoz ve yağ ölçümlerinin progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkisi ve bu parametrelerin tedavi yanıtı ile ilişkisi retrospektif olarak incelenmiştir.



Şekil 5. Araştırmanın akış şeması.

3.2. İntraarteryal Tedavi

Hastaların aldıkları intraarteryal tedaviler hastanemiz vasküler girişimsel radyoloji ünitesinde 3 ayrı girişimsel radyolog (BP, FGE, FÇ) tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3. Vücut Kompozisyon Değerlerinin Ölçümü

Vücut kompozisyonu değerlerinin değerlendirilmesi için intraarteryal işlemden en çok 30 gün önce elde edilmiş kontrastlı abdomen tomografisi incelemeleri üzerinden psoas kas alanı,

toplam iskelet kası alanı (İKA), iskelet kası dansitesi (İKD), ciltaltı yağ dokusu alanı(CYDA) ve viseral yağ dokusu alanları(VYDA) ölçüldü.

Ölçümler hasta görüntülerinin PACS sisteminden Syngo.via yazılımı (Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) üzerine aktarılması ile bu yazılım üzerinden üçüncü lomber vertebra (L3) seviyesindeki kesitten yapıldı (Resim 5-8). Programda ölçülen değerler cm^3 cinsinden verilmekte olup ölçülen değerleri 1 cm kesit kalınlığına karşılık gelen değer ile standardize ederek (örneğin 5 mm kesit kalınlığında ölçülen değeri 2 ile çarparak) kesitteki voksellerin z aksı 1 cm^2 'e eşitlendi. Bulduğumuz yeni değerlerin literatürdeki cm^2 cinsinden verilen alan değerine karşılık geldiği saptandı ve alan ölçüm sonuçları için bu yeni değerler kullanıldı. Toplam psoas kası alanı (PKA), toplam kas alanı (İKA) (psoas, erektör spina, kuadratus lumborum, rektus abdominis, transversus abdominis ve iç ve dış oblik abdominal kaslar), toplam cilt altı yağ dokusu alanı ve toplam viseral yağ dokusu alanı hesaplandı. İskelet kasını belirlemek için programın kas dansitesi aralığı için önerdiği -50 ile 142 HU arasındaki değerler, ciltaltı yağ dokusu için -200 ile -40 HU arası değerler, viseral yağ dokusu için de -200 ile -40 HU arasındaki değerler kullanıldı. Hastaların intraarteryal tedavi sonrası 0-6. ayda elde edilen ilk kontrol BT tetkiklerinde vücut kompozisyon ölçümleri tekrar yapılarak tedavi sonrası değerlerdeki değişikliklerin sağkalım ve tedavi yanıtı ile ilişkisi irdelendi.

3.3.1. Vücut Kompozisyon Değerlerinin Tanımları

Ölçülen vücut kompozisyon parametreleri, m^2 cinsinden boya bölünerek normalize edilip hesaplandı. Bu standardizasyon sonucunda;

Psoas Kası İndeksi (PKİ)=Psoas Kası Alanı/Boyun karesi,

İskelet Kası İndeksi (İKİ)=İskelet Kası Alanı/Boyun karesi,

İskelet Kası Dansitesi = İskelet Kası Dansitesi (İKD) (herhangi bir işlem yapılmadı),

Viseral Yağ Dokusu İndeksi (VYDİ)=Viseral Yağ Dokusu Alanı/Boyun karesi,

Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi (CYDİ)=Ciltaltı Yağ Dokusu Alanı/Boyun karesi

gibi indeksler tanımlandı. İskelet kası dansitesi, İKA'nın ortalama Hounsfield Birimi (HU) değeri üzerinden hesaplanıp miyosteatoz durumu bu veri üzerinden değerlendirildi. Sarkopeni ve miyosteatoz eşik değerleri için daha önce literatürde belirlenen ve kabul görmüş eşik değerleri kullanıldı (101). Sarkopeni için İKİ eşik değeri vücut kitle indeksi ve cinsiyete göre

değişmekte, miyosteatoz için ise İKD eşik değeri cinsiyetten bağımsız vücut kitle indeksine göre değişmektedir (Tablo 15). Cilt altı ya da viseral yağlanmayı tanımlamak için literatürde cilt altı ve viseral yağ alanının kesin bir eşik değeri henüz standardize edilmemiştir. Önceki çalışmalarda viseral yağ alanı için sınır değer olarak 100 cm² ve 130 cm² gibi değerler kullanılmış olup sınır değer için kendi hasta popülasyonunun yayılım ölçütlerini kullananlar da mevcuttur (102, 103). Biz de çalışmamızda cilt altı ve viseral yağ alanı için eşik değerleri çalışmamızdaki hastaların bu veri setlerindeki ortanca değerleri olarak belirleyip bu değeri aşan kişileri cilt altı/viseral yağlanması olan hastalar diye tanımladık.

	Sarkopeni Sınır Değeri	Miyosteatoz Sınır Değeri
Erkek	VKİ <25 kg/m ² → İKİ<43 cm ² /m ² VKİ ≥25 kg/m ² → İKİ<53 cm ² /m ²	VKİ <25 kg/m ² → İKD<41 cm ² /m ² VKİ ≥25 kg/m ² → İKD<33 cm ² /m ²
Kadın	İKİ<41 cm ² /m ²	

Tablo 15. Çalışmamızda sarkopeni ve miyosteatoz tanımları için kullanılan sınır değerler.

3.4. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı değerlendirmesi HSK hasta grubunda mRECIST kılavuzuna göre, mKRK tanısı olan hasta grubunda ise RECIST 1.1 kılavuzuna göre yapıldı. Hastalar tedavi yanıtlarına göre 0-3. ay, 4-6. ay ve 6-12. aylarda ayrı ayrı olmak üzere tam yanıtlı, kısmi yanıtlı, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık olarak 4 gruba ayrıldı. Objektif yanıt oranı (tam yanıt+kısmi yanıt) hasta sayısının toplam hasta sayısına bölünmesi ile; lokal hastalık kontrol oranı ise (tam yanıt+kısmi yanıt+stabil hastalık) hasta sayısının toplam hasta sayısına bölünmesi ile elde edildi. Her iki hasta grubunda tedavi yanıt parametrelerinin vücut kompozisyon değerleri ve sağkalım ile olan ilişkisi analiz edildi.

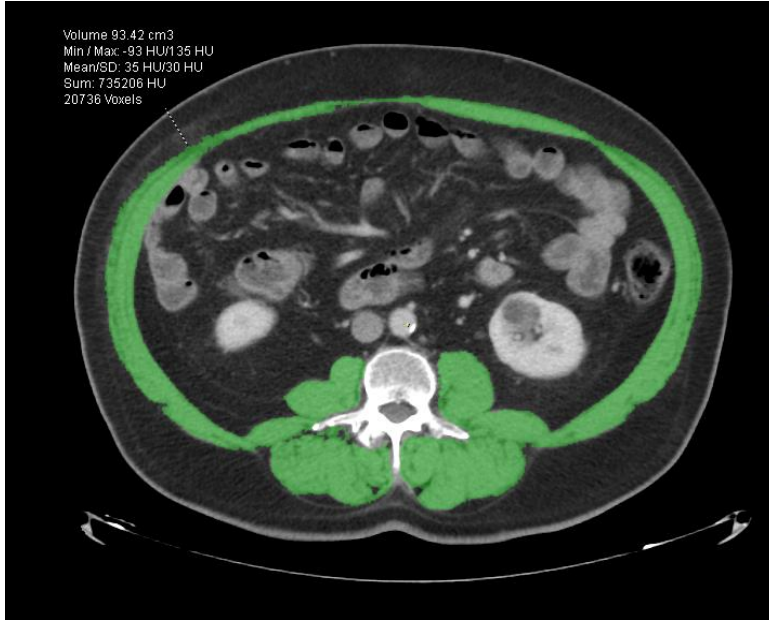
Progresyonsuz sağkalım, ilk tedavi tarihi ile ölüm tarihi, karaciğerdeki radyolojik ilerleme veya son kaydedilen ziyaret tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Karaciğer nakli olan hastalar nakil tarihinde sansürlendi. Genel sağkalım ise ilk tedavi tarihi ile ölüm tarihi veya son kaydedilen ziyaret tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı ve karaciğer nakli yapılan hastalar nakil tarihinde sansürlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

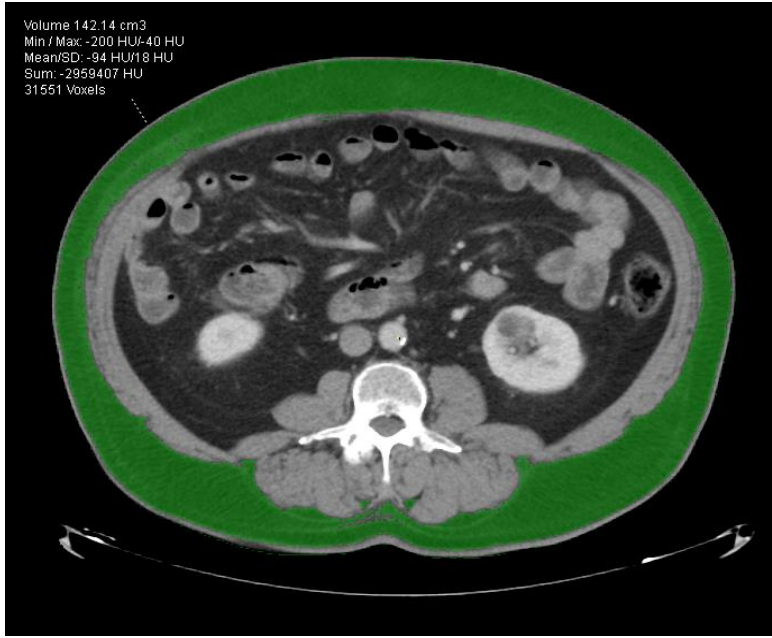
İstatistiksel analizler SPSS version 23 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) ve Stata 14 paket programları kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlere ilişkin dağılımların normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistikler verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca, çeyrekler arası dağılım aralığı, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistikler verildi. Sarkopeni-nonsarkopeni ve miyosteatoz-nonmiyosteatoz grupları arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı normallik varsayımı sağlandığında student-t testi, normallik varsayımı sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Ki-kare testleri ile incelendi. HSK ve mKRRK hastaların verileri üzerinde tek değişkenli ve çok değişkenli geri dönük eleme yöntemi ile Cox proportional hazards regresyon modelleri kullanılarak sağkalım analizi yapıldı. Ölüm gerçekleşinceye kadar geçen sürenin analizi için prognostik faktörlere göre Kaplan-Meier yöntemiyle medyan sağkalım süreleri hesaplandı. Sağkalım eğrileri log rank testi ile karşılaştırıldı. Oransal hazard varsayımı, gözlenen-beklenen yaşam eğrileri, log (-log) yaşam eğrileri ve Schoenfeld artıkları ile incelendi. R istatistik yazılım programı ile 1-1 eşleme yöntemi ile “nearest neighbour” kullanılarak “propensity score matching” yapıldı ve yeni veri seti üzerinden tekrar hasta karakteristikleri ve Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



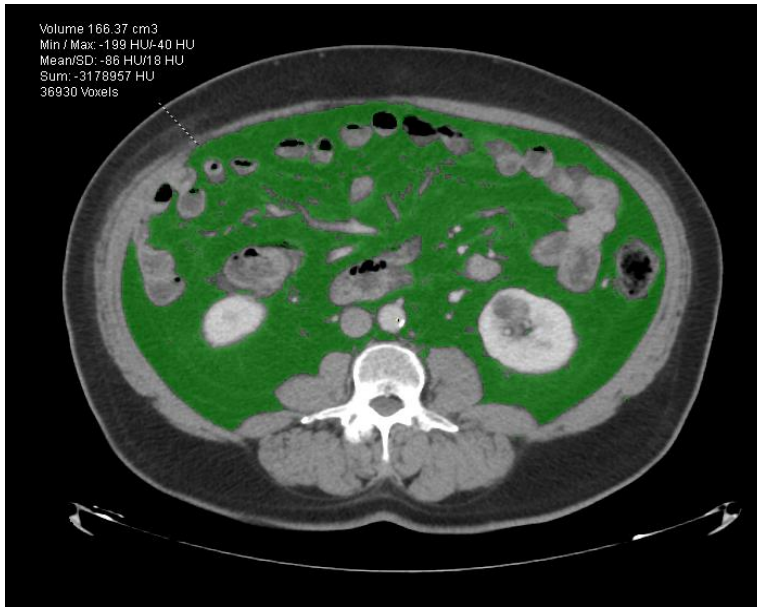
Resim 5. Syngo.via programı üzerinden vücut kompozisyon ölçümünü yapmak üzere L3 vertebra seviyesindeki kesitin seçilmesi.



Resim 6. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki toplam iskelet kası alanı ve iskelet kası dansitesinin hesaplanması.



Resim 7. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki ciltaltı yağ dokusu alanının hesaplanması.



Resim 8. Syngo.via programı üzerinden L3 vertebra seviyesindeki viseral yağ dokusu alanının hesaplanması.

4. BULGULAR

4.1. Hepatoselüler Kansere Hasta Grubunda Bulgular

Çalışmamızda 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Vasküler Girişimsel Radyoloji birimine başvuran ve intraarteryal tedavi (TARE veya TAKE) uygulanmış toplam 198 hepatoselüler kanser hastası içerisinde tedaviden 30 gün öncesine kadar BT tetkiki olmayan 38 hasta çıkarılarak bazal tetkiki olan 160 hasta üzerinden analizler yapıldı. Hastaların 37(%23.1)'si kadın, 123(%76.9)'i erkekti. Yaş ortalaması 63.45 ± 11.79 , ortanca değeri 64[58,71] idi.

Hastaların 33(%20.6)'sinde siroz yokken, 127(%79.7)'sinde bulgulara siroz da eşlik etmekteydi. Sirozu olan hastaların 73(%62.9)'ünde etyolojide HBV, 15(%12.9)'ünde HCV, 8(%6.9)'ünde alkol ve 15(%12.9)'ünde NASH(Non-Alkolik Steatohepatit) yer almaktaydı. 2(%1,7) hastada Budd-Chiari Sendromu, 2(%1,7) hastada otoimmün hepatit ve 1(%0.4) hastada da konjenital hepatik fibrozis mevcuttu.

BCLC 2022 kılavuzunu doğrultusunda BCLC 0 grubunda 5(%3.1), A1 grubunda 42(%26.4), A2 grubunda 14(%8.8), B1 grubunda 3(%1.9), B2 grubunda 49(%30.8), B3 grubunda 34(%21.4) ve C grubunda 12(%7.6) hasta yer aldı ve D grubunda ise hasta yoktu.

Seksen bir (%50.6) hastanın albumin düzeyi 3.5 g/dL değerinin üstünde iken 79 (%49.4) hastanın albumin düzeyi bu değerinin altında idi. 109(%68.1) hastanın AFP düzeyi 400 ng/mL değerinin altında iken 51 (%31.9) hastanın AFP düzeyi bu değerinin üstünde idi.

Tüm hastalara ait ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 5.76[2.12, 14.95] ay, ortanca genel sağkalım süresi 13.23[3.96, 34.09] ay idi. Hastalarda işlem sonrasında erken komplikasyon olmadı.

Hastaların vücut kompozisyon değerlerine baktığımızda sarkopenik hasta sayısı 74 (%46.2), miyosteatotik hasta sayısı 91(%56.9), viseral yağ indeksinde artış olan hasta sayısı 100 (%62.5) ve ciltaltı yağ indeksinde artış olan hasta sayısı 84 (%52.5) idi. Tüm hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

	<i>Ortalama(st. sapma) Ortanca [çeyreklikler]</i>	<i>Hasta sayısı(n=160)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
Yaş	63.45 (11.79)		100
Cinsiyet	Kadın Erkek	37 123	23.1 76.9
İşlem Türü	TAKE TARE TAKE+TARE	59 66 35	36.9 41.3 21.9
Siroz varlığı	Yok Var	33 127	20.6 79.7
Siroz Nedeni	HBV HCV Alkol NASH Diğer	73 15 8 15 5	62.9 12.9 6.9 12.9 4.3
İşlem Yapılan Lob	Sağ Lob Sol Lob Sağ ve Sol Lob	128 40 30	64.6 20.2 15.2
ECOG Skoru	0 1 2 3 4 5	83 53 15 9 0 0	51.9 33.1 9.4 5.6 0.0 0.0
Child-Pugh Grubu	A B C	133 25 2	83.1 15.6 1.3
BCLC Evresi	0 A1 A2 B1 B2 B3 C D	5 42 14 3 49 34 12 0	3.1 26.4 8.8 1.9 30.8 21.4 7.6 0.0
Albumin düzeyi	3.5 g/dl<	81	50.6

	3.5 g/dl>	79	49.4
AFP düzeyi	400 ng/ml>	109	68.1
	400 ng/ml<	51	31.9
MELD Skoru		8.83 [7.29, 10.78]	
ALBI Skoru		-2.17 (0.52)	
Sağkalım Durumu	Sağ	36	22.5
	Ölü	124	77.5
İzlem Süresi, (ay)		13.23 [3.96, 34.09]	100
Progresyonsuz izlem süresi, (ay)		5.76 [2.12, 14.95]	100
VKİ Yüksekliği	Normal	70	43.7
	Artmış	90	56.3
Sarkopeni Durumu	Sarkopenik Değil	86	53.8
	Sarkopenik	74	46.2
Miyosteatoz Durumu	Miyosteatotik Değil	69	43.1
	Miyosteatotik	91	56.9
Viseral Yağ İndeksi Artışı	Yok	60	37.5
	Var	100	62.5
Ciltaltı Yağ İndeksi Artışı	Yok	76	48.5
	Var	84	52.5

Tablo 16. Hepatoselüler kanser hastalarına ait demografik ve klinik özellikler, laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri.

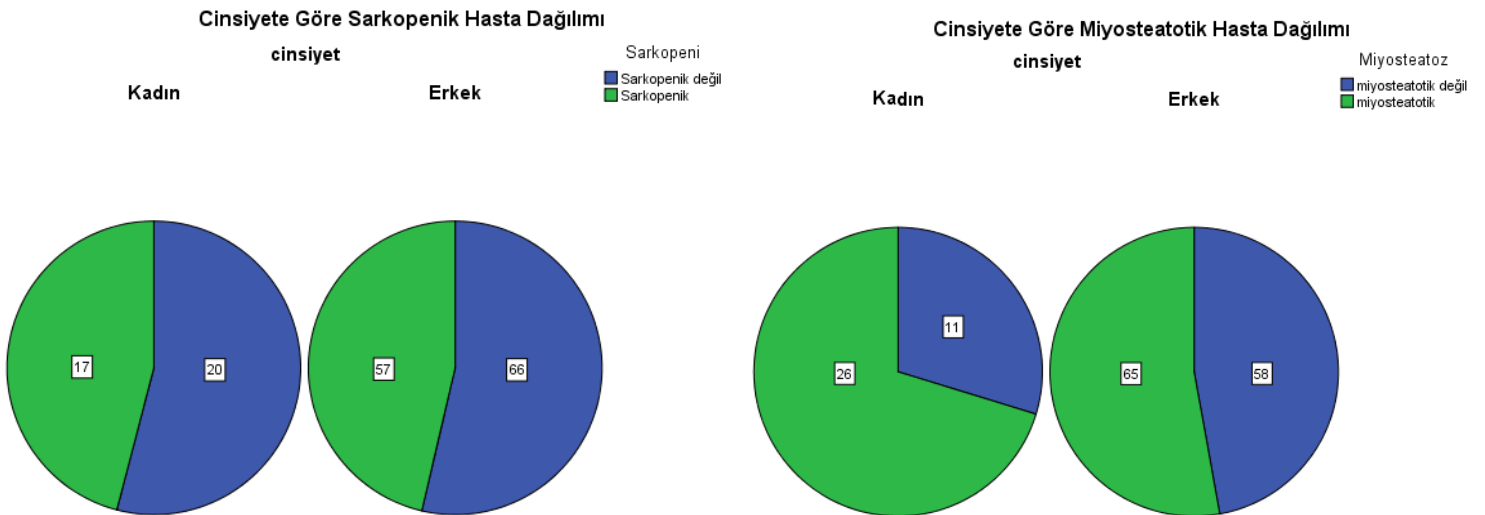
Hastalar sarkopenik olan ve olmayan gruplar olarak ikiye ayrılıp klinik, laboratuvar ve vücut kompozisyon ölçümleri bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı incelenmiştir.

Cinsiyete göre sarkopenik hasta dağılımına bakıldığında sarkopenik hastaların 17(%23.0)'si kadın iken, sarkopenik olmayan hastaların 20(%23.3)'si kadın olup (Şekil 6) cinsiyet dağılımındaki bu küçük farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.966$). Benzer biçimde sarkopenik olan ve olmayan gruplarda yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.988$) (Tablo 17). Cinsiyete göre miyosteatotik hasta dağılımına bakıldığında miyosteatotik hastaların 26(%28.6)'si kadın iken, miyosteatotik olmayan

hastaların 11(%15.9)'si kadın olup (Şekil 6) cinsiyet dağılımındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.061).

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p-değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
Hasta Sayısı	160 (100)	74 (46.3)	86 (53.8)	
Yaş, ortalama (standart sapma)	63.45 (11.79)	63.54 (13.69)	63.51 (10.40)	0.988 ^a
Cinsiyet	Kadın	37 (23.1)	17 (23.0)	0.966 ^b
	Erkek	123 (76.9)	57 (77.0)	

Tablo 17. Bazal incelemede sarkopenik olan ve olmayan hastalara ait frekans, yaş ve cinsiyet verileri (a:Bağımsız gruplarda student t-testi, b: Pearson ki-kare testi)



Şekil 6. Hepatoselüler kanserli hastalarda cinsiyete göre sarkopeni ve miyosteatoz durumunu belirten hasta sayılarına göre oluşturulmuş pasta grafikleri.

ALBI skoru ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında sarkopenik hasta grubunda sarkopenik olmayan hasta grubuna göre ALBI skoru istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.014).

HAP (Hepatoma Arterial-Embolisation Prognostic Score) skoru ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında skorunda arttıkça sarkopenik hasta oranında artış izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.026).

TARE uygulanan hastalarda sarkopenik grupta verilen toplam dozun ortanca değeri 2.20 [1.21, 4.00] GBecquerel, sarkopenik olmayan grupta 2.40 [1.15, 3.23] GBecquerel'dir. Her iki grup arasında dozlar açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.704).

Sarkopenik olan ve olmayan gruplarda arasındaki klinik parametreler ve çeşitli evreleme sistemlerinin karşılaştırılması Tablo 18'de toplu biçimde verilmiştir.

		Sarkopeni Durumu			p- değeri
		Toplam, n(%)	Var, n(%)	Yok, n(%)	
Siroz Durumu	Yok	33 (20.6)	15 (20.3)	18 (20.9)	0.918 ^b
	Var	127 (79.4)	59 (79.7)	68 (79.1)	
Siroz Nedeni	HBV	73 (62.9)	33 (68.8)	40 (58.8)	0.783 ^b
	HCV	15 (12.9)	6 (12.5)	9 (13.2)	
	Alkol	8 (6.9)	2 (4.2)	6 (8.8)	
	NASH	15 (12.9)	5 (10.4)	10 (14.7)	
	Diğer	5 (4.3)	2 (4.2)	3 (4.4)	
Önceden Tedavi Varlığı	Yok	128 (80.0)	60 (81.1)	68 (79.1)	0.751 ^b
	Var	32 (20.0)	14 (18.9)	18 (20.9)	
İşlem Tipi	TAKE	59 (36.9)	26 (35.1)	33 (38.4)	<0.019 ^b
	TARE	66 (41.3)	38 (51.4)	28 (32.6)	
	TAKE+TARE	35 (21.9)	10 (13.5)	25 (29.1)	
İşlem Yapılan Lob	Sağ Lob	104 (65.0)	47 (63.5)	57 (66.3)	0.910 ^b
	Sol Lob	32 (20.0)	15 (20.3)	17 (19.8)	
	Sağ ve Sol Lob	24 (15.0)	12 (16.2)	12 (14.0)	
Child-Pugh Evresi	A	133 (83.1)	57 (77.0)	76 (88.4)	0.089 ^b
	B	25 (15.6)	15 (20.3)	10 (11.6)	
	C	2 (1.3)	2 (2.7)	0 (0.0)	
BCLC Evresi	0	5 (3.1)	1 (1.4)	4 (4.7)	0.132 ^b
	A1	42 (26.4)	17 (23.3)	25 (29.1)	
	A2	14 (8.8)	4 (5.5)	10 (11.6)	
	B1	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (3.5)	
	B2	49 (30.8)	24 (32.9)	25 (29.1)	
	B3	34 (21.4)	18 (24.7)	16 (18.8)	

	C	12 (7.6)	9 (12.3)	3 (3.5)	
	D	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ECOG Skoru	0	83 (51.9)	31 (41.9)	52 (60.5)	0.068 ^b
	1	53 (33.1)	27 (36.5)	26 (30.2)	
	2	15 (9.4)	10 (13.5)	5 (5.8)	
	3	9 (5.6)	6 (8.1)	3 (3.5)	
MELD Skoru, ortanca [çeyreklikler]		8.83 [7.29, 10.78]	9.14 [7.26, 10.87]	8.66 [7.08, 10.45]	0.235 ^c
ALBI Skoru, ortalama (standart sapma)		-2.17 (0.52)	-2.06 (0.54)	-2.26 (0.47)	0.014^a
HAP Derecesi	A	25 (15.6)	7 (9.5)	18 (20.9)	0.026^b
	B	51 (31.9)	24 (32.4)	27 (31.4)	
	C	49 (30.6)	20 (27.0)	29 (33.7)	
	D	35 (21.9)	23 (31.1)	12 (14.0)	
Kullanılan mikroküre (TARE yapılan grupta)	Resin	18 (17.8)	8 (16.6)	10 (18.8)	0.957 ^b
	Cam	81 (80.2)	39 (81.2)	42 (79.2)	
	Resin ve Cam	2 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.0)	
Verilen Toplam Doz, GBq (TARE yapılan grupta)		2.31 [1.15, 3.50]	2.20 [1.21, 4.00]	2.40 [1.15, 3.23]	0.704 ^c

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi

Tablo 18. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda klinik parametreler ve çeşitli evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar değerleri açısından sarkopeni olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında HSK hastalarında albümin düzeylerinin sarkopenik hasta grubunda sarkopenik olmayan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğunu izliyoruz (p=0.008)

AFP düzeyi ile ilişkiye bakıldığında sarkopenik hastalardaki AFP düzeylerinin sarkopenik olmayan hastalara göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.019). Ayrıca serum ALP düzeyi sarkopenik hasta grubunda daha yüksek olup bu ilişki de istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.032).

Hastaların laboratuvar parametreleri ile sarkopeni ilişkisi Tablo 19'da belirtilmiştir.

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p-değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
Albumin düzeyi, ortalama (standart sapma)	3.51 (0.53)	3.38 (0.53)	3.60 (0.50)	0.008^a
Bilirubin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	0.95 [0.64, 1.50]	0.94 [0.62, 1.59]	0.88 [0.65, 1.36]	0.768 ^c
Kreatinin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	0.75 [0.65, 0.93]	0.74 [0.58, 0.94]	0.75 [0.67, 0.91]	0.675 ^c
AST düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	45 [31.0, 75.5]	48.00 [33.75, 81.00]	43.00 [30.00, 65.25]	0.184 ^c
ALT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	30.50 [21.75, 49.25]	31.00 [21.50, 47.25]	31.00 [21.75, 53.00]	0.839 ^c
GGT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	93.00 [54.00, 193.50]	130.00 [68.00, 227.75]	90.00 [52.50, 202.25]	0.074 ^c
ALP düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	125.50 [90.00, 183.00]	160.50 [90.75, 217.50]	120.50 [93.50, 169.25]	0.032^c
Trombosit düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	141.00 [88.50, 208.25]	138.50 [86.00, 204.25]	151.00 [94.75, 221.50]	0.463 ^c
Nötrofil düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	4.20 [2.80, 5.79]	3.95 [2.80, 5.55]	4.20 [2.90, 5.79]	0.726 ^c
INR düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	1.13 [1.04, 1.24]	1.10 [1.04, 1.23]	1.10 [1.04, 1.24]	0.982 ^c
NLR, ortanca [çeyreklikler]	3.86 [2.43, 7.11]	4.02 [2.59, 7.85]	3.63 [2.53, 6.61]	0.355 ^c
Sodyum düzeyi, ortalama (standart sapma)	137.03 (2.88)	136.75 (2.92)	137.26 (2.73)	0.256 ^a
AFP düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	36.44 [5.30, 858.35]	187.64 [7.76, 1878.80]	14.91 [3.95, 600.35]	0.019^c

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi

Tablo 19. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda çeşitli laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Vücut kitle indeksi ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında sarkopenik hasta grubunda daha düşük izlenen VKİ değerleri istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0.003).

Ciltaltı ve viseral yağ indeksleri ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında sarkopeni olan grupta hem ciltaltı hem de viseral yağ indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (p=0.001).

Sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 20'de topluca gösterilmiştir.

	Sarkopeni Durumu			p-değeri
	Toplam, n(%)	Var, n(%)	Yok, n(%)	
VKİ, ortanca [çeyreklikler]	25.71 [23.44, 28.73]	24.89 [22.85, 27.66]	26.67 [24.22, 30.09]	0.003^c
Psoas Kas İndeksi, ortalama, (standart sapma)	17.89 (5.43)	15.43 (4.45)	20.04 (5.31)	<0.001
İskelet Kası Dansitesi, (standart sapma)	29.38 (9.13)	28.43 (9.82)	30.69 (8.37)	0.119 ^a
Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi, ortanca [çeyreklikler]	58.57 [35.56, 88.03]	48.27 [31.12, 76.17]	66.63 [42.41, 102.34]	0.001^c
Viseral Yağ Dokusu İndeksi, (standart sapma)	62.77 (35.12)	53.58 (31.26)	71.41 (35.87)	0.001^a

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi.

Tablo 20. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması.

4.1.1. Hastaların Tedavi Yanıt Bulguları ve Vücut Kompozisyon Parametreleri ile İlişkisi

Hastaların kontrol görüntülemeleri ilk yılda 0-3. ay, 4-6. ay ve 7-12. aylar arasında çekilen tetkiklere bakılarak bu üç farklı zaman diliminde mRECIST kılavuzuna göre tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık oranlarına bakıldı.

0-3. aylar arasındaki veriler incelendiğinde lokal hastalık kontrol oranı %77.7 (115/148), objektif yanıt oranı %55.4 (82/148) hesaplanmıştır. 4-6 aylar arasında bu oranlar sırasıyla %67.2 (72/107) ve 38.3 (41/107); 7-12. aylar arasında ise %51.0 (50/98) ve %30.6 (30/98)'dir (Tablo 21-23).

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	15	10,1
	Kısmi Yanıt	67	45,3
	Stabil Hastalık	33	22,3
	İlerleyici Hastalık	33	22,3
	Toplam	148	100,0

Tablo 21. Hastaların 0-3. ayda elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	18	16,8
	Kısmi Yanıt	23	21,5
	Stabil Hastalık	31	29,0
	İlerleyici Hastalık	35	32,7
	Toplam	107	100,0

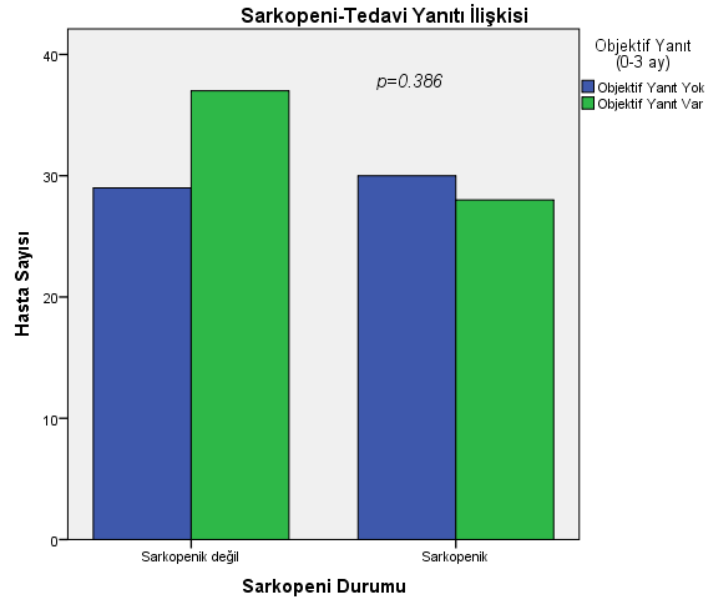
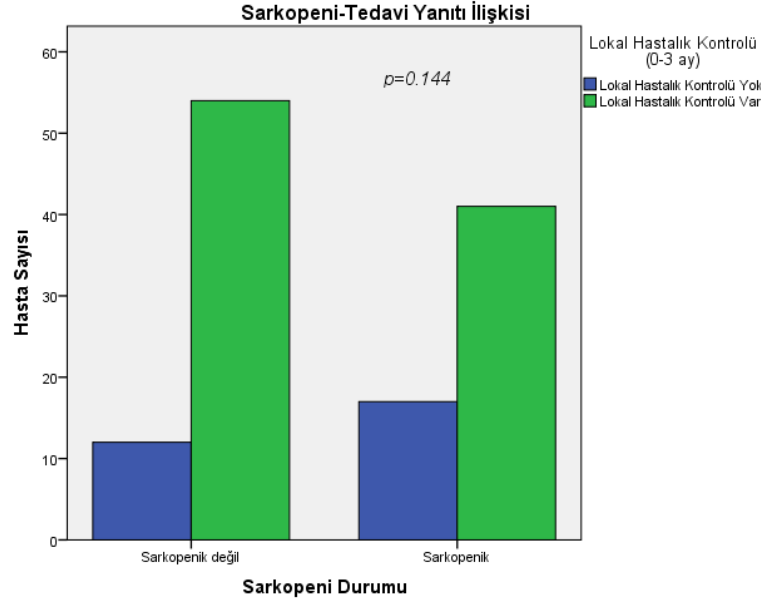
Tablo 22. Hastaların 4-6. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	18	18,4
	Kısmi Yanıt	12	12,2
	Stabil Hastalık	20	20,4
	İlerleyici Hastalık	48	49,0
	Toplam	98	100,0

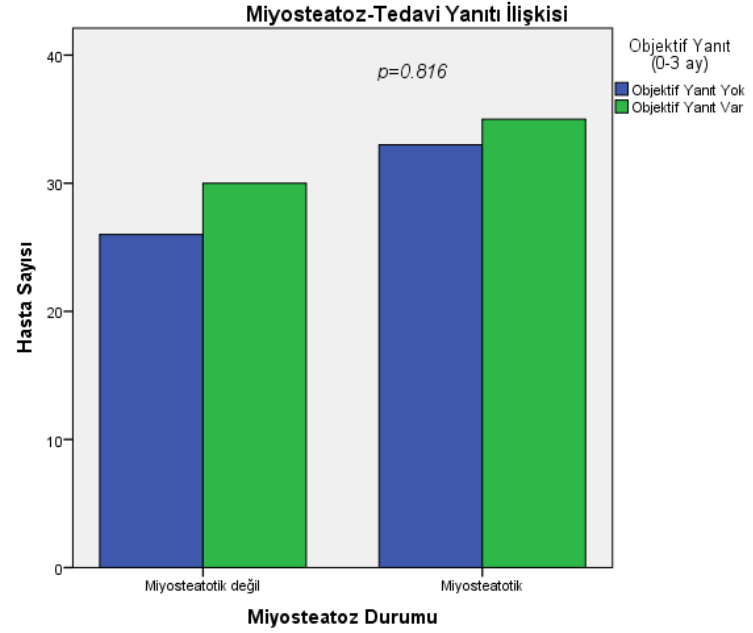
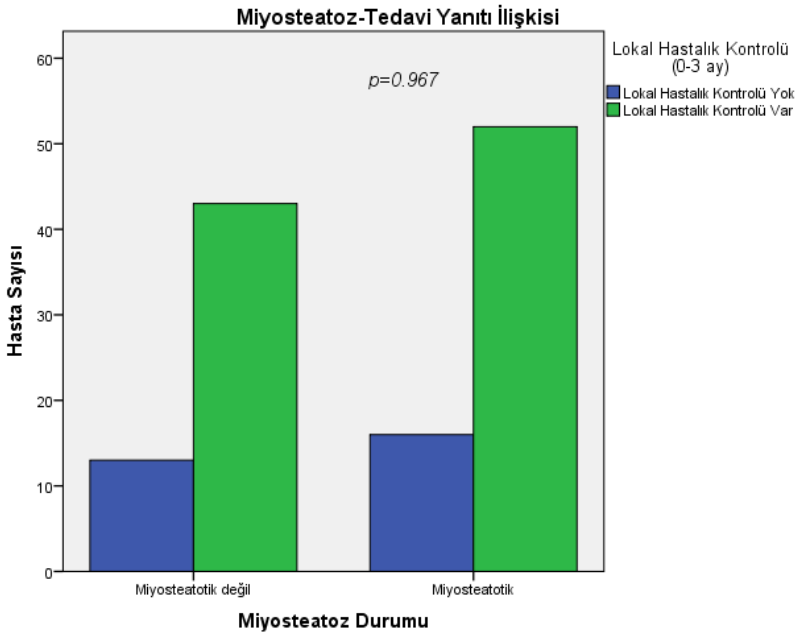
Tablo 23. Hastaların 7-12. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde mRECIST kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tedavi yanıtı değerlendirilen (0-3. aylar arasında) hastalarda sarkopenik hasta grubunda lokal hastalık kontrolü oranı %70.7 (41/58), objektif yanıt oranı %48.2 (28/58) bulunmuştur. Miyosteatotik hastalarda ise lokal hastalık kontrolü oranı %76 (52/68) , objektif yanıt oranı % 51.4 (35/68) bulunmuştur.

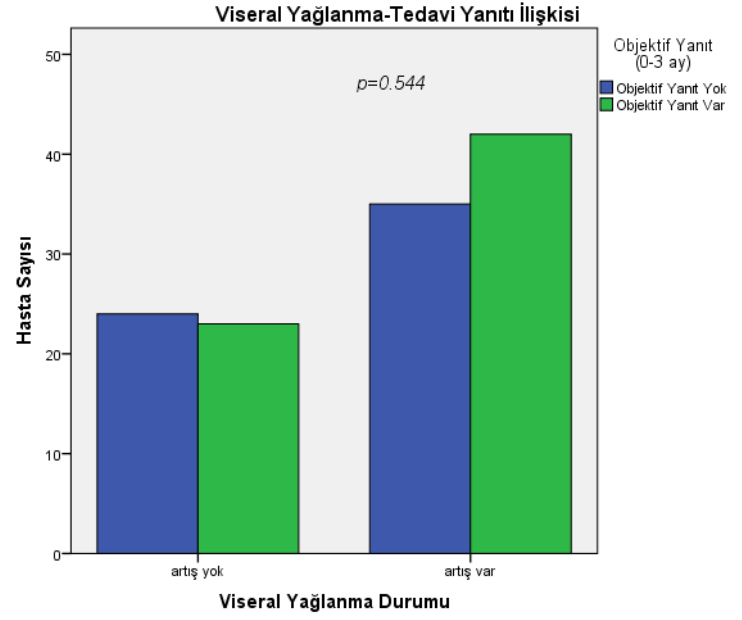
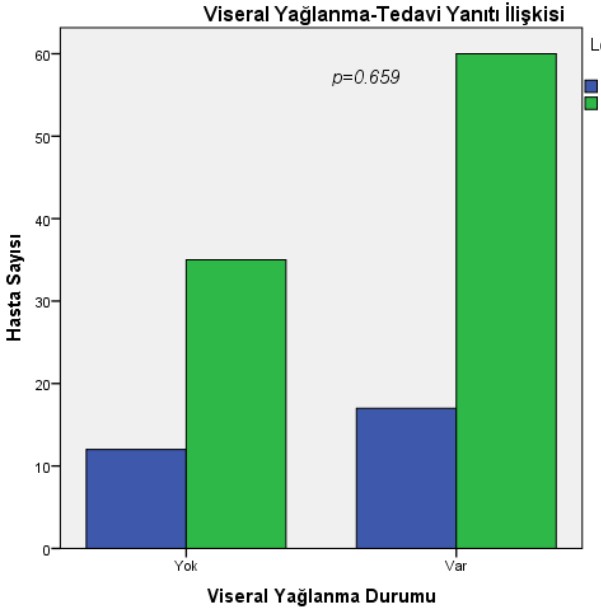
Sarkopenik hastalarda izlenen daha düşük lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.144$ ve $p=0.386$) (Şekil 7). Diğer vücut kompozisyon değerleri ile tedavi yanıtı ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (Şekil 8-10).



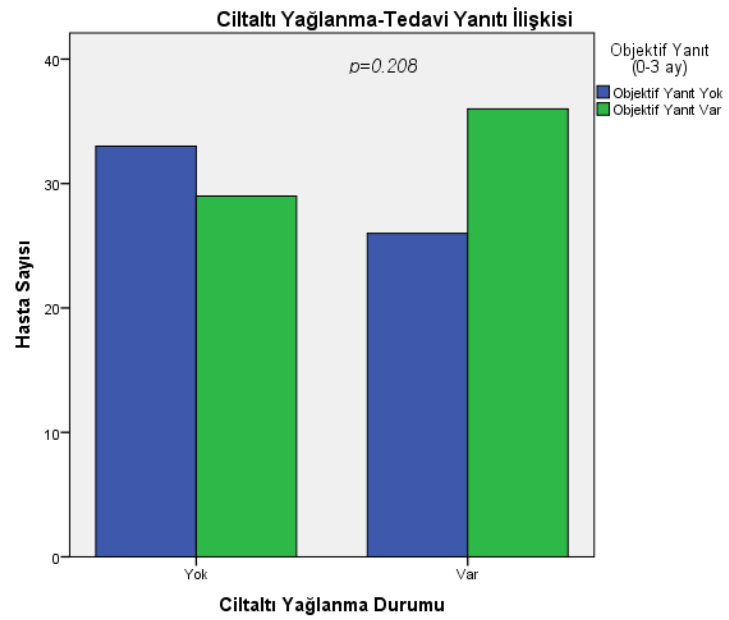
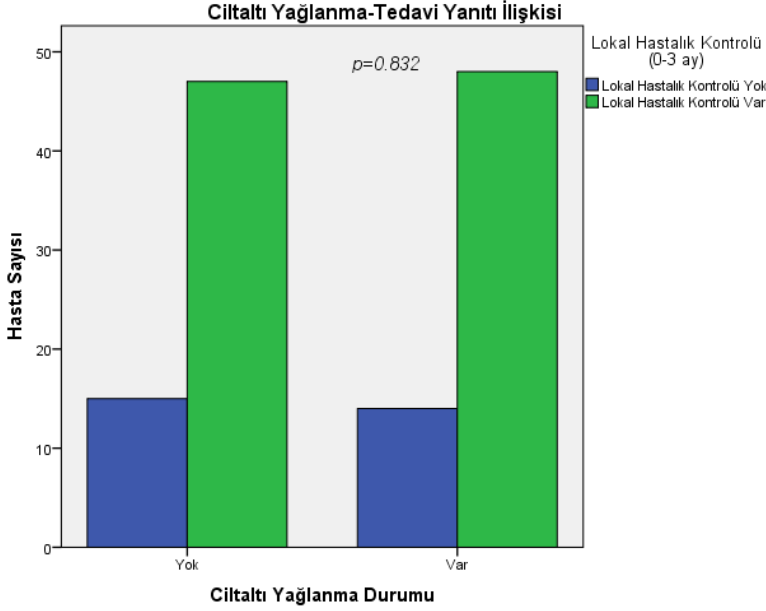
Şekil 7. Tedavi yanıtı ile sarkopeni ilişkisine bakıldığında sarkopenik hastalarda izlenen daha düşük lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.144$, $p=0.386$).



Şekil 8. Tedavi yanıtı ile miyosteatoz ilişkisine bakıldığında miyosteatotik hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.967$, $p=0.816$).



Şekil 9. Tedavi yanıtı ile viseral yağlanmanın ilişkisine bakıldığında viseral yağlanması olan hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.659$, $p=0.544$).



Şekil 10. Tedavi yanıtı ile ciltaltı yağlanmanın ilişkisine bakıldığında ciltaltı yağlanması olan hastalarda izlenen lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranı farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.832$, $p=0.208$).

4.1.2. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Hastaların tedavi yanıtını etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik 0-3 aylık süredeki lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt için tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış olup analiz sonucunda lokal hastalık kontrolünü ECOG skoru, HAP skoru ve INR düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (Tablo 24). AFP düzeyi değişkeni de lokal hastalık yanıtını belirlemekte olup tip 1 hata düzeyi sınır değere yakındır (0.057). Objektif yanıtın belirleyicileri arasında ise yapılan işlem tipi, HAP skoru, AFP artışı, GGT artışı yer almıştır.

Değişkenler	Lokal Hastalık Kontrolü			Objektif Yanıt		
	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş (<65/≥65)	1.24	0.57-2.70	0.582	0.97	0.51-1.87	0.943
Cinsiyet (E/K)	0.58	0.20-1.65	0.310	0.48	0.21-1.12	0.090
Siroz Durumu (Var/Yok)	1.62	0.63-4.12	0.314	1.43	0.62-3.30	0.403
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.447			0.024
TARE/TAKE	0.66	0.28-1.55	0.344	0.36	0.17-0.76	0.008
TAKE+TARE/TAKE	1.27	0.41-3.97	0.676	0.78	0.32-1.92	0.597
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.67	0.28-1.59	0.366	0.87	0.41-1.84	0.716
Child Evresi (B/A)	0.73	0.28-1.94	0.534	1.65	0.68-4.00	0.263
BCLC Evresi (B-D/0-A)	0.97	0.43-2.17	0.938	0.81	0.41-1.59	0.547
ECOG Skoru (2-3/0-1)	0.19	0.07-0.53	0.001	0.42	0.15-1.14	0.088
ALBİ Skoru (3/1-2)	2.07	0.24-17.49	0.502	6.06	0.72-50.61	0.096
MELD Skoru (Yüksek/Düşük)	0.61	0.28-1.33	0.213	0.69	0.36-1.33	0.270
HAP Skoru						
A (Referans)			0.011			0.026
B	0.53	0.13-2.10	0.365	1.09	0.38-3.13	0.867
C	1.40	0.30-6.49	0.667	0.90	0.31-2.60	0.856
D	0.22	0.05-0.90	0.035	0.26	0.08-0.85	0.026
Albumin (3.5 g/dL≥/3.5 g/dL<)	0.92	0.46-2.00	0.843	0.89	0.47-1.71	0.741
Bilirubin (1 mg/dL</1 mg/dL≥)	0.62	0.28-1.35	0.227	0.88	0.46-1.70	0.709
Kreatinin (1.2 mg/dL</1.2 mg/dL≥)	1.04	0.35-3.05	0.944	0.70	0.28-1.70	0.428
INR (1.1</1.1≥)	0.36	0.15-0.87	0.023	0.83	0.43-1.60	0.581
NLR (2.8</2.8≥)	0.92	0.42-2.02	0.844	0.99	0.52-1.90	0.971
AFP (≥400 ng/mL/<400 ng/mL)	0.46	0.21-1.02	0.057	0.41	0.21-0.83	0.012
AST (40 IU/L</40 IU/L≥)	0.69	0.31-1.51	0.354	0.66	0.34-1.29	0.225
ALT artışı (50 IU/L</50 IU/L≥)	0.85	0.38-1.89	0.694	0.71	0.36-1.39	0.317
GGT artışı (65 IU/L</65 IU/L≥)	0.55	0.21-1.46	0.231	0.45	0.21-0.98	0.046
ALP artışı (130 IU/L</130 IU/L≥)	0.71	0.32-1.55	0.392	0.55	0.29-1.07	0.078
Sarkopeni (Var/yok)	0.53	0.23-1.24	0.147	0.73	0.36-1.48	0.387
Miyosteatoz (Var/yok)	0.98	0.42-2.26	0.967	1.08	0.53-2.21	0.816
Viseral Yağlanma (Var/yok)	0.79	0.34-1.83	0.591	1.25	0.60-2.59	0.544
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	1.25	0.54-2.89	0.591	2.02	0.98-4.17	0.057

Tablo 24. Hepatoselüler kanser hastalarında 0-3. aylardaki lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde tip 1 hata düzeyi 0.100 seviyesinin altında olanları dahil ettiğimiz çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise lokal hastalık kontrolünün belirleyicileri arasında ECOG skoru (Odds Oranı: 0.12, %95 güven aralığı: 0.03-0.41 ve p=0.001), AFP artışı (Odds Oranı: 0.42, %95 güven aralığı: 0.16-1.08, p=0.073) ve INR yüksekliği (Odds Oranı: 0.19, %95 güven aralığı: 0.06-0.57, p=0.003) yer almaktadır. Yani ECOG skorunun 0 ya da 1 yerine 2 ya da 3 oluşu lokal hastalık kontrolü riskini %88 azalmaktadır. Benzer şekilde AFP değerinin 400 ng/mL'den yüksek oluşu bu değerin altında olanlara kıyasla lokal hastalık kontrolü riskini %58 azalmaktadır. Yani AFP değeri yüksek olanlarda lokal hastalık kontrolü neredeyse 2 kata yakın daha az olmaktadır.

Objektif yanıt prediktörlerine göz atacak olursak cinsiyet (Odds Oranı: 0.30, %95 güven aralığı: 0.11-0.81, p=0.017), ECOG skoru (Odds Oranı: 0.26, %95 güven aralığı: 0.08-0.89, p=0.032), AFP yüksekliği (Odds Oranı: 0.36, %95 güven aralığı: 0.16-0.81, p=0.014) ve ALBI skoru (Odds Oranı: 7.23, %95 güven aralığı: 0.76-68.61, p=0.085) değişkenleri bağımsız prediktörlerdir. Yani kadın yerine erkek cinsiyete sahip olma objektif yanıt riskini %70 azalma olup bu da erkek cinsiyette objektif yanıtın daha az görüldüğünü ifade etmektedir. Benzer şekilde ECOG skorunun yüksek oluşu ($1 <$) objektif yanıt riskini %74 azaltmaktadır (Tablo 25).

Değişkenler	Lokal Hastalık Kontrolü			Objektif Yanıt		
	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Cinsiyet (E/K)	-	-	-	0.30	0.11-0.81	0.017
ECOG Skoru (2-3/0-1)	0.12	0.03-0.41	0.001	0.26	0.08-0.89	0.032
AFP (≥ 400 ng/mL/ < 400 ng/mL)	0.42	0.16-1.08	0.073	0.36	0.16-0.81	0.014
ALBI Skoru (3/1-2)	-	-	-	7.23	0.76-68.61	0.085
INR ($1.1 < / 1.1 \geq$)	0.19	0.06-0.57	0.003	-	-	-

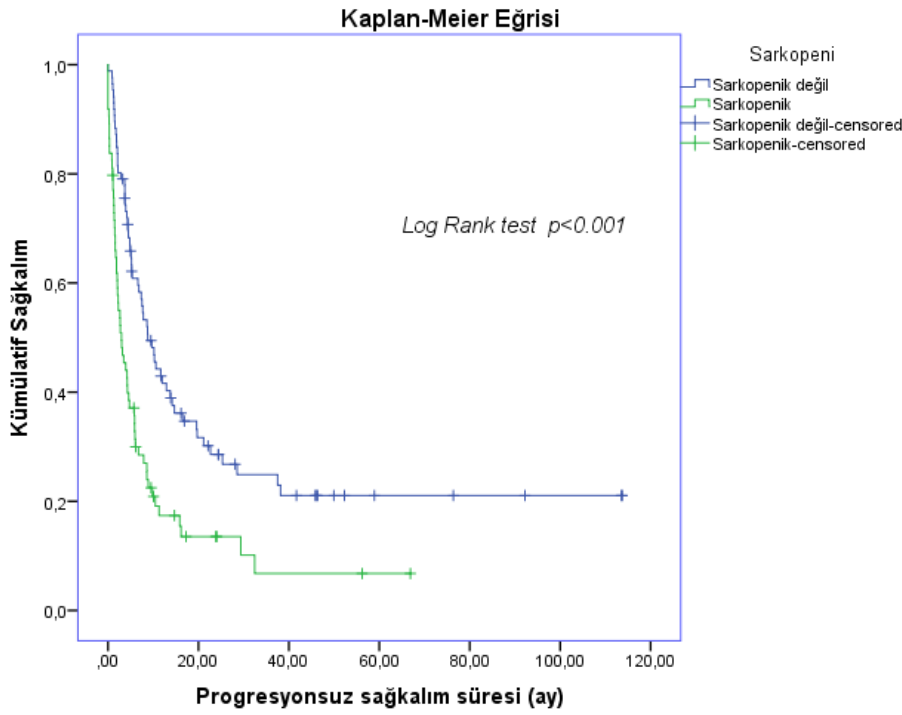
Tablo 25. Hepatoselüler kanser hastalarında 0-3. aylardaki lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

4.1.3 Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisi

Sarkopenik hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9.91 ± 2.30 ay iken bu değer sarkopenik olmayan grupta 31.52 ± 5.16 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde sarkopenik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 26). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 11).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Sarkopenik değil	31,528	5,164	21,407	41,649	8,800	1,470	5,919	11,681
Sarkopenik	9,912	2,303	5,397	14,427	2,970	,804	1,395	4,545
Toplam	23,327	3,443	16,578	30,076	5,370	,871	3,662	7,078

Tablo 26. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlıdır ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

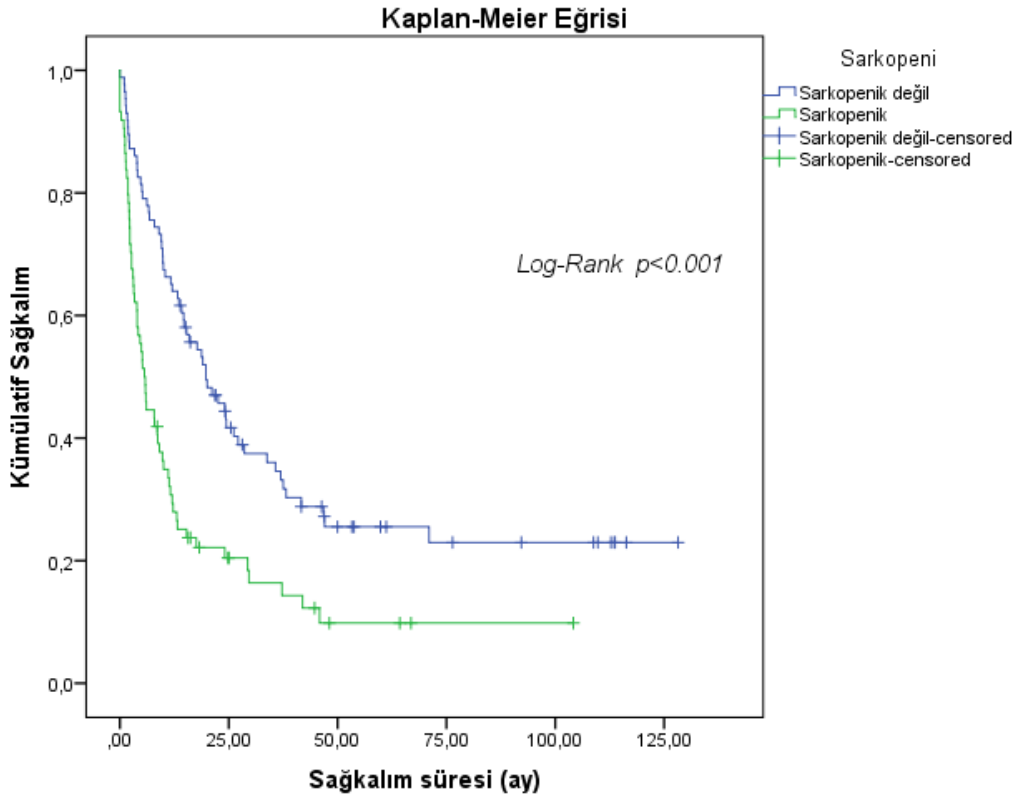


Şekil 11. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik grupta progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlıdır ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Sarkopenik hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 18.61 ± 3.82 ay iken bu değer sarkopenik olmayan grupta 43.26 ± 5.59 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde sarkopenik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 27). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 12).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Sarkopenik değil	43,265	5,599	32,291	54,239	19,730	3,975	11,940	27,520
Sarkopenik	18,619	3,820	11,132	26,106	5,600	,753	4,125	7,075
Toplam	32,908	3,831	25,399	40,416	11,600	1,449	8,760	14,440

Tablo 27. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

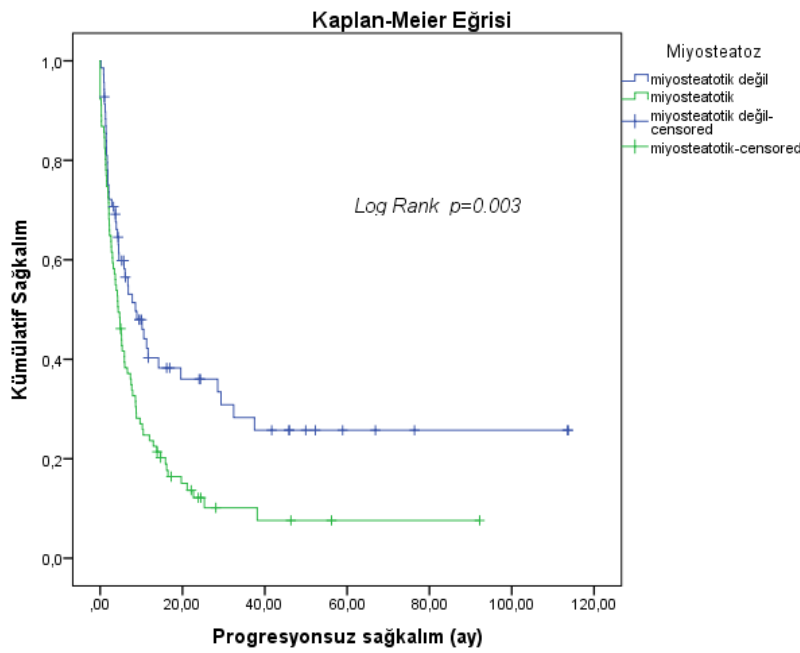


Şekil 12. Hepatoselüler kanser hastalarında sarkopenik olan grupta toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Miyosteatotik hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 13.27 ± 2.81 ay iken bu değer miyosteatotik olmayan grupta 35.84 ± 6.43 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde miyosteatotik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 28). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.003$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 13).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Miyosteatotik değil	35,846	6,435	23,232	48,459	8,570	2,307	4,049	13,091
Miyosteatotik	13,272	2,815	7,753	18,790	4,370	,660	3,076	5,664
Toplam	23,304	3,449	16,544	30,064	5,370	,873	3,658	7,082

Tablo 28. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.003$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

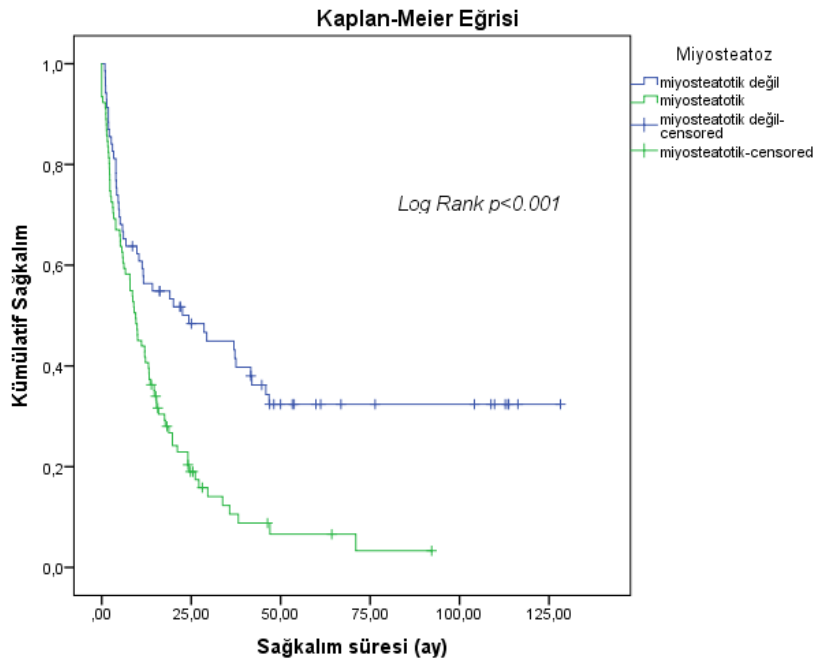


Şekil 13. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.003$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Miyosteatotik hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 16.29 ± 2.39 ay iken bu değer miyosteatotik olmayan grupta 51.31 ± 6.84 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde miyosteatotik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 29). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 14).

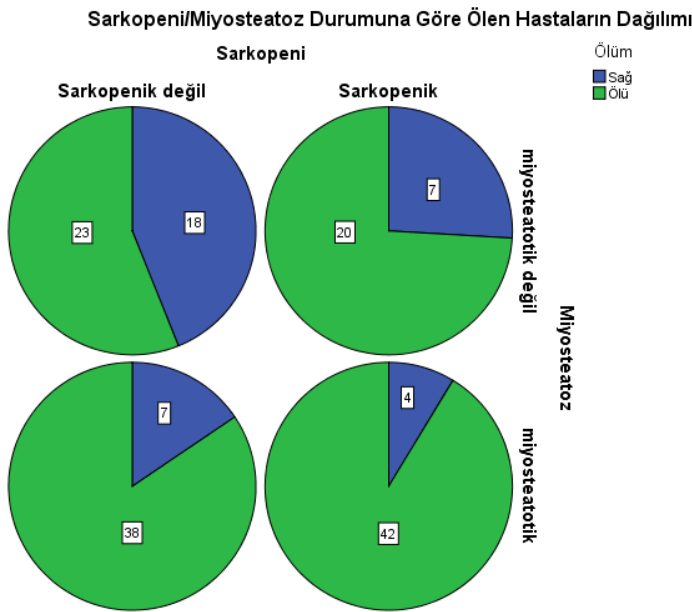
	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Miyosteatotik değil	51,318	6,847	37,897	64,739	24,330	9,483	5,744	42,916
Miyosteatotik	16,298	2,393	11,607	20,989	9,470	1,296	6,930	12,010
Toplam	32,856	3,833	25,342	40,369	11,600	1,497	8,666	14,534

Tablo 29. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).



Şekil 14. Hepatoselüler kanser hastalarında miyosteatotik olan grupta toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Hem sarkopeni hem de miyosteatoz durumunun sağkalım ile ilişkisi birlikte incelendiğinde mortalite oranlarının en düşük olduğu grubun sarkopenik /miyosteatotik olmayan grup, en yüksek olduğu grubun ise hem sarkopenik hem de miyosteatotik olan grup olduğu görüldü (Şekil 15).



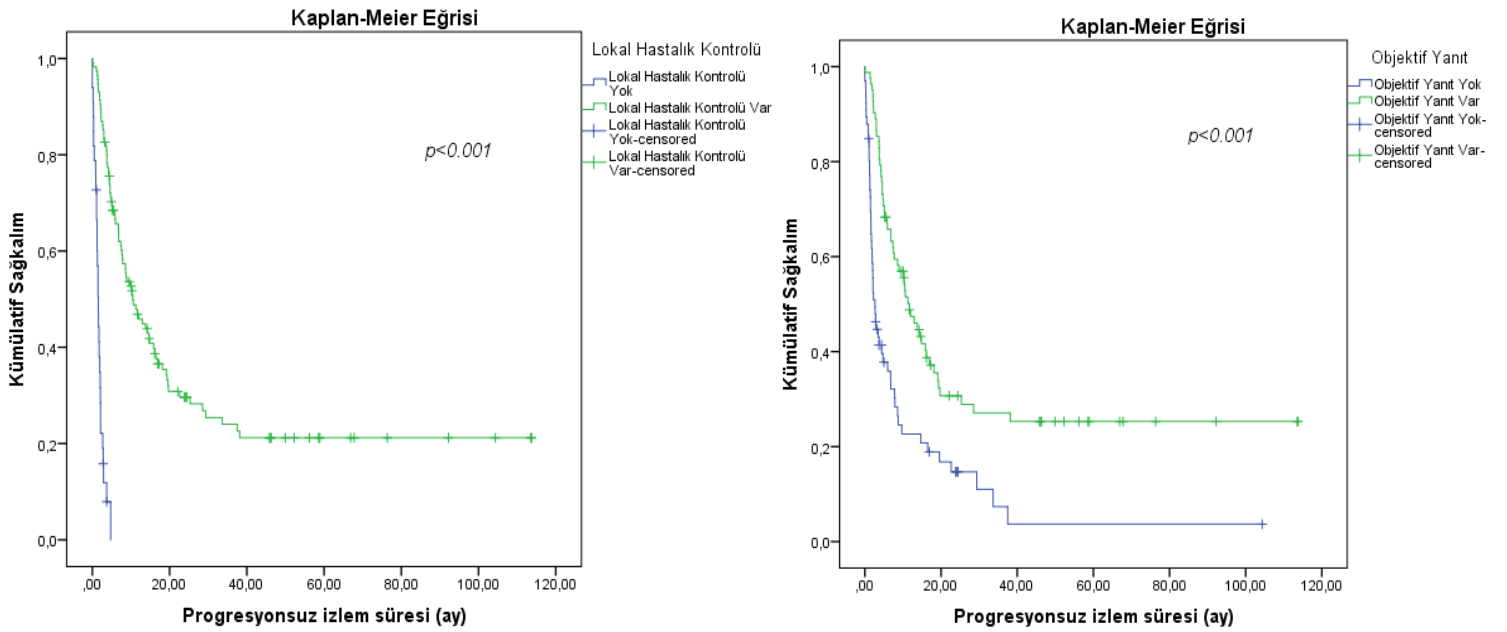
Şekil 15. Hepatoselüler kanserli hastalarda sarkopeni/miyosteatoz durumuna göre mortalite yüzdeleri gösterilmiştir. Sarkopenik veya miyosteatotik hastaların mortalite oranlarının olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözleniyor.

4.1.4 Hastaların Tedavi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi

Hastaların tedavi yanıtı ile sağkalım ilişkisine baktığımızda lokal hastalık kontrolü olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 10.47 ay iken lokal hastalık kontrolü olmayan hastalarda bu süre 1.53 ay (Tablo 30) olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Şekil 16). Benzer şekilde objektif yanıtı olan hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 11.67 ay iken objektif yanıtı olmayan hastalarda bu süre 2.67 ay (Tablo 31) olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.001$) (Şekil 16).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
Lokal Hastalık Kontrolü Yok	1,722	,227	1,276	2,167	1,530	,209	1,120	1,940
Lokal Hastalık Kontrolü Var	32,442	4,461	23,699	41,184	10,470	1,943	6,662	14,278
Objektif Yanıt Yok	11,229	3,221	4,915	17,543	2,670	,474	1,741	3,599
Objektif Yanıt Var	36,103	5,489	25,344	46,861	11,670	1,849	8,046	15,294

Tablo 30. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

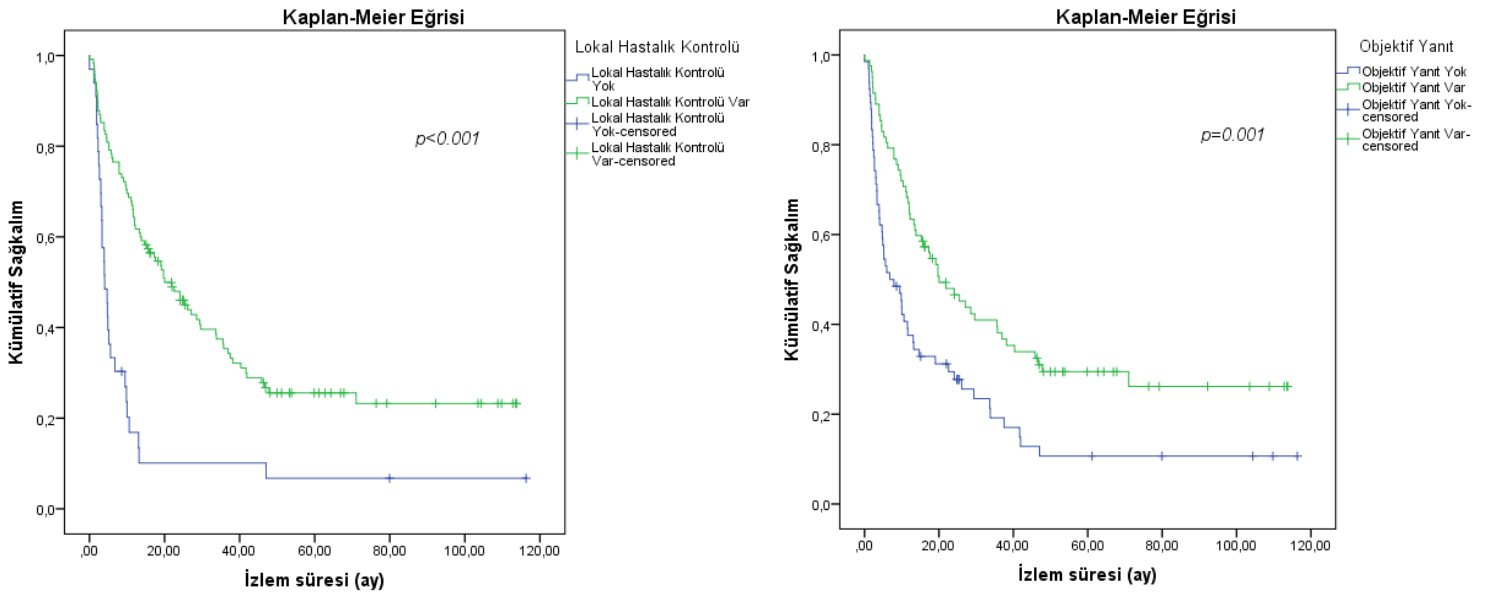


Şekil 16. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tedavi yanıtı ile genel sağkalım parametrelerinin ilişkisine baktığımızda lokal hastalık kontrolü olan hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 20.03 ay iken lokal hastalık kontrolü olmayan hastalarda bu süre 4.03 ay (Tablo 31) olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 17). Benzer şekilde objektif yanıtı olan hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 20.03 ay iken objektif yanıtı olmayan hastalarda bu süre 6.77 ay (Tablo 31) olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.001$) (Şekil 17).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
Lokal Hastalık Kontrolü Yok	13,952	5,187	3,784	24,119	4,030	,827	2,409	5,651
Lokal Hastalık Kontrolü Var	40,572	4,241	32,259	48,885	20,030	3,649	12,878	27,182
Objektif Yanıt Yok	23,168	4,582	14,187	32,150	6,770	2,428	2,011	11,529
Objektif Yanıt Var	43,718	5,155	33,614	53,822	20,030	4,515	11,181	28,879

Tablo 31. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre belirgin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$ ve $p=0.001$).



Şekil 17. Hepatoselüler kanser hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.001$).

4.1.5. Kontrol Görüntülemelerde Vücut Kompozisyon Değerlerindeki Değişim ile Sağkalım İlişkisi

Hastaların 0-6. aylar arasında elde edilmiş ilk kontrol BT incelemelerinden iskelet kası indeksi ve dansitesi ölçümleri tekrar yapılmış ve azalma/artış yönündeki değişimler kaydedilmiştir. İskelet kası indeksi açısından bakıldığında toplamda 79(%49.7) hastanın indeks değeri azalırken, 80(%50.3) hastanın değeri artmıştır. İskelet kası dansitesi açısından bakıldığında 78(%49.0) hastanın dansitesi azalırken, 81(%51.0) hastanın dansitesi artmıştır (Tablo 32). 1 hastanın kontrol görüntülemesi bu zaman aralığında çekilmediği için değerlendirme

yapılmamıştır. Kontrol incelemelerde iskelet kası indeksi bazal incelemeye göre azalan veya artan hastalarda bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı iken ($p<0.001$ ve $p<0.001$); iskelet kası dansitesindeki değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.108$ ve $p=0.206$) (Tablo 32).

	Bazal ölçüm, ortalama (st sapma)	Kontrol ölçüm, ortalama (st sapma)	p değeri*
Kontrolde İskelet Kası İndeksi			
Azalan (n=79)	42.90 (7.48)	39.80 (7.77)	<0.001
Artan (n=80)	53.17 (9.96)	57.90 (11.29)	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesi			
Azalan (n=78)	24.98 (8.36)	24.67 (8.32)	0.108
Artan (n=81)	34.08 (7.36)	34.91 (7.62)	0.206

*:Bağımlı gruplarda student t testi.

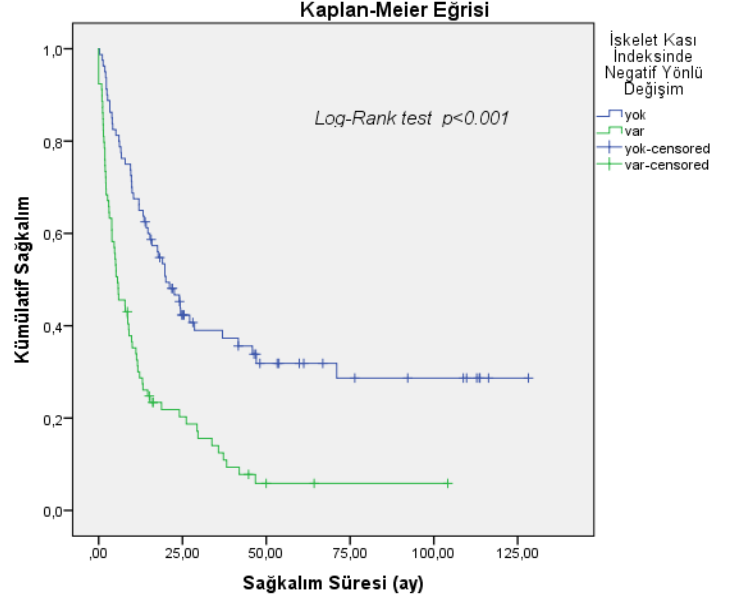
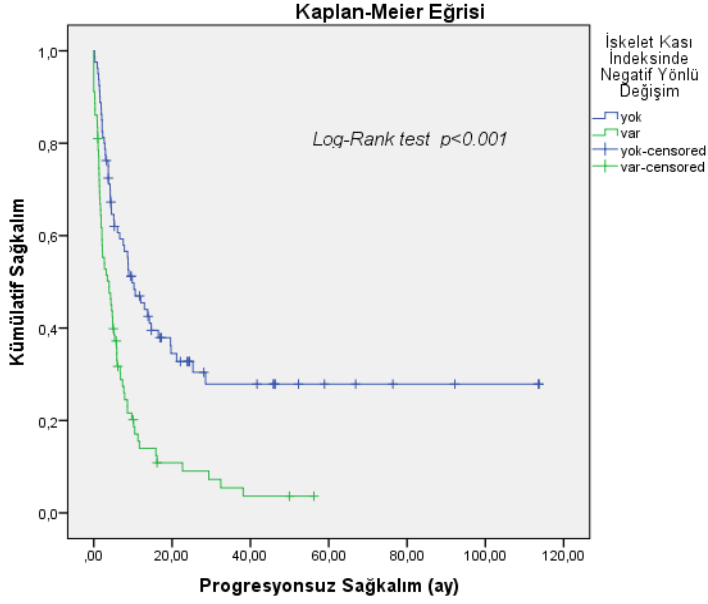
Tablo 32. Hepatoselüler kanser hastalarında bazal ve 0-6. aylar arasındaki kontrol incelemelerdeki iskelet kası indeksi ve dansitesindeki değişim.

Hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksindeki negatif yönlü değişimler progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak olumsuz etki yapmıştır ($p<0.001$). Şekil 18’de bu ilişkiler sağkalım eğrileri ile gösterilmiştir.

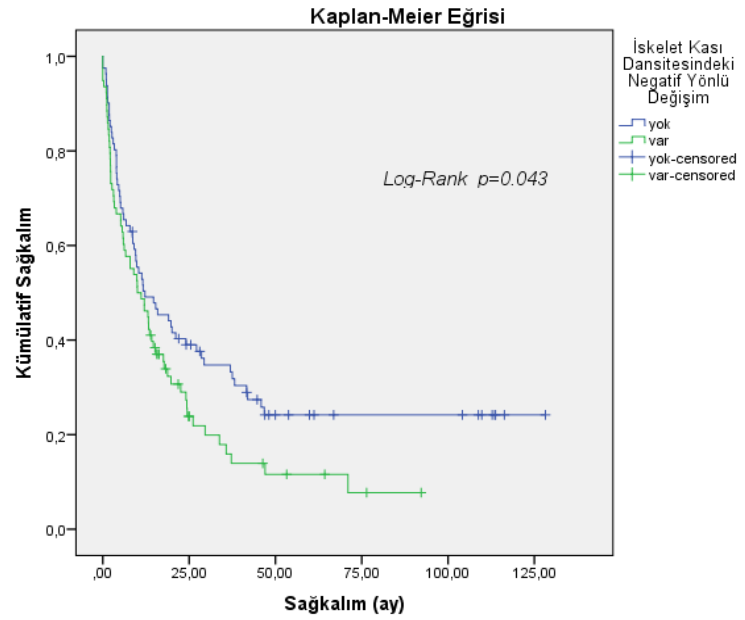
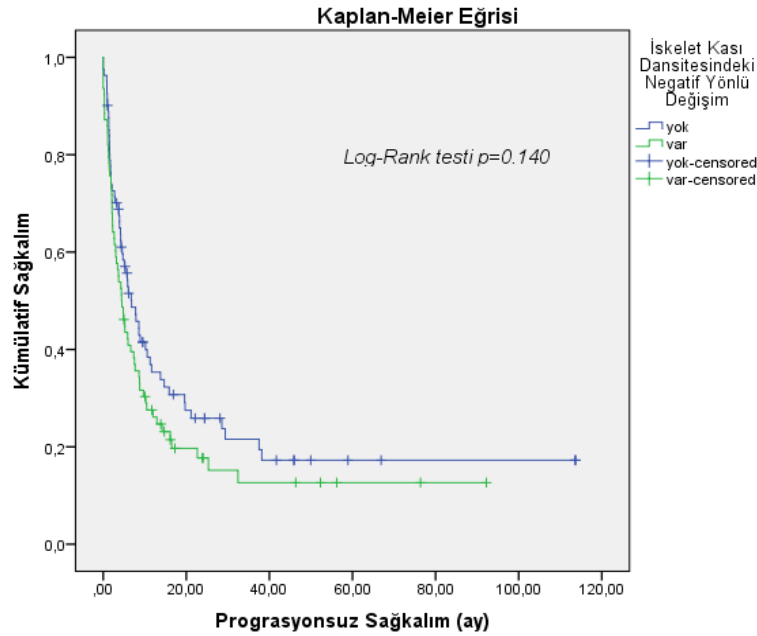
İskelet kası dansitesindeki negatif yönlü değişimin progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.140$) genel sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi istatistiksel açıdan anlamlıdır (0.043). Şekil 19’da bu ilişkiler sağkalım eğrileri ile gösterilmiştir. Ayrıca bulgular Tablo 33’te topluca gösterilmiştir.

		Progresyonsuz Sağkalım			Genel Sağkalım		
		Ortanca Sağkalım Süresi (ay)	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Ortanca Sağkalım Süresi (ay)	Güven aralığı (%95)	p-değeri
İskelet Kası İndeksinde Negatif Yönlü Değişim	Yok Var	9.80 3.90	5.51-14.08 1.65-6.14	<0.001	20.03 5.60	13.93-26.12 2.60-8.60	<0.001
İskelet Kası Dansitesinde Negatif Yönlü Değişim	Yok Var	6.83 4.40	3.66-9.99 2.75-6.04	0.140	4.52 2.85	3.35-21.10 4.43-15.62	0.043

Tablo 33. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi ve dansitelerindeki değişimin sağkalım ile ilişkisi.

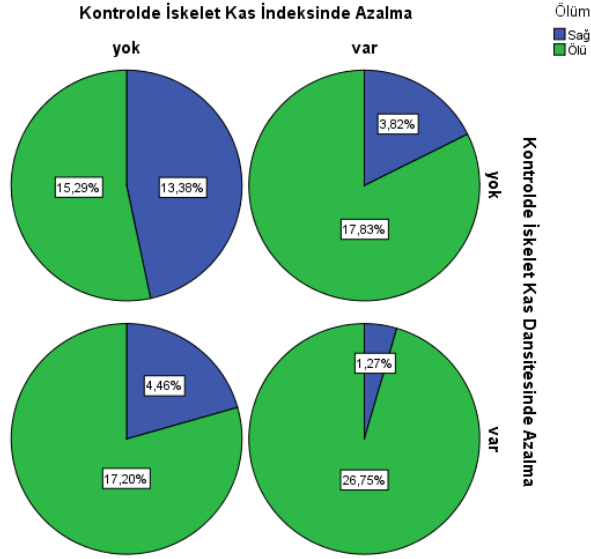


Şekil 18. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).



Şekil 19. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemelerde iskelet kası dansitesi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p=0.140$) genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.043$).

Kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi/dansitesi ile sağkalım arasındaki ilişki birlikte incelendiğinde hem kas indeksi hem de kas dansitesinin ara dönemde azalması mortalite oranlarında artış ile ilişkilidir (Şekil 20).



Şekil 20. Hepatoselüler kanser hastalarında kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi ve dansitesindeki azalma izlenen grupta ölüm oranının daha fazla olduğu izleniyor.

4.1.6. Progresyonsuz ve Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile vücut kompozisyon ölçümlerinin dahil edildiği tek değişkenli Cox Regresyon analizinde hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerinde etkili olan değişkenler ve değişkenlerin sağkalıma etki derecesi araştırılmıştır. Tek değişkenli analizde progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde yaş ($p=0.026$, $p=0.003$), işlem tipi ($p=0.005$, $p=0.003$), önceden işlem varlığı ($p=0.005$, $p=0.002$), Child evresi ($p<0.001$, $p<0.001$), albümin ($p=0.014$, $p<0.001$), AFP ($p=0.007$, $p=0.008$), psoas kas indeksi ($p=0.003$, $p<0.001$), sarkopeni ($p<0.001$, $p<0.001$), kontrol incelemelerde kas indeksinde azalma olması ($p<0.001$ ve $p<0.001$) ve miyosteatoz ($p=0.003$, $p<0.001$) etkili olmaktadır. Kontrol incelemelerde kas dansitesinde azalma olması genel sağkalım üzerinde etkili olurken ($p=0.045$), progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel anlamlı bir ilişkisi yoktur ($p=0.142$)(Tablo 34).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş (<65/≥65)	0.68	0.49-0.95	0.026	0.60	0.43-0.84	0.003
Cinsiyet (E/K)	1.29	0.86-1.93	0.202	1.20	0.80-1.80	0.357
Siroz Durumu (Var/Yok)	1.18	0.77-1.82	0.433	1.33	0.87-2.05	0.185
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.005			0.003
TARE/TAKE	1.81	1.26-2.59	0.001	1.77	1.24-2.55	0.002
TAKE+TARE/TAKE	1.30	0.83-2.01	0.240	0.98	0.64-1.52	0.995
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.56	0.37-0.84	0.005	0.53	0.35-0.79	0.002
Child Evresi						
A(Referans)			<0.001			<0.001
B/A	0.94	0.60-1.47	0.812	1.03	0.66-1.61	0.889
C/A	26.56	5.67-124.35	<0.001	42.81	8.23-222.64	<0.001
BCLC Evresi (B-D/0-A)	1.33	0.95-1.85	0.091	1.18	0.85-1.64	0.317
ECOG Skoru						
0 (Referans)			0.149			0.206
1/0	1.22	0.86-1.72	0.262	1.32	0.93-1.87	0.116
2/0	1.73	0.94-3.19	0.077	1.71	0.92-3.15	0.085
3/0	1.81	0.87-3.76	0.110	1.34	0.65-2.79	0.421
MELD Skoru (Yüksek/Düşük)	1.28	0.93-1.76	0.127	1.37	0.99-1.89	0.051
Albumin (3.5 g/dL≥/3.5 g/dL<)	1.48	1.08-2.04	0.014	1.77	1.28-2.43	<0.001
Bilirubin (1 mg/dL</1 mg/dL≥)	1.05	0.76-1.44	0.749	1.20	0.87-1.66	0.245
Kreatinin (1.2 mg/dL</1.2 mg/dL≥)	1.39	0.91-2.13	0.123	1.28	0.84-1.96	0.239
INR (1.1</1.1≥)	1.16	0.84-1.60	0.349	1.18	0.85-1.63	0.308
NLR (2.8</2.8≥)	1.10	0.80-1.51	0.547	1.09	0.79-1.50	0.584
AFP (≥400 ng/mL/<400 ng/mL)	1.58	1.13-2.22	0.007	1.58	1.12-2.21	0.008
KÇFT artışı (Var/Yok)	1.24	0.82-1.87	0.295	1.36	0.90-2.05	0.143
Psoas kas indeksi (>18.04 cm ² /m ² / <18.04 cm ² /m ²)	1.73	1.20-2.47	0.003	1.95	1.36-2.80	<0.001
Sarkopeni (Var/yok)	2.04	1.42-2.92	<0.001	2.08	1.45-2.98	<0.001
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/yok)	2.35	1.63-3.38	<0.001	2.48	1.73-3.57	<0.001
Miyosteatoz (Var/yok)	1.75	1.20-2.54	0.003	2.13	1.45-3.11	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesinde Azalma (Var/yok)	1.30	0.91-1.86	0.142	1.44	1.01-2.06	0.045
Viseral Yağlanma (Var/yok)	1.24	0.86-1.80	0.245	1.22	0.84-1.76	0.286
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	0.88	0.61-1.25	0.491	0.88	0.62-1.26	0.509

Tablo 34. Hepatoselüler Kanser Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde $p < 0.100$ olan değişkenleri dahil ederek geriye dönük eleme yöntemi (Backward Wald) sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bağımsız değişkenleri araştırdığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalım

üzerinde Child evresi (p=0.004), AFP yüksekliği (hazard oranı:1.48, %95 güven aralığı: 1.00-2.17, p=0.046), sarkopeni (hazard oranı:1.57, %95 güven aralığı: 1.05-2.34, p=0.028), miyosteatoz (hazard oranı:1.59, %95 güven aralığı: 1.09-2.33, p=0.016) ve kontrolde kas indeksinde azalma (hazard oranı=1.99, %95 güven aralığı=1.39-2.97, p=0.001) değişkenlerinin bağımsız olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Genel sağkalım üzerinde ise önceden tedavi varlığı (hazard oranı:0.51, %95 güven aralığı: 0.31-0.84, p=0.009), Child evresi (p=0.004), albümin düşüklüğü (hazard oranı=1.56, %95 güven aralığı=1.06-2.31, p=0.024), AFP yüksekliği (hazard oranı:1.83, %95 güven aralığı: 1.22-2.75, p=0.003), sarkopeni varlığı (hazard oranı=1.59, %95 güven aralığı=1.05-2.41, p=0.029), miyosteatoz varlığı (hazard oranı=1.96, %95 güven aralığı=1.32-2.92, p=0.001) ve kontrolde iskelet kası indeksinde azalma (hazard oranı=2.13, %95 güven aralığı=1.41-3.22, p<0.001) değişkenlerinin bağımsız olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. (Tablo 35).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.62	0.37-1.02	0.060	0.51	0.31-0.84	0.009
Child Evresi						
A(Referans)			0.004			0.004
B/A	0.92	0.54-1.55	0.756	0.73	0.42-1.28	0.276
C/A	13.87	2.85-67.59	0.001	13.88	2.56-75.35	0.002
Albumin (Düşük/Normal)	-	-	-	1.56	1.06-2.31	0.024
AFP (>400/<400)	1.48	1.00-2.17	0.046	1.83	1.22-2.75	0.003
Sarkopeni (Var/yok)	1.57	1.05-2.34	0.028	1.59	1.05-2.41	0.029
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/yok)	1.99	1.39-2.97	0.001	2.13	1.41-3.22	<0.001
Miyosteatoz (Var/yok)	1.59	1.09-2.33	0.016	1.96	1.32-2.92	0.001

Tablo 35. Hepatoselüler Kanser Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

4.1.7. “Propensity Score Matching” Yöntemi ile Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Yeniden Belirlenmesi

Hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki istatistiksel anlamlı olan çeşitli değişkenleri gruplar arasında benzerleştirmek ve böylece sarkopeninin prognostik etkisini daha doğru bir şekilde ortaya koyabilmek adına tüm hasta grubuna ağırlık puan eşleştirmesi (Propensity score matching: PSM) ileri istatistiksel analizi yapıldı. 1’e 1 eşleme yöntemi kullanılarak toplamda

56 sarkopenik ve 56 sarkopenik olmayan hasta grubunu içeren yeni veri seri oluşturuldu. Böylece önceki veri setinde sarkopeniye göre ayrılmış gruplar arasında farklılığı bulunan AFP düzeyi, ALP düzeyi, albumin düzeyi, HAP skoru, ALBİ skoru ve işlem tipi gibi değişkenlerin etkisinden bağımsız olarak vücut kompozisyon değerlerinin sağkalıma olan etkisini daha gerçekçi bir şekilde ortaya koymayı amaçladık. Yeni veri setine ait hastaların demografik, klinik, laboratuvar, vücut kompozisyon ölçümü ve sağkalım ile ilişkili değerleri topluca Tablo 36'da gösterilmiştir. Önceden istatistiksel anlamlı olan ve gruplar arasında farklılık oluşturan değişkenlerin artık istatistiksel anlamlı bir farklılık oluşturmadığı dikkati çekmektedir.

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p- değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
Hasta Sayısı	112 (100)	56 (50.0)	56 (50.0)	
Yaş, ortalama (standart sapma)	62.87 (12.97)	63.44 (15.01)	62.30 (10.67)	0.643 ^a
Cinsiyet				0.654 ^b
	Kadın	26 (23.2)	12 (21.4)	14 (25.0)
	Erkek	86 (76.8)	44 (78.6)	42 (75.0)
Siroz Durumu				0.468 ^b
	Yok	21 (18.8)	12 (21.4)	9 (16.1)
	Var	91 (81.3)	44 (78.6)	47 (83.9)
Siroz Nedeni				0.754 ^b
	HBV	50 (64.1)	23 (69.7)	27 (60.0)
	HCV	9 (11.5)	4 (12.1)	5 (11.1)
	Alkol	4 (5.1)	1 (3.0)	3 (6.7)
	NASH	11 (14.1)	3 (9.1)	8 (17.8)
	Diğer	4 (5.1)	2 (6.1)	2 (4.4)
Önceden Tedavi Varlığı				0.825 ^b
	Yok	85 (75.9)	42 (75.0)	43 (76.8)
	Var	27 (24.1)	14 (25.0)	13 (23.2)
İşlem Tipi				0.109 ^b
	TAKE	43 (38.4)	18 (32.1)	25 (44.6)
	TARE	47 (42.0)	29 (51.8)	18 (32.1)
	TAKE+TARE	22 (19.6)	9 (16.1)	13 (23.2)
İşlem Yapılan Lob				0.858 ^b
	Sağ Lob	72 (64.3)	35 (62.5)	37 (66.1)
	Sol Lob	24 (21.4)	12 (21.4)	12 (21.4)
	Sağ ve Sol Lob	16 (14.3)	9 (16.1)	7 (12.5)
Child-Pugh Evresi				0.303 ^b
	A	94 (83.9)	45 (80.4)	49 (87.5)
	B	18 (16.1)	11 (19.6)	7 (12.5)
	C	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCLC Evresi				0.061 ^b
	0	4 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)
	A1	28 (25.0)	17 (30.4)	11 (19.6)
	A2	13 (11.6)	4 (7.1)	9 (16.1)

	B1	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (5.4)	
	B2	36 (32.1)	17 (30.4)	19 (33.9)	
	B3	22 (19.6)	12 (21.4)	10 (17.9)	
	C	6 (5.4)	5 (8.9)	1 (1.8)	
	D	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ECOG Skoru	0	63 (56.3)	26 (46.4)	37 (66.1)	0.061 ^b
	1	36 (32.1)	20 (35.7)	16 (28.6)	
	2	9 (8.0)	6 (10.7)	3 (5.4)	
	3	4 (3.6)	4 (7.1)	0 (0.0)	
MELD Skoru, ortanca [çeyreklikler]		8.74 [7.08, 10.31]	9.05 [7.19, 10.23]	8.66 [6.95, 10.38]	0.488 ^c
ALBİ Skoru, ortalama (standart sapma)		-2.16 (0.49)	-2.17 (0.51)	-2.15 (0.48)	0.760 ^a
HAP Derecesi	A	17 (15.2)	7 (12.5)	10 (17.9)	0.554 ^b
	B	34 (30.4)	18 (32.1)	16 (28.6)	
	C	36 (32.1)	16 (28.6)	20 (35.7)	
	D	25 (22.3)	15 (26.8)	10 (17.9)	
Kullanılan mikroküre (TARE yapılan grupta)	Resin	7 (14.9)	4 (13.8)	3 (16.7)	0.711 ^b
	Cam	39 (83.0)	24 (82.8)	15 (83.3)	
	Resin ve Cam	1 (2.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	
Albumin düzeyi, ortalama (standart sapma)		3.48 (0.51)	3.50 (0.50)	3.47 (0.52)	0.728 ^a
Bilirubin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		0.92 [0.70, 1.50]	0.92 [0.58, 1.58]	0.89 [0.71, 1.46]	0.961 ^c
Kreatinin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		0.74 [0.64, 0.89]	0.74 [0.57, 0.91]	0.74 [0.66, 0.86]	0.947 ^c
AST düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		47.00 [33.25, 80.00]	46.00 [33.25, 73.50]	50.50 [34.00, 84.50]	0.275 ^c
ALT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		32.00 [23.50, 53.00]	30.00 [22.75, 44.00]	41.00 [24.00, 63.25]	0.065 ^c
GGT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		130.00 [65.25, 230.25]	123.50 [58.75, 220.00]	132.50 [68.25, 231.75]	0.619 ^c
ALP düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		136.00 [94.50, 195.75]	157.50 [87.75, 228.00]	129.50 [96.25, 190.50]	0.451 ^c
Trombosit düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		151.00 [30.00, 220.50]	155.00 [84.50, 209.50]	148.00 [94.00, 220.50]	0.747 ^c
Nötrofil düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		4.32 [2.90, 5.76]	4.25 [2.82, 5.50]	4.40 [3.30, 5.87]	0.481 ^c
INR düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		1.13 [1.04, 1.25]	1.12 [1.04, 1.25]	1.14 [1.04, 1.25]	0.554 ^c
NLR, ortanca [çeyreklikler]		4.02 [2.52, 7.53]	4.02 [2.54, 7.67]	3.94 [2.52, 7.53]	0.769 ^c
Sodyum düzeyi, ortalama (standart sapma)		137.15 (2.55)	137.32 (2.32)	136.98 (2.77)	0.485 ^a
AFP düzeyi, ortanca [çeyreklikler]		39.98 [6.01, 969.45]	175.26 [7.35, 1927.52]	16.95 [5.54, 600.35]	0.202 ^c
VKİ, ortanca [çeyreklikler]		25.46 [23.44, 28.43]	24.98 [22.57, 27.87]	27.04 [24.50, 29.30]	0.005^c
Psoas kas indeksi, ortalama (standart sapma)		17.60 (5.12)	15.72 (4.47)	19.43 (5.08)	<0.001^a

İskelet Kası Dansitesi, (standart sapma)	30.09 (8.87)	29.36 (9.66)	31.41 (7.97)	0.226 ^a
Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi, ortanca [çeyreklikler]	55.99 [32.95, 87.73]	45.85 [30.70, 75.76]	66.63 [39.39, 104.00]	0.008^c
Viseral Yağ Dokusu İndeksi, (standart sapma)	58.62 (32.25)	52.33 (32.94)	64.91 (30.55)	0.038^a
Sağkalım süresi, ay, ortanca [standart hata]	12.03 [2.33]	8.70 [1.31]	19.73 [4.98]	0.051 ^d
Progresyonsuz sağkalım süresi, ay, ortanca [standart hata]	5.90 [1.40]	4.30 [1.47]	8.73 [3.30]	0.035^d

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi, d: Log Rank testi

Tablo 36. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplarda demografik, klinik özellikler ile vücut kompozisyon ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması.

Yeni veri setinde (PSM sonrası) progresyonsuz ve genel sağkalımı belirlemeye yönelik tek değişkenli Cox regresyon analizi yaptığımızda yaş ($p=0.038$), işlem tipi ($p=0.029$), karaciğer fonksiyon testi değerlerinde (KCFT) artış ($p=0.046$), sarkopeni ($p<0.001$), kontrolde iskelet kası indeksinde azalma ($p<0.001$) ve miyosteatozun ($p=0.003$) istatistiksel anlamlı olarak progresyonsuz sağkalım üzerinde etkili olduğunu görüyoruz. Ayrıca yaş ($p=0.002$), siroz durumu ($p=0.036$), önceden tedavi varlığı ($p=0.020$), bilirubin ($p=0.023$), kreatinin ($p=0.040$), KCFT artışı ($p=0.010$), psoas kas indeksi ($p=0.010$), sarkopeni ($p<0.001$), kontrolde iskelet kas indeksine azalma ($p<0.001$) ve miyosteatoz ($p<0.001$) değişkenlerinin istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalım üzerinde etkili olduğunu belirledik (Tablo 37).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş (<65/≥65)	1.57	1.02-2.41	0.038	1.98	1.27-3.08	0.002
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	1.46	0.86-2.46	0.154	1.45	0.86-2.46	0.159
Siroz Durumu (Var/Yok)	1.55	0.86-2.80	0.144	1.88	1.04-3.40	0.036
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.088			0.187
TARE/TAKE	1.69	1.05-2.73	0.029	1.53	0.95-2.47	0.075
TAKE+TARE/TAKE	1.48	0.82-2.67	0.187	1.13	0.63-2.03	0.669
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.65	0.38-1.10	0.110	0.53	0.31-0.90	0.020
Child Evresi (B/A)	0.96	0.54-1.71	0.900	1.00	0.56-1.77	0.994
BCLC Evresi (B-D/0-A)	1.29	0.83-1.98	0.247	1.08	0.70-1.66	0.717
ECOG Skoru						
0 (Referans)			0.437			0.589
1/0	1.21	0.76-1.92	0.416	1.25	0.79-2.00	0.333
2/0	0.96	0.41-2.24	0.925	0.92	0.39-2.15	0.851
3/0	2.19	0.78-6.11	0.132	1.72	0.61-4.80	0.297
MELD Skoru (Yüksek/Düşük)	1.30	0.85-1.97	0.218	1.45	0.95-2.21	0.079
Albumin (3.5 g/dL≥/3.5 g/dL<)	1.16	0.76-1.77	0.469	1.35	0.88-2.05	0.160
Bilirubin (1 mg/dL</1 mg/dL≥)	1.38	0.91-2.10	0.125	1.62	1.06-2.47	0.023
Kreatinin (1.2 mg/dL</1.2 mg/dL≥)	1.59	0.84-3.00	0.153	1.96	1.03-3.72	0.040
INR (1.1</1.1≥)	1.29	0.84-1.97	0.240	1.42	0.93-2.18	0.101
NLR (2.8</2.8≥)	1.11	0.73-1.69	0.610	1.05	0.69-1.59	0.820
AFP (≥400 ng/mL/<400 ng/mL)	1.32	0.85-2.07	0.212	1.55	0.99-2.43	0.054
KCFT artışı (Var/Yok)	2.33	1.01-5.35	0.046	2.99	1.30-6.89	0.010
Psoas kas indeksi (>18.04 cm ² /m ² / <18.04 cm ² /m ²)	1.53	0.99-2.36	0.051	1.77	1.15-2.73	0.010
Sarkopeni (Var/yok)	2.37	1.53-3.65	<0.001	2.94	1.88-4.60	<0.001
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/yok)	2.27	1.47-3.52	<0.001	2.34	1.51-3.62	<0.001
Miyosteatoz (Var/yok)	1.96	1.25-3.06	0.003	2.29	1.45-3.61	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesinde Azalma (Var/yok)	1.17	0.76-1.79	0.455	1.26	0.82-1.93	0.280
Viseral Yağlanma (Var/yok)	1.40	0.91-2.17	0.122	1.35	0.87-2.08	0.173
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	0.89	0.58-1.36	0.591	0.89	0.58-1.37	0.615

Tablo 37. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde $p < 0.100$ olan değişkenleri dahil ederek geriye dönük eleme yöntemi (Backward Wald) ile sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bağımsız değişkenleri araştırdığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalım üzerinde KCFT artışı (hazard oranı: 2.46, %95 güven aralığı: 1.04-5.81, $p=0.039$), sarkopeni (hazard oranı: 1.64, %95 güven aralığı: 1.00-2.70, $p=0.048$) ve kontrolde iskelet kas indeksinde azalma (hazard oranı: 1.92, %95 güven aralığı: 1.15-3.19, $p=0.012$) değişkenlerinin bağımsız birer prediktör olduğunu belirledik. Yani KCFT’de artışı olan hastaların olmayanlara

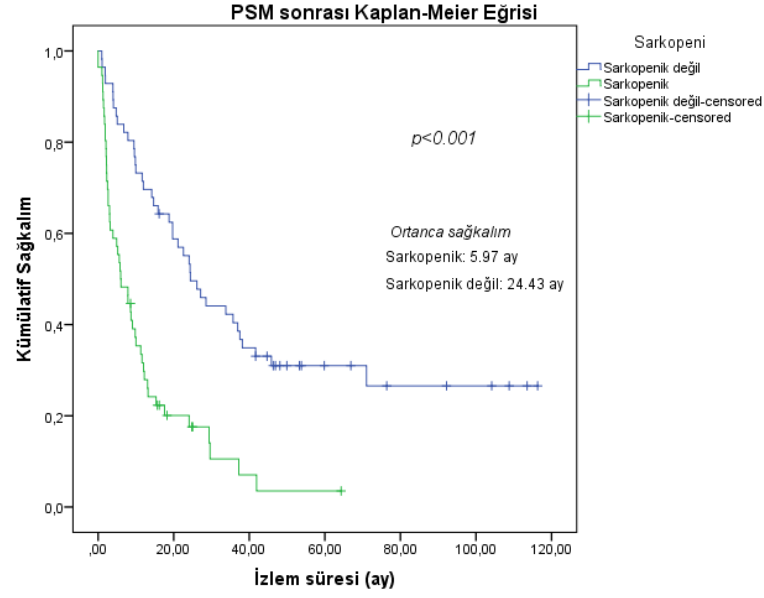
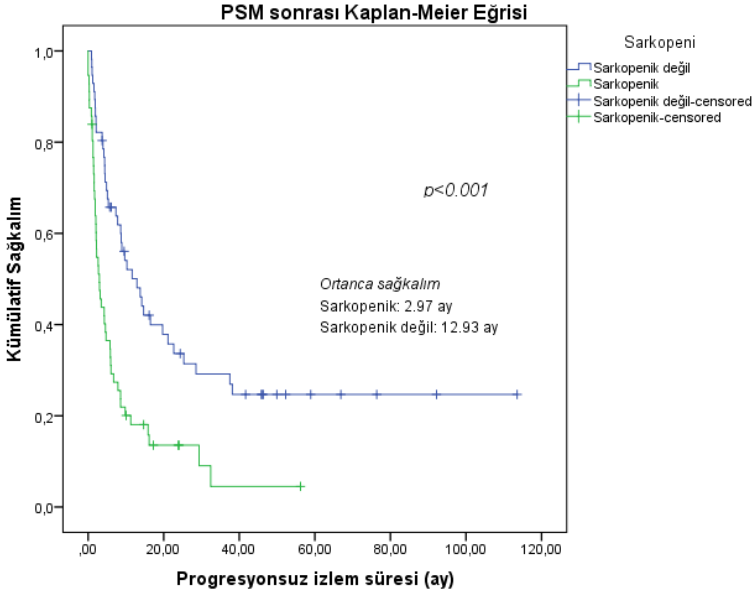
göre progresyonsuz sağkalımı 2.46 kat daha düşüktür. Benzer biçimde bazal incelemede sarkopenik olan hastaların progresyonsuz sağkalımı olmayanlara göre 1.64 kat daha düşüktür. Bir başka ifadeyle sarkopeni varlığı progresyonsuz sağkalım riskini 1.64 kat azaltmaktadır. Genel sağkalımın belirleyicilerine baktığımızda siroz durumu (hazard oranı: 1.83, %95 güven aralığı: 1.00-3.33, p=0.047), önceden tedavi varlığı (hazard oranı: 0.50, %95 güven aralığı: 0.29-0.88, p=0.017), AFP yüksekliği (hazard oranı: 1.67, %95 güven aralığı: 1.04-2.09, p=0.033), KCFT artışı (hazard oranı: 3.33, %95 güven aralığı: 1.40-7.91, p=0.006), sarkopeni (hazard oranı: 2.06, %95 güven aralığı: 1.24-3.42, p=0.005) ve kontrolde iskelet kas indeksinde azalma (hazard oranı: 2.27, %95 güven aralığı: 1.35-3.81, p=0.002) değişkenlerinin bağımsız birer prediktör olduğunu görüyoruz. Siroz olma durumu olmamaya göre genel sağkalımı 1.83 kat azaltırken, sarkopenik olma olmamaya göre genel sağkalımı 2.06 kat azaltmaktadır. Önceden tedavi varlığı ise genel sağkalım açısından koruyucudur. Başka bir deyişle önceden tedavi varlığındaki 0.5 kat risk artışı genel sağkalım açısından aslında 2 kat korucuyuluğu, önceden tedavi uygulanmış hastaların uygulanmayanlara göre genel sağkalımlarının 2 kat fazla olduğunu ifade etmektedir (Tablo 38).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Siroz Durumu (Var/Yok)	-	-	-	1.83	1.00-3.33	0.047
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	-	-	-	0.50	0.29-0.88	0.017
AFP (>400 ng/mL/<400 ng/mL)	-	-	-	1.67	1.04-2.09	0.033
KCFT artışı (Var/Yok)	2.46	1.04-5.81	0.039	3.33	1.40-7.91	0.006
Sarkopeni (Var/Yok)	1.64	1.00-2.70	0.048	2.06	1.24-3.42	0.005
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/yok)	1.92	1.15-3.19	0.012	2.27	1.35-3.81	0.002

Tablo 38. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

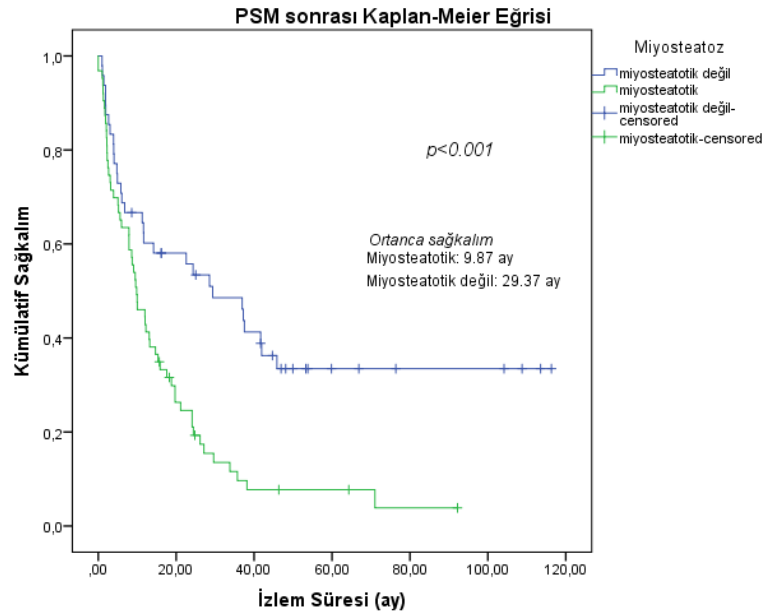
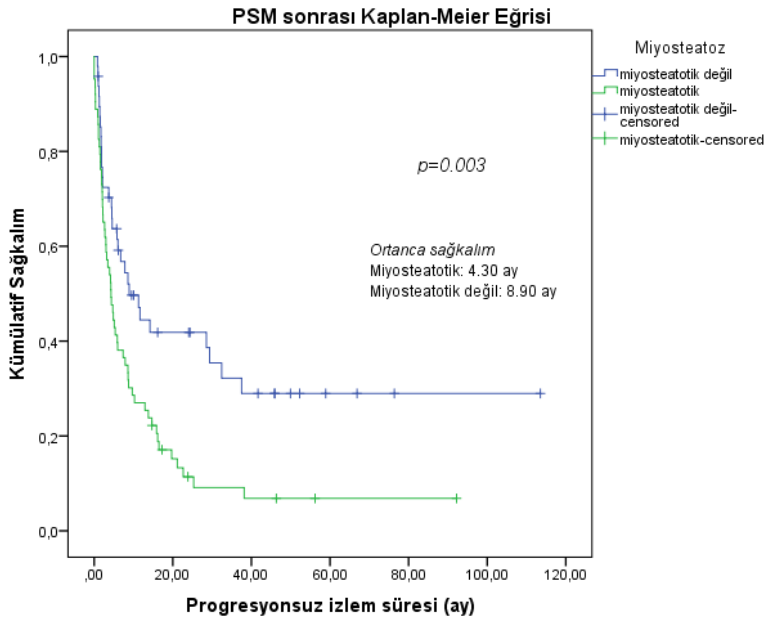
4.1.8. “Propensity Score Matching” sonrası Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisinin Yeniden Değerlendirilmesi

PSM sonrası hastaların vücut kompozisyon parametreleri ile sağkalım ile olan ilişkilerini yaşam analizi ile incelersek; progresyonsuz ve genel sağkalım açısından sarkopenik olan grubun sarkopenik olmayan gruba göre olan daha düşük ortanca sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001 ve p<0.001) (Şekil 21).



Şekil 21. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki progresyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

Miyosteatoz ile sağkalım ilişkisine bakıldığında miyosteatotik grupta miyosteatotik olmayan gruba göre izlenen daha düşük progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlıdır (sırasıyla $p=0.003$ ve $p<0.001$) (Şekil 22).



Şekil 22. Hepatoselüler kanser hastalarında PSM sonrası miyosteatotik olan ve olmayan gruplardaki progresyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

4.2. Metastatik Kolorektal Kanseri Olan Hasta Grubunda Bulgular

Çalışmamızda 1 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Vasküler Girişimsel Radyoloji birimine başvuran ve intraarteryal tedavi (TARE veya TAKE) uygulanmış toplam 150 metastatik kolorektal kanser hastasından işlemden 30 gün öncesine kadar BT tetkiki olmayan toplamda 4 hasta çıkarılarak 146 hasta üzerinden analizler yapıldı. Hastaların 56(%38.4)'sı kadın, 90(%61.6)'ı erkekti. Yaş ortalaması 59.98±11.94, ortanca değeri 61 [53, 69] idi.

Hastaların 24(%16.4)'ine TAKE, 106(%72.6)'ine TARE ve 16(%11.0)'sine hem TARE hem de TAKE işlemi yapıldı. ECOG performans skoru açısından bakıldığında 84(%57.5) hastanın ECOG skoru 0, 50(%34.2) hastanın 1 ve 12(%8.3) hastanın 2 idi.

Yüz dokuz (%74.7) hastanın albumin düzeyi 3.5 g/dL değerinin üstünde iken 37 (%25.3) hastanın albumin düzeyi bu değerin altında idi.

Tüm hastalara ait ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 3.83 [1.60, 9.04] ay, ortanca genel sağkalım süresi 9.48 [3.30, 17.15] ay idi. Hastalarda işlem sonrası erken komplikasyon olmadı.

Hastaların vücut kompozisyon değerlerine baktığımızda sarkopenik hasta sayısı 64(%43.8), miyosteatotik hasta sayısı 113(%77.4), viseral yağ dokusu indeksinde artış olan hasta sayısı 73(%50.0) ve ciltaltı yağ dokusu indeksinde artış olan hasta sayısı 73(%50.0) idi.

Tüm hastalara ait demografik, klinik özellikler, laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri Tablo 39'da gösterilmiştir.

	<i>Ortalama (st sapma) Ortanca [çeyreklikler]</i>	<i>Hasta sayısı(n=150)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
Yaş	59.98 (11.94)		100
Cinsiyet	Kadın Erkek	56 90	38.4 61.6
İşlem Türü	TAKE TARE TAKE+TARE	24 106 16	16.4 72.6 11.0
İşlem Yapılan Lob	Sağ Lob Sol Lob Sağ ve Sol Lob	81 20 45	55.5 13.7 30.8
ECOG Skoru	0 1 2 3 4 5	84 50 12 0 0 0	57.5 34.2 8.2 0.0 0.0 0.0
Albumin düzeyi	3.5 g/dL< 3.5 g/dL>	109 37	74.7 25.3
Sağkalım Durumu	Sağ Ölü	11 135	7.5 92.5
İzlem Süresi, (ay)	9.48 [3.30, 17.15]		100
Progresyonsuz izlem süresi, (ay)	3.83 [1.60, 9.04]		100
VKİ Yüksekliği	Normal Artmış	60 87	40.0 58.0
Sarkopeni Durumu	Sarkopenik Değil Sarkopenik	82 64	56.2 43.8
Miyosteatoz Durumu	Miyosteatotik Değil Miyosteatotik	33 113	22.6 77.4
Viseral Yağ Dokusu Artışı	Var Yok	73 73	50.0 50.0
Ciltaltı Yağ Dokusu Artışı	Var Yok	73 73	50.0 50.0

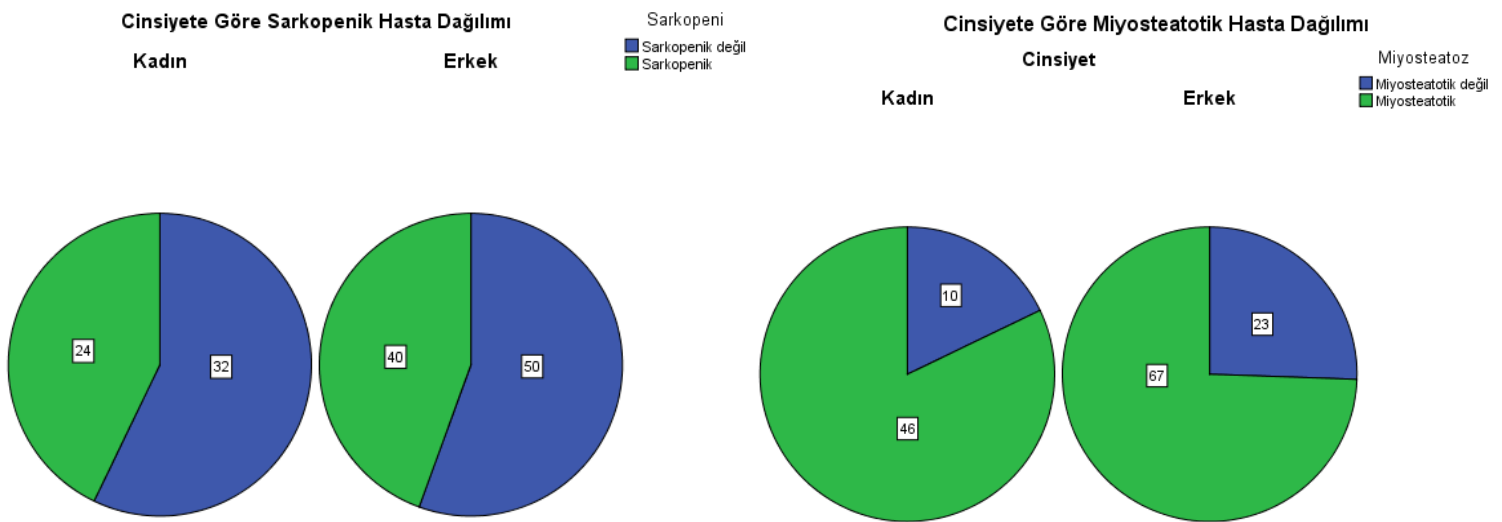
Tablo 39. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalara ait demografik, klinik özellikler, laboratuvar değerleri, sağkalım verileri ve vücut kompozisyon değerleri.

Hastalar sarkopenik olan ve olmayan gruplar olarak ikiye ayrılıp klinik, laboratuvar ve vücut kompozisyon ölçümleri bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı incelendi.

Cinsiyete göre sarkopenik hasta dağılımına bakıldığında sarkopenik hastaların 24(%37.5)'ü kadın iken, sarkopenik olmayan hastaların 32(%39.0)'si kadın olup (Şekil 23) cinsiyet dağılımındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.851). Benzer biçimde sarkopenik olan ve olmayan gruplar arasında yaş açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.133). Bulgular Tablo 40'ta topluca gösterilmiştir. Cinsiyete göre miyosteatotik hasta dağılımına bakıldığında miyosteatotik hastaların 46(%40.7)'sı kadın iken, miyosteatotik olmayan hastaların 10(%30.3)'u kadın olup (Şekil 23) cinsiyet dağılımındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.280).

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p-değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
Hasta Sayısı	146 (100)	64 (43.8)	82 (56.2)	
Yaş, ortalama (standart sapma)	59.98 (11.94)	61.68 (12.57)	58.75 (10.84)	0.133 ^a
Cinsiyet				0.851 ^b
	Kadın	56 (38.4)	24 (37.5)	
	Erkek	90 (61.6)	40 (62.5)	50 (61.0)

Tablo 40. Bazal incelemede sarkopenik olan ve olmayan hastalara ait frekans, yaş ve cinsiyet verileri (a:Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi)



Şekil 23. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda cinsiyete göre sarkopeni ve miyosteatoz durumunu belirten hasta sayılarına göre oluşturulmuş pasta grafikleri.

Sarkopenik olan ve olmayan hasta grupları arasında laboratuvar değerlerindeki farklılık irdelendiğinde sarkopenik gruptaki albümin değerlerinin sarkopenik olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşük olduğu tesbit edilmiştir.

TARE uygulanan hastalarda karaciğere verilen toplam dozu ortanca değeri sarkopenik grupta 2.50 [1.23, 2.86] GBecquerel, sarkopenik olmayan grupta 2.54 [1.15, 3.50] Gbecquerel olup istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.617$).

Laboratuvar değerlerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 41).

İşlem Tipi		Sarkopeni Durumu			p-değeri
		Toplam, n(%)	Var, n(%)	Yok, n(%)	
İşlem Tipi	TAKE	24 (16.4)	9 (14.1)	15 (18.3)	0.496 ^b
	TARE	106 (72.6)	46 (71.9)	60 (73.2)	
	TAKE+TARE	16 (11.0)	9 (14.1)	7 (8.5)	
İşlem Yapılan Lob	Sağ Lob	81 (55.5)	33 (51.6)	48 (58.5)	0.680 ^b
	Sol Lob	20 (13.7)	10 (15.6)	10 (12.2)	
	Sağ ve Sol Lob	45 (30.8)	21 (32.8)	24 (29.3)	
Önceden Tedavi Varlığı	Yok	125 (85.6)	56 (87.5)	69 (84.1)	0.567 ^b
	Var	21 (14.4)	8 (12.5)	13 (15.9)	
ECOG Skoru	0	84 (57.5)	34 (53.1)	50 (61.0)	0.471 ^b
	1	50 (34.2)	23 (35.9)	27 (32.9)	
	2	12 (8.2)	7 (10.9)	5 (6.1)	
Kullanılan mikroküre (TARE yapılan grupta)	Resin	27 (26.5)	9 (20.9)	18 (30.5)	0.540 ^b
	Cam	69 (67.6)	31 (72.1)	38 (64.4)	
	Resin ve Cam	6 (5.9)	3 (7.0)	3 (5.1)	
Verilen Toplam Doz, GBq (TARE yapılan grupta)		2.50 [1.15, 3.34]	2.50 [1.23, 2.86]	2.54 [1.15, 3.50]	0.617 ^c
Albumin düzeyi, ortalama (standart sapma)		3.78 (0.40)	3.62 (0.38)	3.91 (0.38)	<0.001 ^a
Bilirubin düzeyi		0.66 [0.46, 0.89]	0.69 [0.53, 0.90]	0.58 [0.44, 0.89]	0.093 ^c
Kreatinin düzeyi		0.69 [0.54, 0.83]	0.65 [0.50, 0.80]	0.71 [0.59, 0.87]	0.058 ^c
AST düzeyi		31.00 [24.00, 48.25]	33.50 [24.00, 53.50]	30.50 [24.00, 44.25]	0.415 ^c
ALT düzeyi		25.00 [17.00, 41.00]	24.50 [14.00, 43.75]	25.00 [18.75, 41.00]	0.343 ^c
GGT düzeyi		92.00 [51.00, 204.00]	113.00 [52.50, 247.00]	60.00 [52.50, 196.25]	0.594 ^c
ALP düzeyi		156.00 [104.50, 240.75]	118.50 [57.50, 247.00]	87.50 [49.00, 196.25]	0.352 ^c
Trombosit düzeyi		215.68 (83.15)	228.06 (92.92)	207.68 (75.30)	0.145 ^a
Nötrofil düzeyi		5.00 [3.40, 6.84]	5.35 [3.37, 7.17]	4.85 [3.40, 6.30]	0.243 ^c
INR düzeyi		1.00 [0.95, 1.09]	0.99 [0.95, 1.07]	0.99 [0.94, 1.08]	0.697 ^c
NLR		5.00 [2.24, 8.70]	5.52 [2.26, 9.75]	4.47 [2.06, 7.32]	0.157 ^c
Sodyum düzeyi		138 [137, 140]	138 [136, 140]	138 [137, 141]	0.389 ^c

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi

Tablo 41. Metastatik kolorektal kanseri olan hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplarda klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılmasında psoas kas indeksi ve iskelet kas dansitesi sarkopenik olmayan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 42).

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p- değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
VKİ	26.09 (4.73)	25.35 (3.79)	26.62 (5.31)	0.108 ^a
Psoas Kas İndeksi	17.57 (5.60)	15.61 (4.49)	18.96 (6.00)	<0.001 ^a
İskelet Kası Dansitesi	29.08 (8.37)	26.26 (7.74)	30.81 (7.99)	0.001 ^a
Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi	59.87 [43.73, 87.83]	53.94 [44.22, 79.03]	67.14 [42.14, 102.90]	0.067 ^c
Viseral Yağ Dokusu İndeksi	46.20 [31.30, 63.45]	40.19 [28.89, 61.79]	51.21 [33.72, 67.98]	0.086 ^c

a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi

Tablo 42. Metastatik kolorektal kanseri olan hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplarda vücut kompozisyon ölçümlerinin karşılaştırılması.

4.2.1. Hastaların Tedavi Yanıt Bulgularının Vücut Kompozisyon Parametreleri ile İlişkisi

Hastaların kontrol görüntülemeleri ilk yılda 0-3. ay, 4-6. ay ve 7-12. aylar arasında çekilen tetkiklere bakılarak bu üç farklı zaman diliminde RECIST 1.1 kılavuzuna göre tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık oranlarına bakıldı..

0-3. aylar arasında elde edilen veriler incelendiğinde lokal hastalık kontrol oranı %53.1 (59/111), objektif yanıt oranı %23.4 (26/111) hesaplanmıştır. 4-6 aylar arasında bu oranlar sırasıyla %59.0 (52/88) ve 22.7 (20/88); 7-12. aylar arasında ise %43.0 (34/79) ve %22.7 (18/79)'dir (Tablo 43-45).

		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	3	2,7
	Kısmi Yanıt	23	20,7
	Stabil Hastalık	33	29,7
	İlerleyici Hastalık	52	46,8
	Toplam	111	100,0

Tablo 43. Hastaların 0-3. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST 1.1 kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

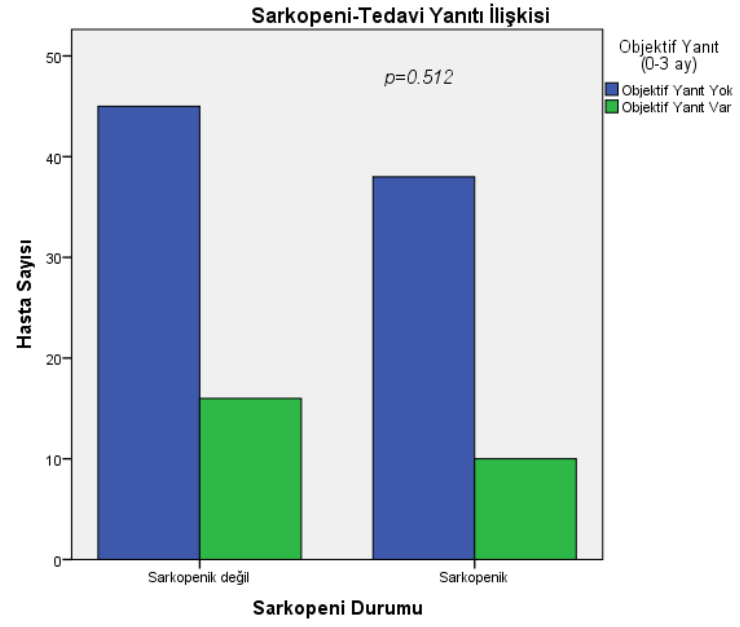
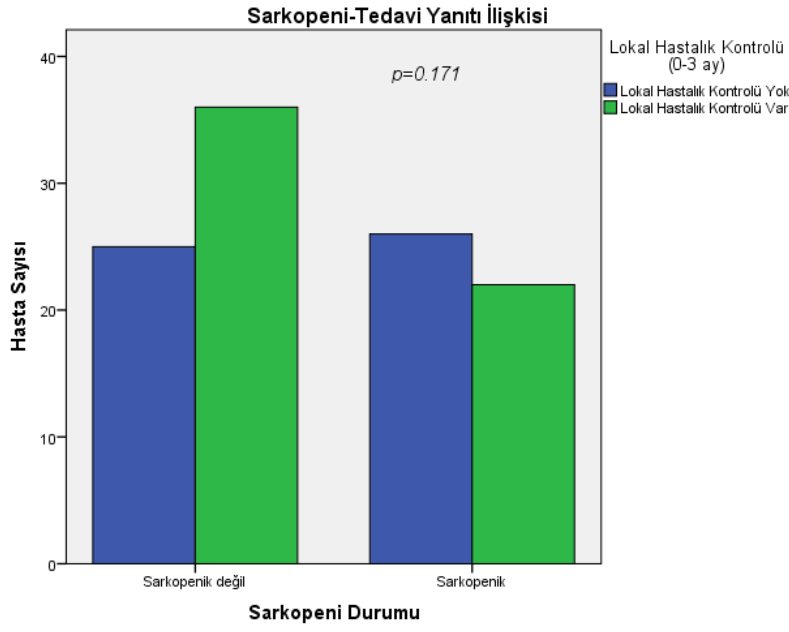
		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	4	4,5
	Kısmi Yanıt	16	18,2
	Stabil Hastalık	32	36,4
	İlerleyici Hastalık	36	40,9
	Total	88	100,0

Tablo 44. Hastaların 4-6. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST 1.1 kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

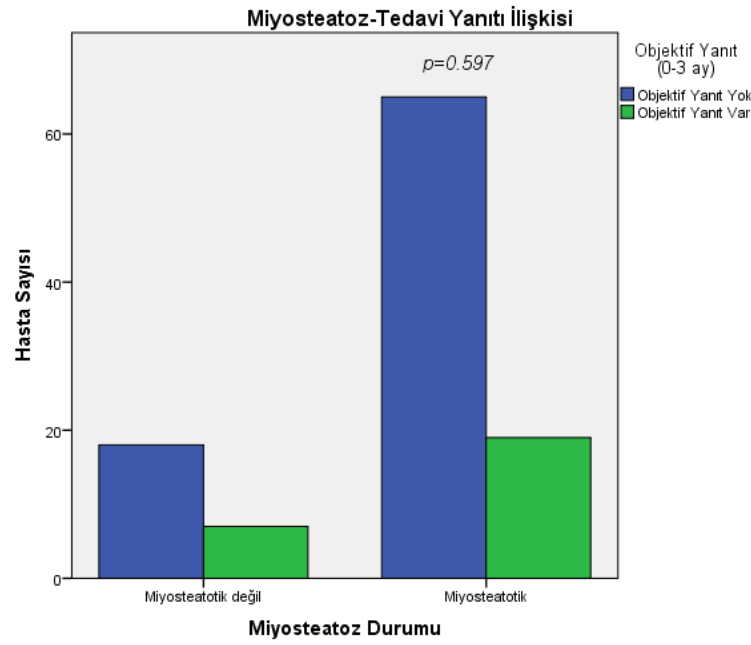
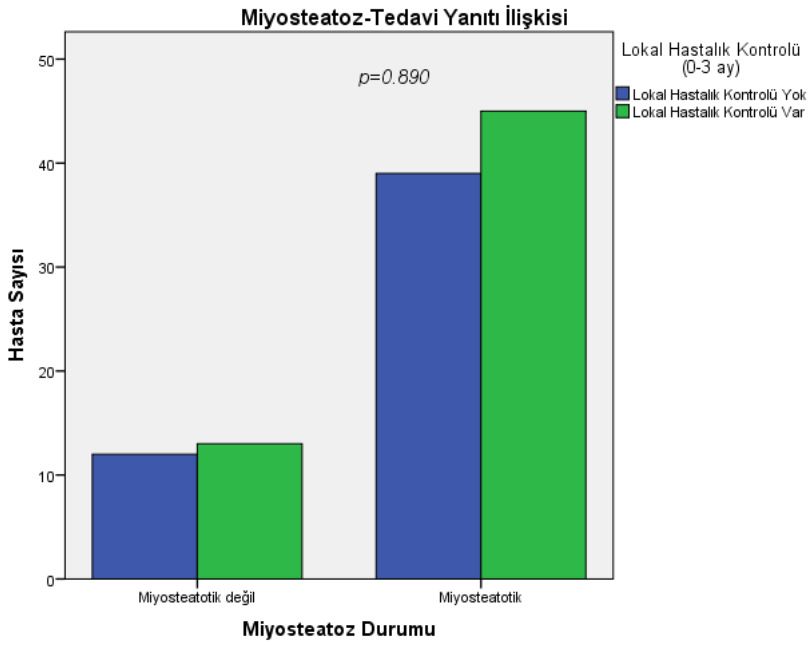
		Sıklık (n)	Yüzde (%)
Yanıt	Tam Yanıt	8	10,1
	Kısmi Yanıt	10	12,7
	Stabil Hastalık	16	20,3
	İlerleyici Hastalık	45	57,0
	Toplam	79	100,0

Tablo 45. Hastaların 7-12. aylar arasında elde edilen tetkiklerinde RECIST 1.1 kılavuzuna göre tedavi yanıt oranlarının dağılımı.

Tedavi yanıtı değerlendirilen (0-3. aylar arasında) hastalarda sarkopenik hasta grubunda lokal hastalık kontrolü oranı %45.8 (22/48) , objektif yanıt oranı %20.8 (10/48) bulunmuştur. Miyosteotik hastalarda ise lokal hastalık kontrolü oranı %53.5 (45/84) , objektif yanıt oranı % 22.6 (19/84) bulunmuştur. Vücut kompozisyon değerleri ile tedavi yanıtı ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (Şekil 24-27).

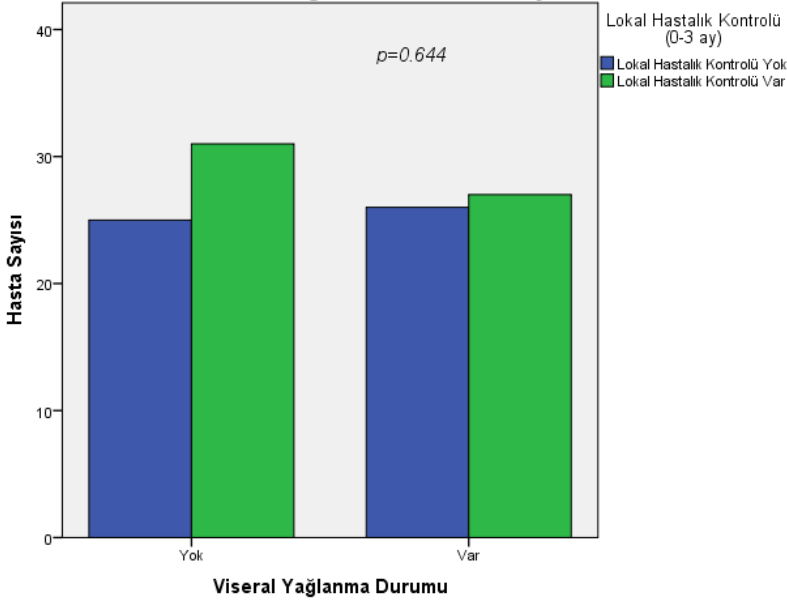


Şekil 24. Sarkopenik hastalarda izlenen daha düşük lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt oranları istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.171$, $p=0.512$).

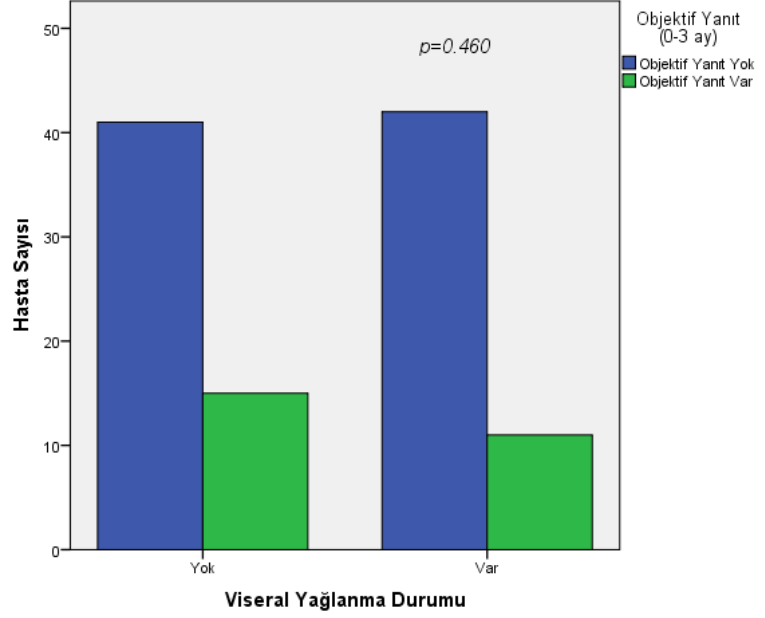


Şekil 25. Miyosteatotik hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.890$, $p=0.597$).

Viseral Yağlanma-Tedavi Yanıt İlişkisi

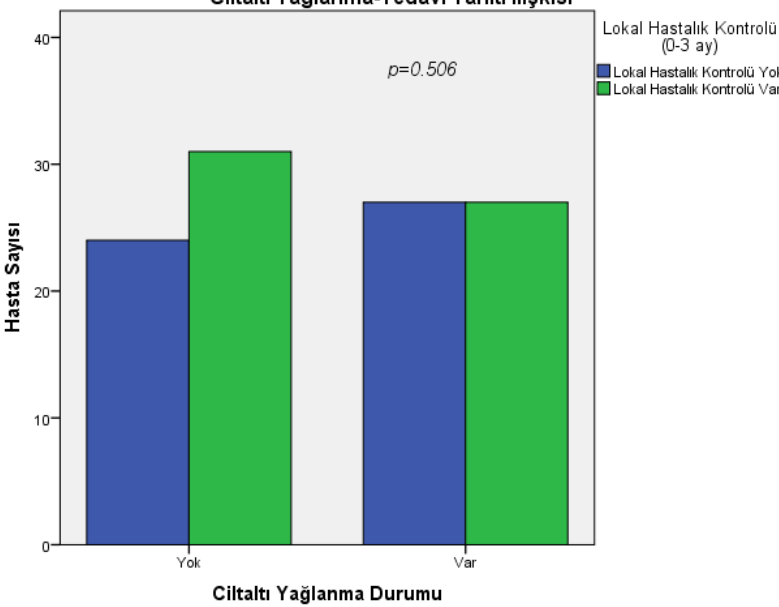


Viseral Yağlanma-Tedavi Yanıt İlişkisi

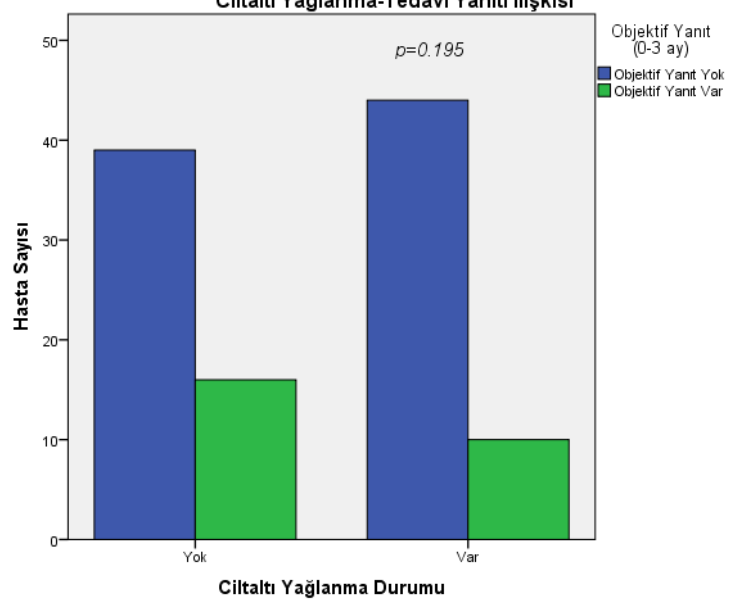


Şekil 26. Viseral yağlanması olan hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.644$, $p=0.460$).

Ciltaltı Yağlanma-Tedavi Yanıt İlişkisi



Ciltaltı Yağlanma-Tedavi Yanıt İlişkisi



Şekil 27. Ciltaltı yağlanması olan hastalarda izlenen tedavi yanıt değişiklikleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.506$, $p=0.195$).

4.2.2. Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Hastaların tedavi yanıtını belirleyen faktörleri araştırmaya yönelik hem lokal hastalık kontrolü hem de objektif yanıt için ayrı ayrı tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış olup analiz sonucunda lokal hastalık kontrolünü AST artışı, ALT artışı ve ALP artışı değişkenlerinin istatistiksel anlamlı olarak etkilediği görülmektedir (Tablo 46). ECOG skoru değişkeninin de tip 1 hata düzeyi sınır değere yakın olup (p=0.085) lokal hastalık kontrolünü yordamaktadır. Objektif yanıtın belirleyicileri arasında ise yapılan önceden tedavi varlığı yer almıştır. Kreatinin yüksekliği (p=0.075) ve ALP artışı (p=0.094) da olasılıkla belirleyici değişkenler arasındadır.

Değişkenler	Lokal Hastalık Kontrolü			Objektif Yanıt		
	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş (<65/≥65)	1.17	0.55-2.48	0.672	1.21	0.50-2.94	0.671
Cinsiyet (E/K)	1.31	0.60-2.87	0.491	1.64	0.62-4.33	0.319
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.301			0.871
TARE/TAKE	1.02	0.39-2.64	0.957	0.75	0.25-2.23	0.612
TAKE+TARE/TAKE	3.00	0.63-14.15	0.165	0.89	0.17-4.44	0.886
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	2.40	0.78-7.34	0.125	3.75	1.27-11.07	0.017
ECOG Skoru (≥1/0)	0.51	0.24-1.09	0.085	0.62	0.25-1.55	0.312
Albumin (3.5 g/dL≥/3.5 g/dL<)	0.69	0.29-1.64	0.411	0.46	0.14-1.48	0.194
Bilirubin (1 mg/dL</1 mg/dL≥)	0.76	0.29-1.97	0.573	1.02	0.33-3.13	0.963
Kreatinin (1.2 mg/dL</1.2 mg/dL≥)	2.45	0.72-8.34	0.152	2.88	0.89-9.28	0.075
INR (1.1</1.1≥)	0.76	0.30-1.91	0.566	0.42	0.11-1.56	0.197
NLR (2.8</2.8≥)	0.78	0.32-1.91	0.596	0.78	0.28-2.13	0.631
AST artışı (Var/Yok)	0.23	0.08-0.65	0.005	0.25	0.05-1.16	0.078
ALT artışı (Var/Yok)	0.35	0.13-0.91	0.032	0.39	0.10-1.50	0.164
GGT artışı (Var/Yok)	0.60	0.26-1.37	0.229	0.99	0.38-2.57	0.986
ALP artışı (Var/Yok)	0.42	0.19-0.92	0.031	0.47	0.19-1.14	0.094
Sarkopeni (Var/yok)	0.58	0.27-1.26	0.172	0.74	0.30-1.82	0.512
Miyosteatoz (Var/yok)	1.06	0.43-2.60	0.890	0.75	0.27-2.06	0.580
Viseral Yağlanma (Var/yok)	0.83	0.39-1.78	0.644	0.71	0.29-1.74	0.461
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	0.77	0.36-1.64	0.506	0.55	0.22-1.36	0.198

Tablo 46. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde tip 1 hata düzeyi 0.100 seviyesinin altında olanları dahil ettiğimiz çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise lokal hastalık kontrolünün belirleyicileri arasında önceden tedavi varlığı (Odds Oranı: 2.76, %95 güven aralığı: 0.84-9.11

ve $p=0.095$) ve AST artışı (Odds Oranı: 0.21, %95 güven aralığı: 0.07-0.61, $p=0.004$) yer almaktadır. Önceden tedavi varlığı lokal hastalık kontrolünü 2.76 katına çıkarmaktadır. AST değerinin $40 <$ oluşu ise bu değer altındaki hastalara kıyasla lokal hastalık kontrolünü %79 azaltmaktadır.

Objektif yanıt prediktörlerine göz atacak olursak lokal hastalık kontrolüne benzer biçimde önceden tedavi varlığı (Odds Oranı: 4.21, %95 güven aralığı: 1.36-13.07, $p=0.013$) ve AST artışı (Odds Oranı: 0.22, %95 güven aralığı: 0.04-1.07, $p=0.061$) değişkenlerinden oluşmaktadır (Tablo 47). Burada da lokal hastalık kontrolüne paralel olarak önceden tedavi geçirmiş ve AST değeri normal sınırlarda olan hastalarda objektif yanıtın daha olası olduğu yorumu yapılabilir.

Değişkenler	Lokal Hastalık Kontrolü			Objektif Yanıt		
	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Odds Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	2.76	0.84-9.11	0.095	4.21	1.36-13.07	0.013
AST (>40 IU/L/ <40 IU/L)	0.21	0.07-0.61	0.004	0.22	0.04-1.07	0.061

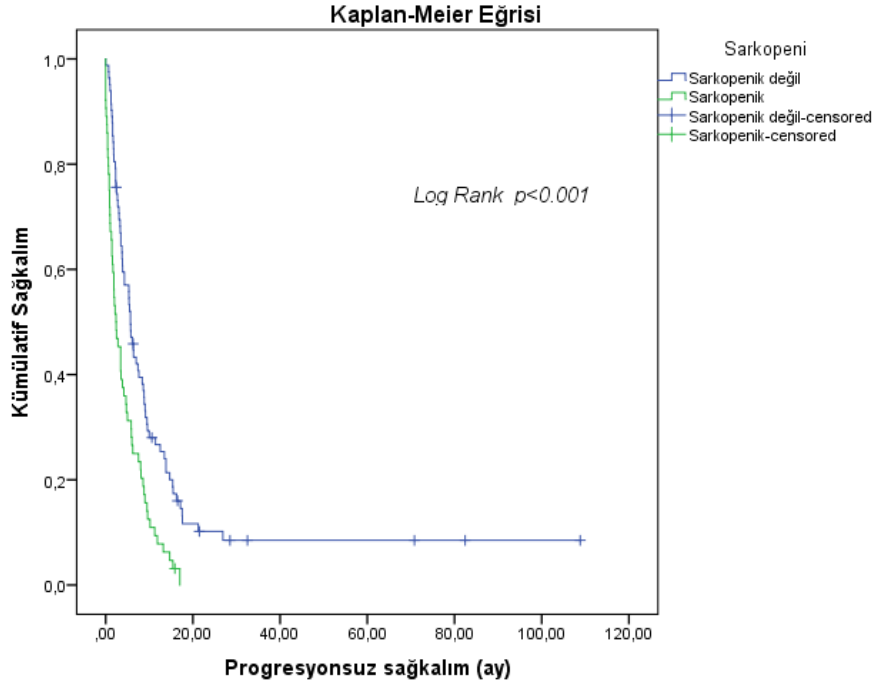
Tablo 47. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarında lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıt gelişimini etkileyen faktörleri bulmaya yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları.

4.2.3 Vücut Kompozisyon Parametreleri ile Sağkalım İlişkisi

Sarkopenik hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 4.32 ± 0.57 ay iken bu değer sarkopenik olmayan grupta 15.56 ± 3.39 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde sarkopenik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 48). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 28).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Sarkopenik değil	15,567	3,395	8,913	22,221	5,670	,511	4,668	6,672
Sarkopenik	4,327	,576	3,199	5,456	2,370	,624	1,147	3,593
Toplam	10,799	2,029	6,823	14,776	3,870	,747	2,406	5,334

Tablo 48. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)

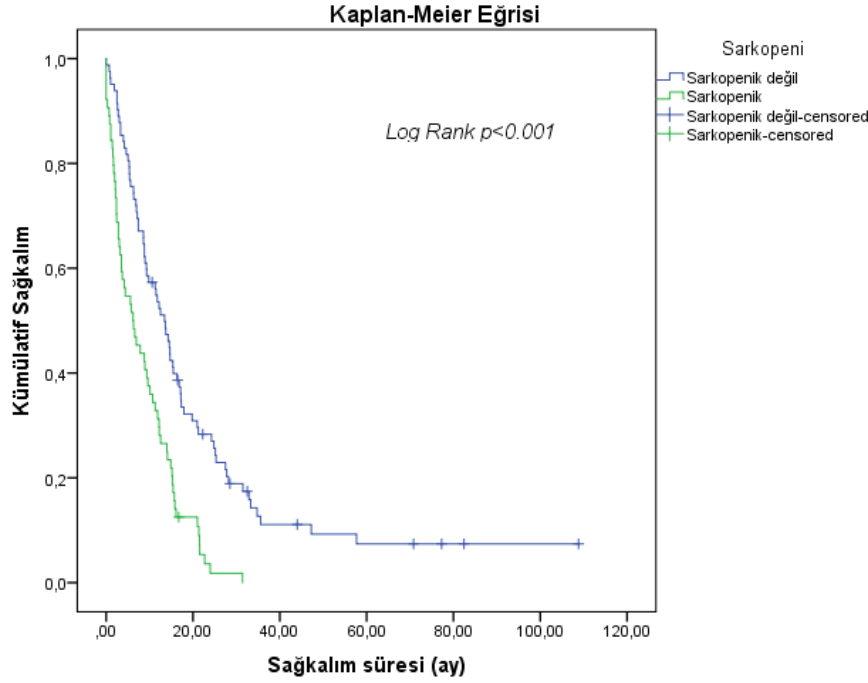


Şekil 28. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta progresyonsuz sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0,001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Sarkopenik hasta grubunda ortalama sağkalım süresi $8,45 \pm 0,95$ ay iken bu değer sarkopenik olmayan grupta $21,79 \pm 3,20$ aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde sarkopenik grupta daha düşük izlenmektedir (Tablo 49). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 29).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Sarkopenik değil	21,798	3,209	15,509	28,087	13,470	1,629	10,276	16,664
Sarkopenik	8,453	,958	6,576	10,331	6,200	1,830	2,613	9,787
Toplam	15,954	1,938	12,157	19,752	9,370	1,192	7,035	11,705

Tablo 49. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0,001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

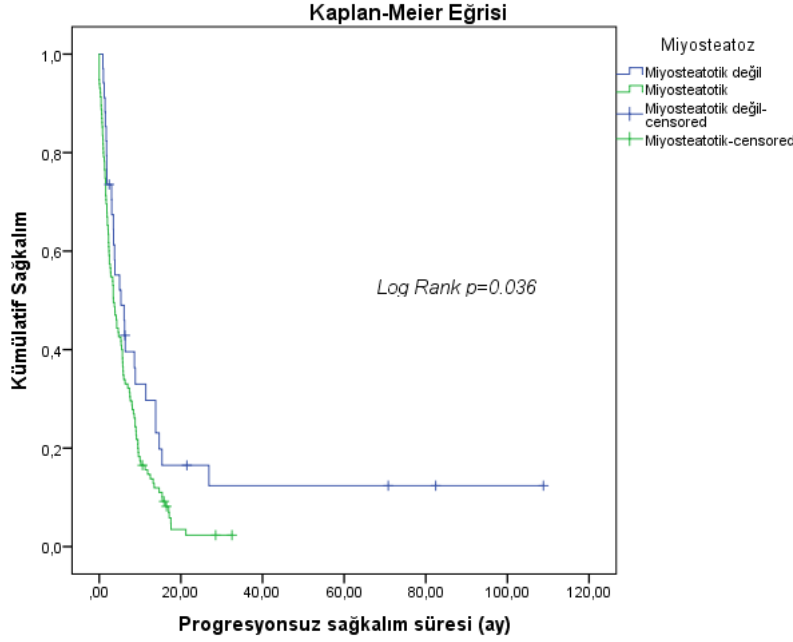


Şekil 29. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopenik olan grupta toplam sağkalımın sarkopenik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Miyosteatotik hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 6.00 ± 0.62 ay iken bu değer miyosteatotik olmayan grupta 19.35 ± 6.26 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde miyosteatotik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 50). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.036$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 30).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Miyosteatotik değil	19,356	6,260	7,087	31,625	5,300	1,680	2,006	8,594
Miyosteatotik	6,004	,620	4,790	7,219	3,470	,631	2,233	4,707
Toplam	10,617	1,991	6,715	14,519	3,830	,594	2,665	4,995

Tablo 50. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.036$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

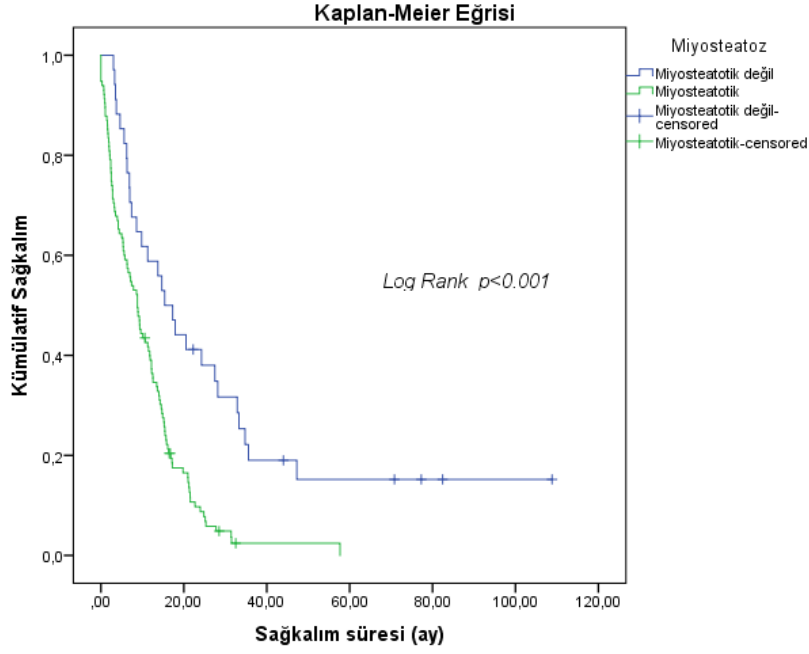


Şekil 30. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta progresyonsuz sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p=0.036$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Miyosteatotik hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 11.97 ± 1.04 ay iken bu değer miyosteatotik olmayan grupta 30.68 ± 6.17 aydır. Ortanca sağkalım sürelerinde de benzer biçimde miyosteatotik grupta daha az izlenmektedir (Tablo 51). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) olup sağkalım analizinde gösterilmiştir (Şekil 31).

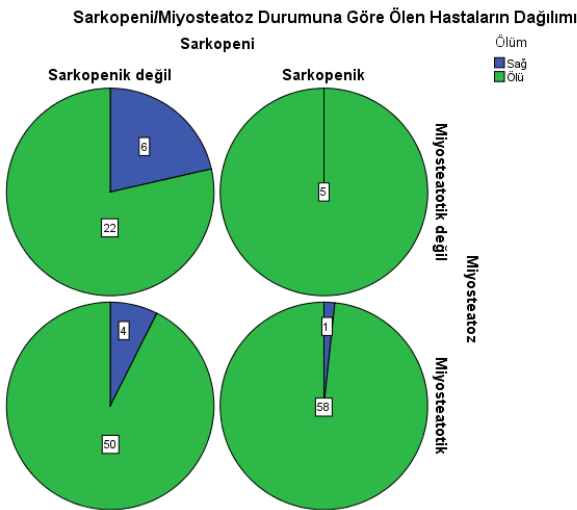
	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Süre (ay)	Standart Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Miyosteatotik değil	30,687	6,171	18,591	42,783	15,370	3,061	9,370	21,370
Miyosteatotik	10,978	1,045	8,931	13,025	8,800	1,085	6,674	10,926
Toplam	15,787	1,902	12,060	19,515	9,370	1,163	7,090	11,650

Tablo 51. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta ortalama/ortanca toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p < 0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).



Şekil 31. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda miyosteatotik olan grupta toplam sağkalımın miyosteatotik olmayan gruba göre düşük olması istatistiksek olarak anlamlı ($p<0.001$, Log-Rank (Mantel-Cox testi)).

Hem sarkopeni hem de miyosteatoz durumunun sağkalım ile ilişkisi birlikte incelendiğinde sarkopenik olanların sağkalımının daha düşük olduğu görülmektedir. Sarkopenik olup miyosteatotik olmayan az bir hasta grubunun (5 hasta) ölüm oranının yüksekliği dikkati çekmektedir (Şekil 32).



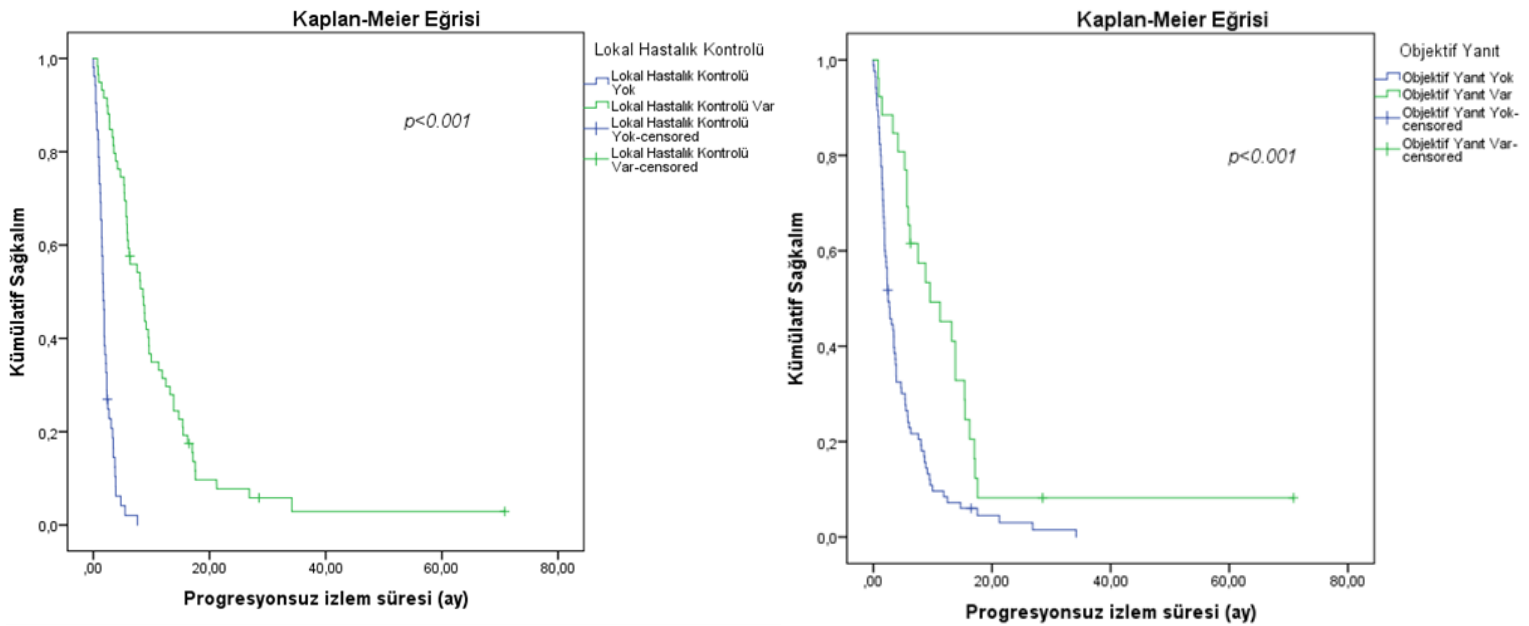
Şekil 32. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda sarkopeni/miyosteatoz durumuna göre ölüm yüzdeleri gösterilmiştir. Sarkopenik hastaların ölüm oranlarının olmayan gruba göre daha fazla olduğu gözleniyor.

4.2.4. Hastaların Tedavi Yanıtı ile Sağkalım İlişkisi

Hastaların tedavi yanıtı ile sağkalım ilişkisine baktığımızda lokal hastalık kontrolü olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 8.57 ay iken lokal hastalık kontrolü olmayan hastalarda bu süre 1.70 ay (Tablo 52) olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 33). Benzer şekilde objektif kontrolü olan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9.57 ay iken objektif yanıtı olmayan hastalarda bu süre 2.47 ay (Tablo 52) olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 33).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
Lokal Hastalık Kontrolü Yok	2,039	0,205	1,638	2,441	1,700	0,136	1,433	1,967
Lokal Hastalık Kontrolü Var	11,340	1,736	7,938	14,742	8,570	1,337	5,950	11,190
Objektif Yanıt Yok	4,912	,681	3,576	6,247	2,470	,396	1,694	3,246
Objektif Yanıt Var	14,576	3,544	7,631	21,522	9,570	3,432	2,844	16,296

Tablo 52. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin yanıtı olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

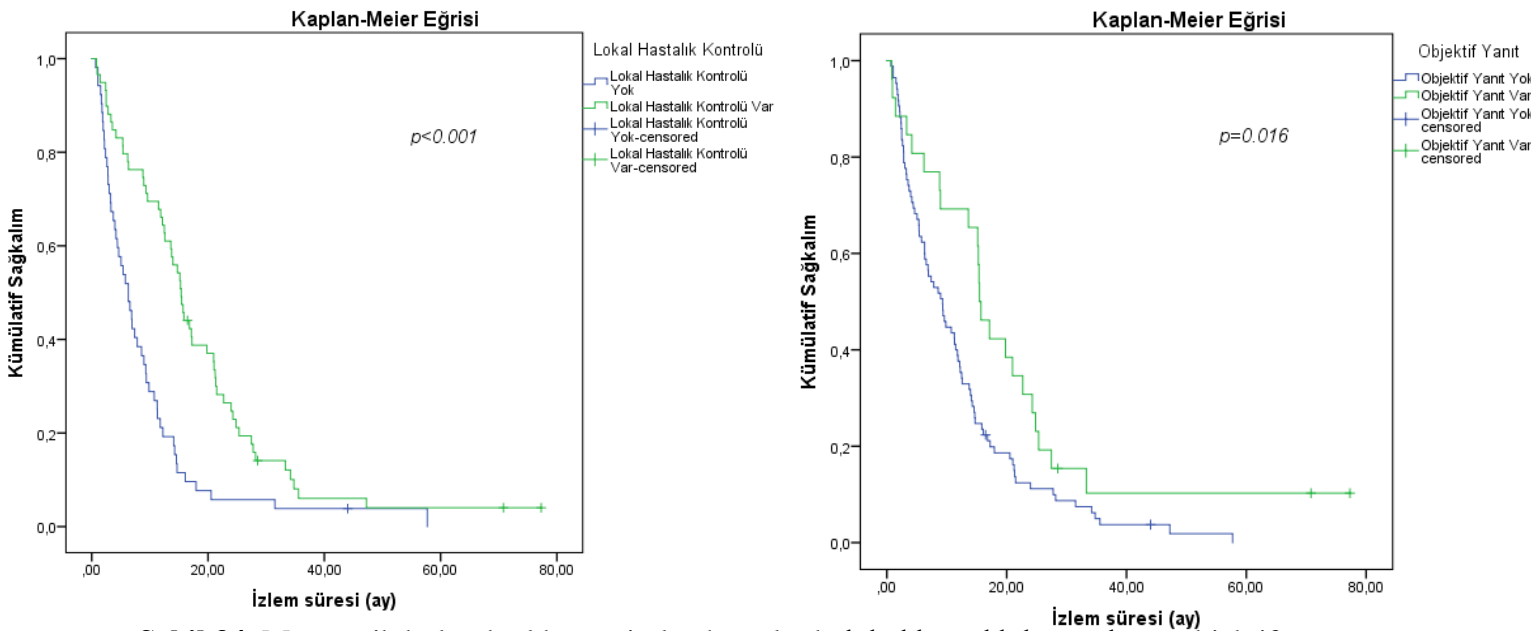


Şekil 33. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruptaki progresyonsuz sağkalım sürelerinin olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tedavi yanıtı ile genel sağkalım ilişkisine baktığımızda lokal hastalık kontrolü olan hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 15.37 ay iken lokal hastalık kontrolü olmayan hastalarda bu süre 6.30 ay (Tablo 53) olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Şekil 34). Benzer şekilde objektif yanıtı olan hastalarda ortanca genel sağkalım süresi 15.47 ay iken objektif yanıtı olmayan hastalarda bu süre 9.30 ay (Tablo 53) olup bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.016$) (Şekil 34).

	Ortalama				Ortanca			
	Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı		Süre (ay)	Std. Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
Lokal Hastalık Kontrolü Yok	9,301	1,585	6,194	12,408	6,300	1,105	4,134	8,466
Lokal Hastalık Kontrolü Var	18,544	2,113	14,402	22,686	15,370	1,020	13,370	17,370
Objektif Yanıt Yok	12,084	1,281	9,574	14,595	9,300	1,485	6,389	12,211
Objektif Yanıt Var	21,468	4,186	13,264	29,672	15,470	1,186	13,146	17,794

Tablo 53. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruplardaki genel sağkalım sürelerinin olan gruplara göre düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.016$).



Şekil 34. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda lokal hastalık kontrolü ve objektif yanıtı olmayan gruptaki genel sağkalım sürelerinin olan gruplara göre belirgin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$ ve $p=0.016$).

4.2.5. Kontrol Görüntülemelerde Vücut Kompozisyon Değerlerindeki Değişim ile Sağkalım İlişkisi

Hastaların 0-6. aylar arasında elde edilmiş ilk kontrol BT incelemelerinden iskelet kası indeksi ve dansitesi ölçümleri tekrar yapılmış ve azalma/artış yönündeki değişimler kaydedilmiştir. İskelet kası indeksi açısından bakıldığında toplamda 65(%44.5) hastanın indeks değeri azalırken, 81(%55.5) hastanın değeri artmıştır. İskelet kası dansitesi açısından bakıldığında 70(%47.9) hastanın dansitesi azalırken, 76(%52.1) hastanın dansitesi artmıştır (Tablo 54). Kontrol incelemelerde iskelet kası indeksi bazal incelemeye göre azalan veya artan hastalarda bu değişiklik istatistiksel açıdan anlamlı iken ($p<0.001$ ve $p<0.001$); iskelet kası dansitesindeki değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.152$ ve $p=0.086$) (Tablo 54)

Hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksindeki negatif yönlü değişimler progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak olumsuz etki yapmıştır (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.016$) (Tablo 55). Şekil 35'te bu ilişkiler sağkalım eğrileri ile gösterilmiştir

İskelet kası dansitesindeki negatif yönlü değişimin progresyonsuz ve genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.608$ ve $p=0.125$). Şekil 36'da bu ilişkiler sağkalım eğrileri ile gösterilmiştir. Ayrıca bulgular Tablo 55'te topluca gösterilmiştir.

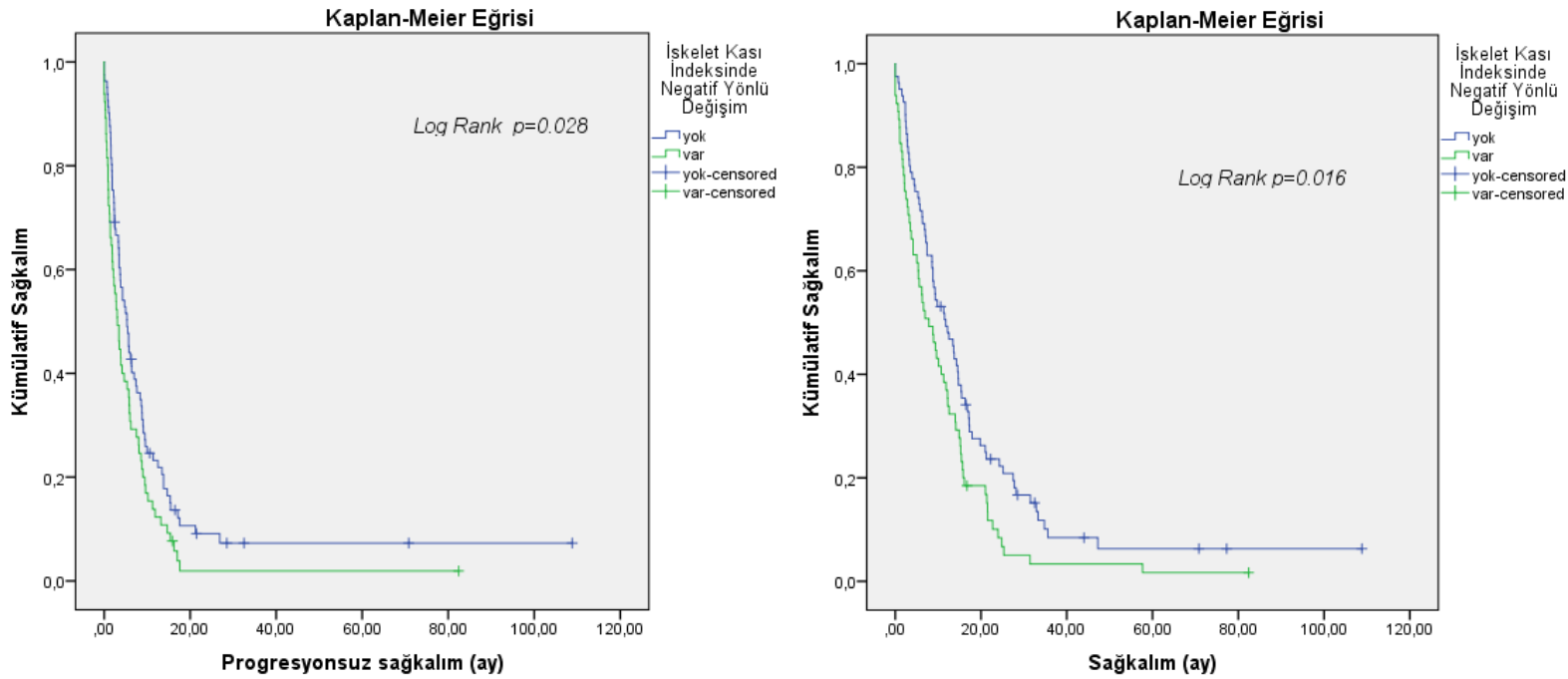
	Bazal ölçüm, ortalama (st sapma)	Kontrol ölçüm, ortalama (st sapma)	p değeri*
Kontrolde İskelet Kası İndeksi			
Azalan (n=65)	52.08 (8.25)	49.82 (8.73)	<0.001
Artan (n=81)	42.44 (6.68)	40.90 (9.12)	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesi			
Azalan (n=70)	25.68 (7.61)	25.17 (7.89)	0.152
Artan (n=76)	31.71 (7.63)	31.52 (9.74)	0.086

*Bağımlı gruplarda student t testi.

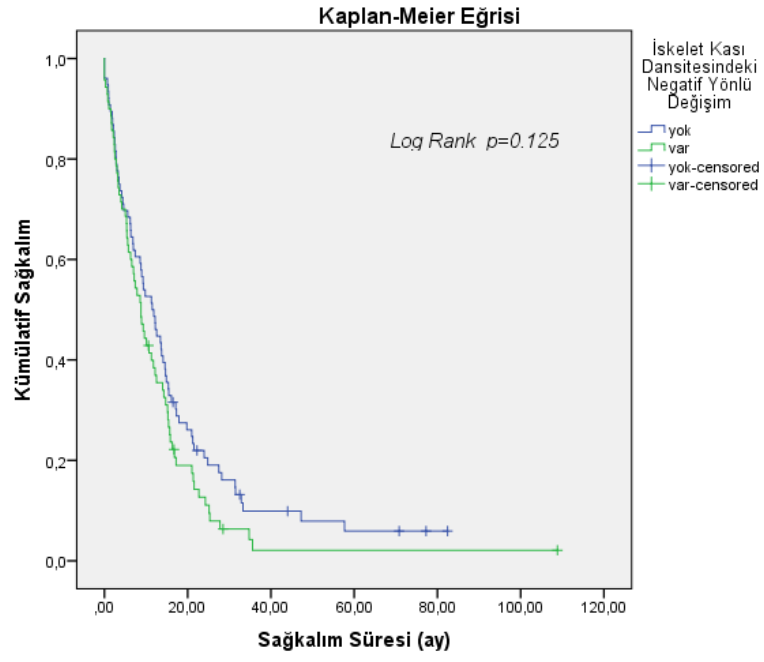
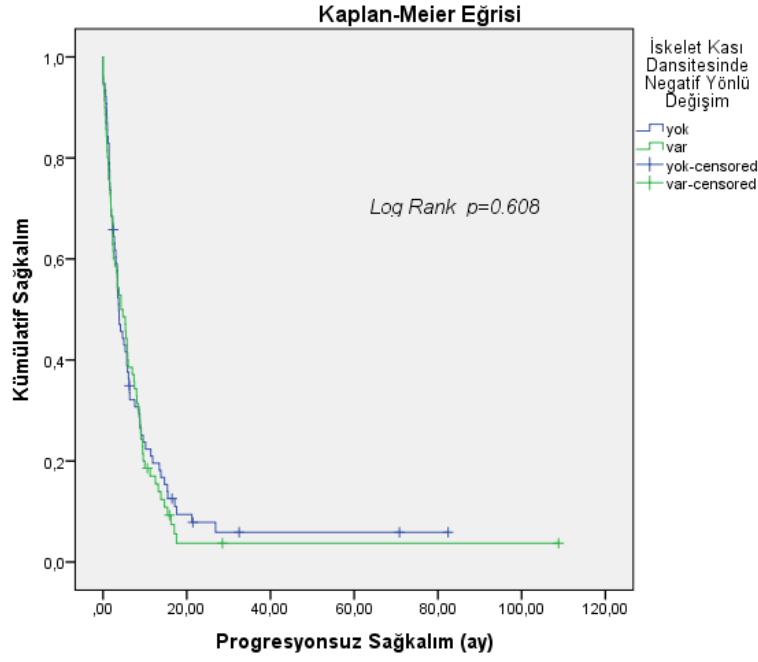
Tablo 54. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda bazal 0-6. arasındaki kontrol incelemelerdeki iskelet kası indeksi ve dansitesindeki değişim.

		Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
		Ortanca Sağkalım Süresi (ay)	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Ortanca Sağkalım Süresi (ay)	Güven aralığı (%95)	p-değeri
İskelet Kası İndeksinde Negatif Yönlü Değişim	Yok	5.33	3.64-7.01	0.028	11.77	7.62-15.91	0.016
	Var	3.07	1.87-4.26		7.83	4.25-11.40	
İskelet Kası Dansitesinde Negatif Yönlü Değişim	Yok	3.77	2.61-4.92	0.608	11.47	7.97-14.96	0.125
	Var	4.30	2.32-6.27		8.80	6.31-11.29	

Tablo 55. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksindeki negatif yönlü değişim progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak olumsuz etki yaparken ($p=0.028$ ve $p=0.016$), iskelet kası dansitesindeki hafif negatif yönlü değişimler sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etki yapmamıştır ($p=0.608$ ve $p=0.125$).

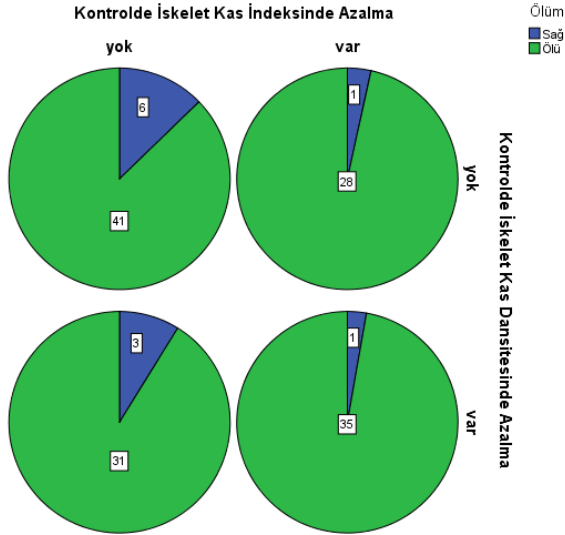


Şekil 35. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.028$ ve $p=0.016$).



Şekil 36. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası dansitesi azalan hastaların artış olan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalımının minimal daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0.608$ ve $p=0.125$).

Kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksi/dansitesi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde iskelet kas indeksinin ara dönemde azalması ölüm oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 37). İskelet kas dansitesi değişikliği benzer etkiyi yapmamıştır.



Şekil 37. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda kontrol görüntülemelerde iskelet kası indeksinde azalma izlenen grupta ölüm oranının daha fazla iken iskelet kası dansitesinde azalma izlenen grupta ölüm oranı açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır.

4.2.6. Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile vücut kompozisyon ölçümlerinin dahil edildiği tek değişkenli Cox Regresyon analizinde hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerinde etkili olan değişkenler ve değişkenlerin sağkalıma etki derecesi araştırılmıştır. Tek değişkenli analizde progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde ECOG skoru ($p=0.004$, $p<0.001$), sarkopeni ($p<0.001$, $p<0.001$), kontrolde iskelet kas indeksinde azalma ($p=0.030$ ve $p=0.017$) ve miyosteatoz ($p=0.038$, $p<0.001$) etkili olmaktadır. Albumin değeri ($p=0.018$), önceden tedavi varlığı ($p=0.007$), NLR yüksekliği (0.023) ve KCFT yüksekliği ($p=0.005$) genel sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı olarak etkili olmaktadır (Tablo 56).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş ($\geq 65/<65$)	0.74	0.52-1.03	0.078	0.79	0.57-1.11	0.186
Cinsiyet (E/K)	0.95	0.67-1.35	0.808	0.96	0.68-1.36	0.833
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.115			0.111
TARE/TAKE	1.11	0.71-1.74	0.637	1.21	0.77-1.89	0.396
TAKE+TARE/TAKE	0.26	0.32-1.19	0.156	0.69	0.36-1.31	0.262
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.66	0.40-1.09	0.110	0.49	0.30-0.82	0.007
ECOG Skoru ($\geq 1/0$)	1.63	1.16-2.29	0.004	1.84	1.31-2.59	<0.001
Albumin ($3.5 \text{ g/dL} \geq / 3.5 \text{ g/dL} <$)	1.25	0.86-1.84	0.233	1.58	1.08-2.31	0.018
Bilirubin ($1 \text{ mg/dL} < / 1 \text{ mg/dL} \geq$)	0.99	0.61-1.59	0.967	1.07	0.66-1.73	0.763
Kreatinin ($1.2 \text{ mg/dL} < / 1.2 \text{ mg/dL} \geq$)	0.97	0.60-1.58	0.924	0.98	0.60-1.59	0.942
Trombosit düzeyi ($450 \times 10^3 / \mu\text{L} <$ veya $150 \times 10^3 / \mu\text{L} >$ /normal aralık)	0.97	0.65-1.46	0.919	1.06	0.70-1.59	0.776
Nötrofil düzeyi ($7 \times 10^3 / \mu\text{L} < / 7 \times 10^3 / \mu\text{L} \geq$)	1.05	0.70-1.58	0.783	0.88	0.59-1.32	0.551
INR ($1.1 < / 1.1 \geq$)	0.93	0.63-1.38	0.740	1.01	0.86-1.50	0.941
NLR ($2.8 < / 2.8 \geq$)	1.32	0.88-1.97	0.175	1.59	1.06-2.38	0.023
KCFT yüksekliği (Var/Yok)	1.45	0.96-2.19	0.074	1.80	1.19-2.72	0.005
Psoas kas indeksi ($>18.04 \text{ cm}^2/\text{m}^2 < / 18.04 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)	1.33	0.95-1.87	0.089	1.26	0.90-1.76	0.173
Sarkopeni (Var/yok)	1.98	1.40-2.81	<0.001	2.23	1.56-3.19	<0.001
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/Yok)	1.46	1.04-2.05	0.030	1.51	1.07-2.13	0.017
Miyosteatoz (Var/yok)	1.56	1.02-2.37	0.038	2.48	1.59-3.86	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesinde Azalma (Var/Yok)	1.09	0.77-1.53	0.609	1.30	0.92-1.83	0.127
Viseral Yağlanma (Var/yok)	0.97	0.69-1.36	0.881	0.81	0.58-1.14	0.238
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	1.15	0.82-1.62	0.397	1.08	0.77-1.51	0.652

Tablo 56. Metastatik kolorektal kanseri olan Hastalarda Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde $p < 0.100$ olan değişkenleri dahil ederek geriye dönük eleme yöntemi (Backward Wald) sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bağımsız değişkenleri araştırdığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalım üzerinde ECOG skoru (hazard oranı=1.57, güven aralığı=1.11-2.22, $p=0.010$) ve sarkopeni varlığı (hazard oranı=2.15, güven aralığı=1.50-3.09) değişkenlerinin bağımsız olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Hasta yaşının $65 <$ olması progresyonsuz sağkalım için risk faktörü olup tip 1 hata düzeyi sınır değere yakın düzeydedir ($p=0.060$). Genel sağkalım üzerine ise ECOG skoru (hazard oranı=2.08, %95 güven aralığı= 1.44-2.99, $p < 0.001$), KCFT yüksekliği (hazard oranı=1.84, %95 güven aralığı=1.19-2.84, $p=0.006$), sarkopeni varlığı (hazard oranı=2.96, %95 güven aralığı=1.68-5.21, $p < 0.001$), kontrolde iskelet kas indeksinde azalma (hazard oranı=2.03, %95 güven aralığı=1.16-3.55, $p=0.013$) ve miyosteatoz varlığı (hazard oranı=2.17, %95 güven aralığı=1.31-3.58, $p=0.002$) değişkenlerinin bağımsız olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. NLR artışı da tip 1 hata düzeyi sınır değere yakın olup ($p=0.068$) genel sağkalım için bağımsız risk faktörüdür(Tablo 57).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş ($\geq 65 / < 65$)	1.40	0.98-2.01	0.060	-	-	-
ECOG Skoru ($\geq 1 / 0$)	1.57	1.11-2.22	0.010	2.08	1.44-2.99	<0.001
KCFT yüksekliği (Var/Yok)	-	-	-	1.84	1.19-2.84	0.006
Sarkopeni (Var/yok)	2.15	1.50-3.09	<0.001	2.96	1.68-5.21	<0.001
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/Yok)	-	-	-	2.03	1.16-3.55	0.013
Miyosteatoz (Var/yok)	-	-	-	2.17	1.31-3.58	0.002
NLR artışı (Var/Yok)				1.46	0.97-2.22	0.068

Tablo 57. Metastatik kolorektal kanseri olan Hastalarda Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları.

4.2.7. “Propensity Score Matching” Yöntemi ile Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Yeniden Belirlenmesi

Hastaların sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki istatistiksel anlamlı olan çeşitli değişkenleri gruplar arasında benzerleştirmek ve böylece sarkopeninin prognostik etkisini daha doğru bir şekilde ortaya koyabilmek adına tüm hasta grubuna ağırlık puan eşleştirmesi (Propensity score matching: PSM) ileri istatistiksel analizi yapıldı. 1’e 1 eşleme yöntemi kullanılarak toplamda 51 sarkopenik ve 51 sarkopenik olmayan hasta grubunu içeren yeni veri seri oluşturuldu. Böylece önceki veri setinde sarkopeniye göre ayrılmış gruplar arasında farklılığı bulunan albumin düzeyi değişkeninin etkisinden bağımsız olarak vücut kompozisyon değerlerinin sağkalıma olan etkisini daha gerçekçi bir şekilde ortaya koymayı amaçladık. Yeni veri setine ait hastaların demografik, klinik, laboratuvar, vücut kompozisyon ölçümü ve sağkalım ile ilişkili değerleri topluca Tablo 58’de gösterilmiştir. Önceden istatistiksel anlamlı olan ve gruplar arasında farklılık oluşturan albumin düzeyinin artık istatistiksel anlamlı bir farklılık oluşturmadığı dikkati çekmektedir.

	Toplam, n(%)	Sarkopeni Durumu		p-değeri
		Var, n(%)	Yok, n(%)	
Hasta Sayısı	102 (100)	51 (50.0)	51 (50.0)	
Yaş, ortalama (standart sapma)	60.68 (11.43)	62.27 (11.15)	59.09 (11.60)	0.162 ^a
Cinsiyet				1.000 ^b
	Kadın	38 (37.3)	19 (37.3)	19 (37.3)
	Erkek	64 (62.7)	32 (62.7)	32 (62.7)
İşlem Tipi				0.505 ^b
	TAKE	14 (13.7)	5 (9.8)	9 (17.6)
	TARE	79 (77.5)	41 (80.4)	38 (74.5)
	TAKE+TARE	9 (8.8)	5 (9.8)	4 (7.8)
Önceden Tedavi Varlığı				0.767 ^b
	Yok	89 (87.3)	45 (88.2)	44 (86.3)
	Var	13 (12.7)	6 (11.8)	7 (13.7)
İşlem Yapılan Lob				0.918 ^b
	Sağ Lob	56 (54.9)	27 (52.9)	29 (56.9)
	Sol Lob	15 (14.7)	8 (15.7)	7 (13.7)
	Sağ ve Sol Lob	31 (30.4)	16 (31.4)	15 (29.4)
ECOG Skoru				0.468 ^b
	0	56 (54.9)	28 (54.9)	28 (54.9)
	1	39 (38.2)	18 (35.3)	21 (41.2)
	2	7 (6.9)	5 (9.8)	2 (3.9)
Kullanılan mikroküre (TARE yapılan grupta)				0.276 ^b
	Resin	22 (29.3)	8 (21.1)	14 (37.8)
	Cam	48 (64.0)	27 (71.1)	21 (56.8)
	Resin ve Cam	5 (6.7)	3 (7.9)	2 (5.4)

Albumin düzeyi, ortalama (standart sapma)	3.77 (0.39)	3.71 (0.37)	3.84 (0.41)	0.103 ^a
Bilirubin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	0.65 [0.46, 0.84]	0.66 [0.50, 0.84]	0.62 [0.45, 0.86]	0.307 ^c
Kreatinin düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	0.68 [0.53, 0.87]	0.68 [0.53, 0.80]	68.50 [55.00, 93.25]	0.250 ^c
AST düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	31.00 [24.00, 49.00]	28.00 [24.00, 49.00]	31.50 [24.75, 48.00]	0.955 ^c
ALT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	25.00 [17.00, 39.50]	22.00 [14.00, 33.00]	26.00 [19.00, 46.50]	0.163 ^c
GGT düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	104.00 (58.50, 197.00]	111.00 [60.00, 200.00]	98.00 [53.75, 197.25]	0.449 ^c
ALP düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	156.00 [117.50, 237.00]	163.00 [124.00, 236.00]	153.50 [106.75, 240.00]	0.352 ^c
Trombosit düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	208.00 [158.00, 266.50]	233.00 [162.00, 273.00]	193.00 [152.25, 240.25]	0.061 ^c
Nötrofil düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	5.20 [3.60, 6.90]	5.50 [3.20, 7.10]	5.05 [3.67, 6.43]	0.690 ^c
INR düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	1.02 [0.95, 1.10]	1.00 [0.96, 1.09]	1.03 [0.95, 1.11]	0.974 ^c
NLR, ortanca [çeyreklikler]	5.01 [2.29, 7.78]	5.15 [2.18, 8.28]	4.85 [2.72, 7.37]	0.984 ^c
Sodyum düzeyi, ortanca [çeyreklikler]	139.00 [137.00, 140.50]	139.00 [137.00, 140.00]	139.00 [137.00, 141.00]	0.793 ^c
VKİ, ortalama (standart sapma)	25.85 (4.40)	25.50 (3.55)	26.20 (5.12)	0.422 ^a
Psoas kas indeksi, ortalama (standart sapma)	17.37 (5.65)	15.91 (4.62)	18.84 (6.23)	0.008^a
İskelet Kası Dansitesi, ortalama (standart sapma)	28.63 (7.96)	26.15 (7.54)	31.11 (7.65)	0.001^a
Ciltaltı Yağ Dokusu İndeksi, ortanca [çeyreklikler]	59.46 [44.89, 83.97]	58.01 [45.61, 79.42]	65.70 [43.31, 101.85]	0.292 ^c
Viseral Yağ Dokusu İndeksi, ortanca [çeyreklikler]	45.66 [32.06, 64.62]	41.67 [31.41, 63.16]	50.82 [33.72, 70.06]	0.159 ^c
Sağkalım süresi, ay, ortanca [standart hata]	9.30 [1.80]	5.77 [1.88]	13.60 [1.68]	<0.001^d
Progresyonsuz sağkalım süresi, ay, ortanca [standart hata]	3.47 [0.62]	2.37 [0.57]	5.37 [1.07]	0.011^d

Tablo 58. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplarda demografik, klinik özellikler ile vücut kompozisyon ölçüm özelliklerinin karşılaştırılması (a: Bağımsız gruplarda t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c: Mann-Whitney U testi, d: Log Rank testi)

Yeni veri setinde (PSM sonrası) progresyonsuz ve genel sağkalımı belirlemeye yönelik tek değişkenli Cox regresyon analizi yaptığımızda önceden tedavi varlığı (p=0.020), sarkopeni (p=0.012) ve miyosteatozun (p=0.032) istatistiksel anlamlı olarak progresyonsuz sağkalım üzerinde etkili olduğunu görüyoruz. Ayrıca önceden tedavi varlığı (p=0.001) ile birlikte NLR artışı (p=0.021), KCFT artışı (p=0.033), sarkopeni (p<0.001) ve miyosteatozun (p<0.001) istatistiksel anlamlı olarak genel sağkalım üzerinde etkili olduğunu belirledik (Tablo 59).

Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş ($\geq 65 / < 65$)	0.76	0.51-1.14	0.189	0.79	0.52-1.18	0.250
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	0.97	0.64-1.48	0.916	1.00	0.66-1.51	0.996
İşlem Tipi						
TAKE(Referans)			0.161			0.104
TARE/TAKE	1.50	0.83-2.71	0.178	1.46	0.80-2.65	0.210
TAKE+TARE/TAKE	0.85	0.35-2.06	0.725	0.72	0.30-1.76	0.483
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.43	0.22-0.87	0.020	0.30	0.14-0.61	0.001
ECOG Skoru ($\geq 1 / 0$)	1.17	0.78-1.75	0.443	1.36	0.91-2.05	0.131
Albumin ($3.5 \text{ g/dL} \geq / 3.5 \text{ g/dL} <$)	1.04	0.64-1.68	0.873	1.53	0.94-2.48	0.081
Bilirubin ($1 \text{ mg/dL} < / 1 \text{ mg/dL} \geq$)	1.23	0.67-2.27	0.493	1.20	0.65-2.21	0.547
Kreatinin ($1.2 \text{ mg/dL} < / 1.2 \text{ mg/dL} \geq$)	0.98	0.58-1.67	0.964	0.96	0.57-1.63	0.899
Trombosit düzeyi ($450 \times 10^3 / \mu\text{L} <$ veya $150 \times 10^3 / \mu\text{L} >$ /normal aralık)	0.84	0.51-1.38	0.502	0.79	0.48-1.31	0.374
Nötrofil düzeyi ($7 \times 10^3 / \mu\text{L} < / 7 \times 10^3 / \mu\text{L} \geq$)	1.15	0.70-1.87	0.570	0.93	0.57-1.52	0.789
INR ($1.1 < / 1.1 \geq$)	0.93	0.58-1.50	0.787	0.92	0.57-1.48	0.756
NLR ($2.8 < / 2.8 \geq$)	1.41	0.85-2.31	0.174	1.81	1.09-2.99	0.021
KCFT yüksekliği (Var/Yok)	1.51	0.87-2.63	0.142	1.83	1.05-3.19	0.033
Psoas kas indeksi ($> 18.04 \text{ cm}^2 / \text{m}^2 < / 18.04 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$)	1.29	0.86-1.93	0.213	1.17	0.78-1.75	0.436
Sarkopeni (Var/yok)	1.69	1.12-2.55	0.012	2.19	1.43-3.36	<0.001
Kontrolde İskelet Kası İndeksinde Azalma (Var/Yok)	1.23	0.82-1.84	0.306	1.44	0.96-2.16	0.076
Miyosteatoz (Var/yok)	1.74	1.04-2.98	0.032	2.64	1.55-4.49	<0.001
Kontrolde İskelet Kası Dansitesinde Azalma (Var/Yok)	0.94	0.63-1.41	0.792	1.28	0.85-1.93	0.222
Viseral Yağlanma (Var/yok)	1.17	0.78-1.76	0.429	0.88	0.59-1.32	0.561
Ciltaltı Yağlanma (Var/yok)	0.98	0.65-1.47	0.939	0.93	0.62-1.39	0.745

Tablo 59. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde p<0.100 olan değişkenleri dahil ederek geriye dönük eleme yöntemi (Backward Wald) ile sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bağımsız değişkenleri araştırdığımız çok değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalım üzerinde sarkopeni (hazard oranı: 1.88, %95 güven aralığı: 1.21-2.91, p=0.005)

değişkeninin bağımsız bir prediktör olduğunu belirledik. Başka bir deyişle sarkopenik hastaların olmayanlara göre progresyonsuz sağkalım riski 1.88 kat daha düşüktür. Ayrıca etkisi istatistiksel anlamlı olmasa da tip 1 hata seviyesi sınır değere yakın olan önceden tedavi varlığı (hazard oranı: 0.50, %95 güven aralığı: 0.25-1.01, p=0.054) ve yaş (hazard oranı: 0.67, %95 güven aralığı: 0.43-1.04, p=0.075) değişkenlerinin de genel sağkalım üzerinde belirleyici faktörler olduğu sonucuna vardık (Tablo 60).

Genel sağkalımın belirleyicilerine baktığımızda albumin düzeyi (hazard oranı: 1.84, %95 güven aralığı: 1.09-3.11, p=0.022), AFP yüksekliği (hazard oranı: 1.67, %95 güven aralığı: 1.04-2.09, p=0.033), KCFT artışı (hazard oranı: 2.34, %95 güven aralığı: 1.29-4.25, p=0.005), sarkopeni (hazard oranı: 1.91, %95 güven aralığı: 1.20-3.05, p=0.006) ve miyosteatoz (hazard oranı: 1.97, %95 güven aralığı: 1.00-3.87, p=0.049) değişkenlerinin bağımsız birer prediktör olduğunu görüyoruz. Albumin düzeyi yüksek olanların olmayanlara göre genel sağkalımı 1.84 kat az iken, sarkopenik olma olmamaya göre genel sağkalımı 1.91 kat azaltmaktadır. Önceden tedavi varlığı (hazard oranı: 0.47, %95 güven aralığı: 0.21-1.07, p=0.073) ve yaş (hazard oranı: 0.68, %95 güven aralığı: 0.43-1.06, p=0.090) değişkenlerinin tip 1 hata düzeyi sınır değere yakın olup (sırasıyla p=0.073 ve p=0.090) bu değişkenler de genel sağkalım açısından belirleyiciler arasındadırlar. Önceden tedavi varlığının genel sağkalım açısından koruyucu yani genel sağkalım riskini artırdığını (hazard oranı 0.47 yani 2 kat artış) söyleyebiliriz.

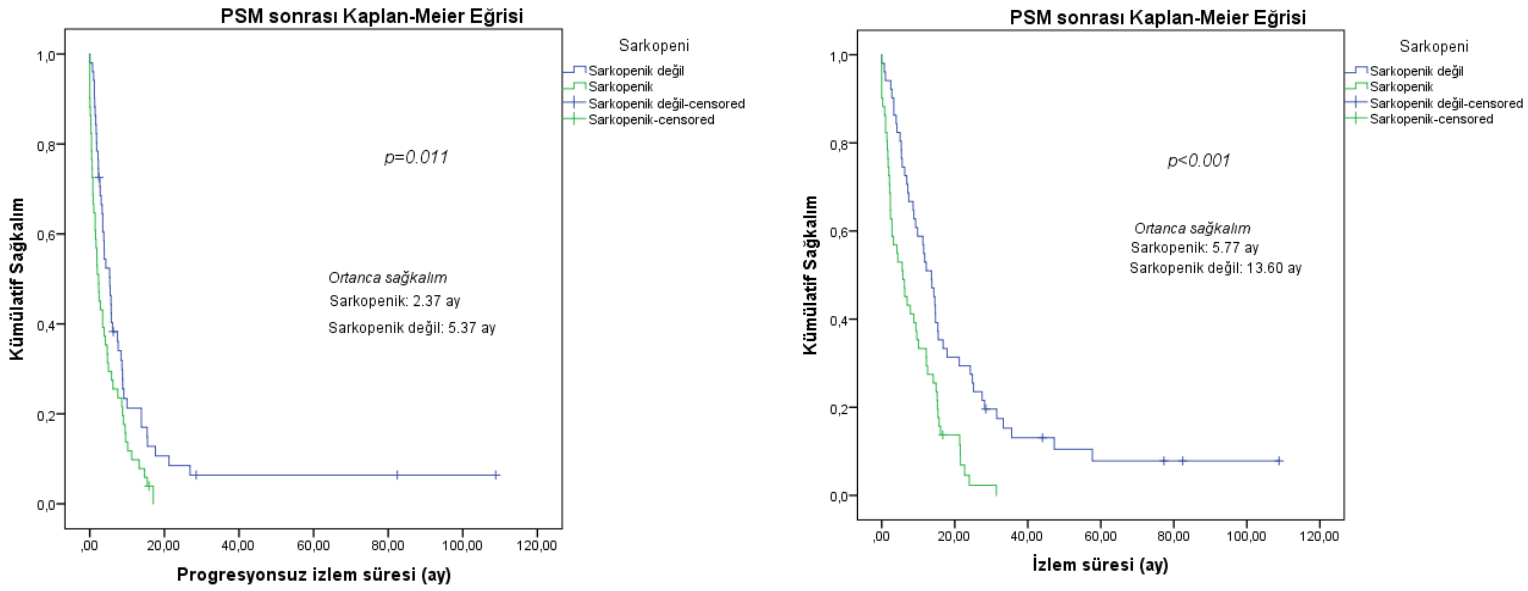
Değişkenler	Progresyonsuz Sağkalım			Toplam Sağkalım		
	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri	Hazard Oranı	Güven aralığı (%95)	p-değeri
Yaş (≥65/<65)	0.67	0.43-1.04	0.075	0.68	0.43-1.06	0.090
Albumin (3.5 g/dL≥/3.5 g/dL<)	-	-	-	1.84	1.09-3.11	0.022
KCFT yüksekliği (Var/Yok)	-	-	-	2.34	1.29-4.25	0.005
Önceden Tedavi Varlığı (Var/Yok)	0.50	0.25-1.01	0.054	0.47	0.21-1.07	0.073
Sarkopeni (Var/yok)	1.88	1.21-2.91	0.005	1.91	1.20-3.05	0.006
Miyosteatoz (Var/yok)	-	-	-	1.97	1.00-3.87	0.049

Tablo 60. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

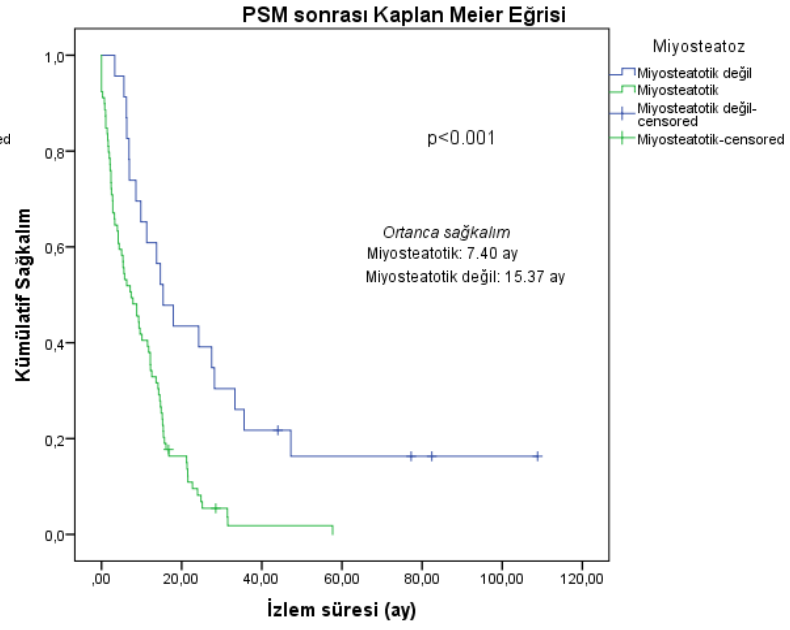
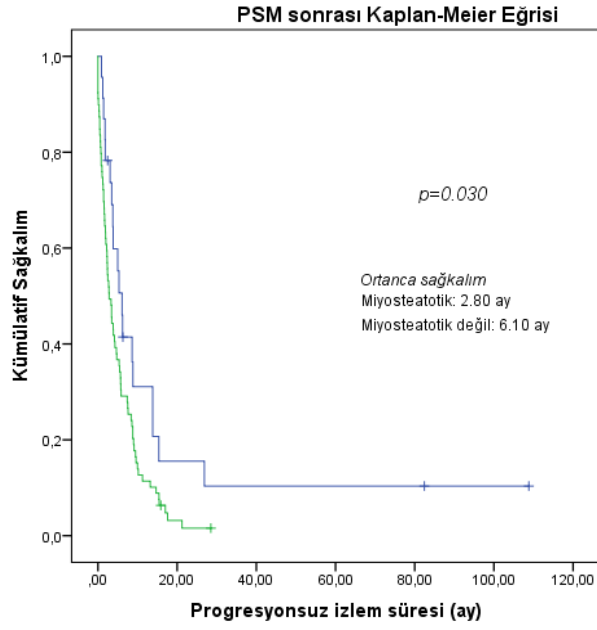
4.2.8. “Propensity Score Matching” sonrası Vücut Kompozisyon Değerleri ile Sağkalım İlişkisinin Yeniden Değerlendirilmesi

PSM sonrası hastaların vücut kompozisyon parametreleri ile sağkalım ile olan ilişkilerini yaşam analizi ile incelersek; sarkopenik olan grubun sarkopenik olmayan gruba göre olan daha düşük ortalama sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.011$ ve $p<0.001$) (Şekil 38).

Miyosteatotik grupta miyosteatotik olmayanlara göre izlenen daha düşük sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlıdır (sırasıyla $p=0.030$ ve $p<0.001$) (Şekil 39).



Şekil 38. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası sarkopenik olan ve olmayan gruplardaki genel ve progresyonsuz sağkalım eğrisi.



Şekil 39. Metastatik kolorektal kanseri olan hastalarda PSM sonrası miyosteatotik olan ve olmayan gruplardaki progressyonsuz ve genel sağkalım eğrisi.

5.TARTIŞMA

5.1. Hepatoselüler Kansere Hasta Grubuna Yönelik Tartışma

Yüz altmış hepatoselüler kanser hastasının oluşturduğu hasta grubumuzda tedavi başarısını değerlendirdiğimiz hastaların 0-3. aylar arasındaki kontrol incelemelerinde lokal hastalık kontrolü %77.7, objektif yanıt %55.4'tir. Bazal incelemelerde sarkopeni veya miyosteatozu olan hastalar olmayanlara göre progresyonsuz ve genel sağkalım açısından daha dezavantajlı konumda yer almıştır. Kontrol görüntülerde de iskelet kası indeksinde negatif yönlü değişim olan hastalar sağkalım açısından daha dezavantajlı konumdadır. İskelet kası dansitesinde ise negatif yönlü değişime uğrayan grupta izlenen minimal daha düşük progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p=0.140$) daha düşük izlenen genel sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.043$). Tüm bu parametrelerin sağkalıma etkisine çok değişkenli Cox-regresyon analizi ile bakıldığında önceden tedavi varlığı, Child evresi, albumin düşüklüğü, AFP yüksekliği, sarkopeni, miyosteatoz ve kontrolde iskelet kası indeksinde azalma olması durumlarının mortalite üzerinde risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda sarkopeni olan ve olmayan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0.988$), yaşın 65'in altında olmasının progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde koruyucu bir etkisinin olduğunu belirledik. Bu sonuç daha genç HSK hastalarının yaşlılara göre sağkalımının daha uzun olduğu anlamı taşımaktadır. Literatürde de yaşın HSK üzerinde negatif ya da pozitif yönlü prognostik etkisinin bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Lai ve ark.'nın yürüttüğü 1854 karaciğer nakli yapılan HSK hastasının dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada yaşın prognostik etkisi minimal koruyucu (Odds oranı=0.99 $p=0.01$) çıkmıştır (104). Yani yaşın 1 yıl artması sağkalımı %1 artırmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda ise yaş artışının sağkalım üzerinde olumsuz etkisi bulunmuştur (4, 90).

Alfa-fetoprotein fetal karaciğerden dolaşıma salınan bir glikoprotein olup erişkinde serum düzeyi azalmaktadır. HSK için tümör belirteci olarak kullanılmakta olup klinik pratikte problem çözücü olarak kilit rol oynamaktadır. Literatürde 400 ng/mL'nin üstündeki seviyelerde sağkalımı olumsuz etkilediği belirtilmektedir (105). Çalışmamızda da bu değer üzerinde hasta grubunda altındaki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak hem progresyonsuz hem de genel sağkalım (sırasıyla $p=0.046$ ve $p=0.008$) üzerinde 1.58 Hazard oranı ile etkili olduğunu

belirledik. Yani yüksek serum AFP düzeyine sahip HSK hastalarının sağkalımları normal seviyeye sahip olanlara göre 1.58 kat azalmaktadır. Diğer değişkenlerin de etkisinin topluca değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde de istatistiksel anlamlı olarak hem progresyonsuz hem de genel sağkalım üzerinde negatif prognostik etkiye sahip olduğunu yani AFP yüksekliğinin hastaların prognozu için bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz.

Carr ve ark. 330 karaciğer nakil hastası üzerinden yürüttüğü bir çalışmada çeşitli inflamasyon belirteçlerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin hastalar üzerindeki prognostik etkisi etkisini araştırmış ve CRP dışında diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı bir belirtece rastlamamışlardır (106). Çalışmamızda da INR, bilirubin, kreatinin, NLR değişkenlerinin prognosnoza etkisine rastlamadık. Albumin düşüklüğü ve AFP yüksekliğinin prognozu olumsuz yönde etkilediklerini belirledik. Kadalayil ve ark.'nın yaptığı transarteriyel tedavi almış HSK hastalarını içeren bir çalışmada çalışmamıza paralel olarak albumin düşüklüğü ve AFP yüksekliğinin prognostik öneminden bahsedilmiş (sırasıyla $p=0.004$ ve $p<0.001$) ayrıca bilirubin ve tümör çapının $7\text{ cm}<$ oluşunun da önemli birer prognostik belirteç olduğu vurgulanmıştır (56).

Son yıllarda vücut kompozisyon değişikliklerinin kritik hasta ya da HSK ve mKHK de dahil kanser hastalarında perioperatif morbidite/mortaliteyi artırdığı ya da sağkalımı olumsuz etkilediğine dair birçok çalışma yayınlanmış ve bu konu popularite kazanmıştır (98, 107, 108, 109). Harimoto ve ark. 186 hepatoselüler kanser hastasının dahil olduğu bir çalışmada sarkopenik hastaların 5 yıllık genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımının sarkopenik olmayan gruba göre belirgin düşük olduğunu belirtmişlerdir (110). Fujiwara ve ark.'nın yaptığı 1257 HSK hastasını içeren çalışmada sarkopeninin yanında miyosteatoz ve visceral yağlanmanın de bu hastalarda prognozu olumsuz yönde etkilediği ve bağımsız birer mortalite belirteci olduğunu belirtmişlerdir (10). Kaibori ve ark. ise 141 HSK hastasını dahil ettiği çalışmasında kas içi yağ doku içeriği artışının (miyosteatoz) prognozu kötüleştirmenin yanında karaciğer disfonksiyonu ile de ilişkili olabileceğini belirtmiştir (111). Bütün bunların yanında sarkopeni veya miyosteatoz ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur. Meister ve ark. parsiyel hepatektomi yapılan 100 HSK hastasını dahil ettiği çalışmasında vücut kompozisyon parametreleri ile perioperatif komplikasyonlar, morbidite ve uzun dönem sağkalım arasındaki ilişkileri irdelenmiş ve miyosteatotik hastaların perioperatif morbidite ile anlamlı bir ilişkisini (odds oranı: 6.18, güven

aralığı: 1.18-32.30, $p = 0.031$), sarkopeni ya da miyosteatozun uzun dönemde progresyonsuz ya da genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisini saptamamıştır (98).

İskelet kası indeksi değerleri ırka, cinsiyete, vücut kitle indeksine, yaşanılan bölgeye göre farklılık gösterebilmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda araştırmacılar kendi hasta popülasyonundan ortalama, ortanca, çeyreklik gibi merkezi ve yayılım ölçütlerini kullanarak ya da ROC analizi ile hastalarda prognostik önemi farklılaştıracak bir iskelet kası indeksi eşik değeri tanımlamıştır (4, 91, 112). Çoğu çalışmada ise literatürde tanımlanmış vücut kitle indeksi ve cinsiyete göre düzenlenmiş eşik değerler kullanılmıştır (98, 113). Biz de çalışmamızda hastalarda prognoz açısından farklılık oluşturan bu tanımlanmış eşik değerini kullandık (101).

Şu ana kadar sarkopeninin HSK hastalarında tümör cevabına ve prognoza etkisini araştıran yeterli çalışma yoktur. Loosen, Kobayashi ve Roth TAKE tedavisi alan HSK hastalarında sarkopeninin prognostik önemini irdelerken Fujita ve Dodson hem HSK hem de karaciğer metastazı olan hasta çalışma gruplarında sarkopeninin prognostik etkisini araştırmışlardır (4, 114, 115, 116, 117). Kobayashi ve ark. intraarteryal tedavi almış 102 HSK hastasını dahil ettiği çalışmasında hastaların bazal ve tedaviden 6 ay sonraki kas indekslerini ölçmüş ve bazal sarkopeni durumu ile sarkopeni yönünde değişen grupları prognoz yönünden retrospektif olarak incelemiştir. Bazal sarkopeni durumu ile genel prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulamazken takipte kas indeksinde sert bir düşüş olup sarkopeni gelişen grubun daha az genel sağkalım sürelerine sahip olduğunu belirtmiştir (114). Çalışmamızda da benzer şekilde takipte kas indeksinde düşüş olan hasta grubunda progresyonsuz ve genel sağkalımın, düşüş olmayan gruba göre, istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğunu belirledik (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$). Loosen ve ark ise transarteryal işlem öncesi saptanan sarkopeni durumunun genel sağkalımı düşürdüğünü belirtmiştir (4). Fujita ve ark. TAKE tedavisi alan 184 HSK hastasını dahil ettiği çalışmasında psoas kası üzerinden sarkopeni durumunu değerlendirmiş ve bazal sarkopeni durumu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamazken izlemde ciddi sarkopenik olan hastalarda sağkalımın düştüğünü tesbit etmiştir (115). Dadson ve ark. da bazal sarkopeninin intraarteryal tedavi alan HSK hastalarında bağımsız bir negatif prognostik prediktör olduğunu belirtmiştir (116). Roth ve ark. TAKE/TAE yapılan 225 HSK hastası üzerinden yaptığı çalışmada sarkopeni olan grubun progresif hastalık ile ilişkili olduğunu ayrıca kısa progresyonsuz ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamıştır (117). Faron ve ark. 58 TARE tedavisi almış HSK hastasında MRG üzerinden saptadığı sarkopenik hasta

grubunun daha kötü prognozlu seyrettiğini belirtmiştir (118). Farklı tedavi almış HSK hastalarında da sarkopeninin etkisi çalışılmış ve bu alanlarda da sarkopeninin prognoza etkisi noktasında zıt görüşler intraarteryal tedavi alan hastalarda olduğu gibi izlenmektedir (119, 120). Çalışmamızda da hem bazal sarkopeni durumunun hem de izlemde iskelet kas indeksindeki negatif yönlü değişimin bağımsız birer negatif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bazal sarkopeni durumu ve kontrolde iskelet kası indeksindeki azalmanın hem tek değişkenli Cox regresyon analizinde (bazal sarkopenide progresyonsuz ve genel sağkalım için sırasıyla; hazard oranı: 2.04, %95 güven aralığı:1.42-2.92, $p<0.001$; hazard oranı:2.08, %95 güven aralığı:1.45-2.98 ve $p<0.001$; kontrolde iskelet kası indeksinde azalmada progresyonsuz ve genel sağkalım için sırasıyla hazard oranı: 2.35, %95 güven aralığı:1.63-3.38, $p<0.001$; hazard oranı:2.48, güven aralığı:1.73-3.57 ve $p<0.001$) hem de çok değişkenli Cox regresyon analizinde (bazal sarkopenide progresyonsuz ve genel sağkalım için sırasıyla; hazard oranı: 1.57, %95 güven aralığı:1.05-2.34, $p=0.028$; hazard oranı:1.59, %95 güven aralığı:1.05-2.41 ve $p=0.029$; kontrolde iskelet kası indeksinde azalmada progresyonsuz ve genel sağkalım için sırasıyla hazard oranı: 1.99, %95 güven aralığı:1.39-2.97, $p=0.001$; hazard oranı: 2.13, %95 güven aralığı:1.41-3.22 ve $p<0.001$) bağımsız bir progresyon belirteci olduğu görülmüştür.

Hastaların tedavi yanıtları mRECIST kılavuzuna göre intraarteryal tedaviden sonra kılavuzlarda önerilen biçimde 3 aya kadar çekilen BT veya MR tetkikleri üzerinden değerlendirilmiştir (53). Literatürde intraarteryal tedavi alan HSK hastalarında sarkopeninin tedavi yanıtı üzerindeki etkisini araştırmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Roth ve ark. sarkopeninin bu hastalarda prognostik etkisinin yanısıra tedavi yanıtı üzerindeki etkisini de mRECIST kılavuzunu baz alarak araştırmış ve sarkopenik hastaların objektif tedavi yanıtı ile anlamlı bir ilişkisini bulamazken bu hastaların istatistiksel anlamlı olarak ($p=0.0035$) daha fazla oranda progresif hastalık ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (117). Çalışmamızda da sarkopenik hastalarda hem lokal hastalık kontrolünün hem de objektif tedavi yanıtının daha az oranda olduğu saptansa da bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.144$ ve $p=0.386$).

Kas kütlesi ve fonksiyon kaybına (sarkopeni) ek olarak, kas hücreleri içinde ya da intermüsküler alanda yağ birikimi ile karakterize, kasın yapısal bileşiminde niteliksel değişiklikler oluşturan ve fonksiyonel kayba yol açan patolojik duruma miyosteatoz denilmektedir. Kas biyopsisi gibi invazif yöntemlerle tanısı konulabilmekle birlikte BT, MRG

ya da MRG spektroskopi gibi non-invazif yöntemler klinik pratikte daha çok tercih edilmektedir (121). Çoğu çalışmada BT tetkikinde genelde L3 vertebra düzeyinden ölçülen kasın HU cinsinden dansitesi hesaplanarak indirekt yolla miyosteatoz durumuna karar verilmektedir. Fujiwara ve ark miyosteatoz sınır değeri için kadınlarda 39.3 HU, erkekler için ise 44.4 HU'yu önermiştir (10). Biz de çalışmamızda miyosteatoz sınır değeri için bu tanımlanmış değerleri kullandık.

Miyosteatoz başta kanser olmak üzere farklı durumlarda kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. TAKE/TARE uygulanan HSK hastalarında vücut kompozisyonları üzerine yapılan çalışmalar az olup ve sıklıkla miyosteatoz yerine sarkopeniye odaklanılmaktadır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla HSK hastalarında miyosteatoz ile TAKE/TARE tedavi yanıtı ve hastalık prognozu ilişkisi birkaç çalışma dışında odaklanılmış bir konu değildir. Bannangkoon ve ark. TAKE tedavisi almış 611 HSK hastasını dahil ettiği çalışmada sarkopeni ve miyosteatozun tedavi yanıtı ve prognoz üzerindeki etkilerini araştırmış ve her ikisine de sahip olanların daha kötü prognozlu olduğunu ve kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olduklarını belirtmiştir (122). Fujiwara ve ark. farklı evrelerdeki 1257 HSK hastasını içeren geniş seride yaptığı retrospektif analizde sarkopeni, miyosteatoz ve viseral yağlanmanın kanser evresinden ve Child-Pugh evresinden bağımsız olarak özellikle fazla kilolu veya düşük kilolu hastalarda mortalite ile direkt ilişkili olduğu ve bağımsız birer negatif prognostik belirteç olduklarını belirtmiştir (10). Zheng ve ark. TAKE tedavisi almış 75 HSK hastasını incelediği çalışmada kas ve yağ ölçümleri ve bunların longitudinal değişimlerinin prognostik etkisini araştırmış ve kontrol görüntülemelerde kas kitlesi kaybı, ciltaltı yağ dokusu kaybı ve viseral yağ dokusu kazanımı olan hastaların daha kötü prognozlu olduğunu belirtmiştir (105). Chen ve ark. da immünoterapi alan HSK hastalarında sarkopeni, miyosteatoz ve sarkopenik obezitenin kötü prognoz için bağımsız birer faktör olduklarını belirtmiştir (123). Bu bulguların aksine Masetti ve ark. 151 HSK hastasını içeren çalışması sonucunda miyosteatozun tedavi yanıtı, komplikasyon oranı ve progresyona anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmiştir (124). Çalışmamızda ise bazal miyosteatoz durumu hem progresyonsuz sağkalım ($p=0.003$) hem de genel sağkalım ($p<0.001$) için negatif bir belirteç olup çok değişkenli Cox-regresyon analizinde de bağımsız bir (progresyonsuz sağkalım için hazard oranı: 1.59, %95 güven aralığı: 1.09-2.33, $p=0.016$; genel sağkalım için hazard oranı: 1.96, %95 güven aralığı: 1.32-2.92, $p=0.001$) negatif sağkalım prediktörü olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca kontrol görüntülemelerde kas dansitesinde kayıp yaşayan hastalar (yani miyosteatozu derinleşenler) karşı gruba göre sağkalımları istatistiksel

anlamli olarak dūŖŭktür (genel sađkalım için Log Rank testi p deđeri=0.043). Progresyonsuz sađkalım ile istatistiksel anlamli iliŖki bulunmamıŖtır (p=0.140).

Vücut kompozisyon parametreleri olarak intraarteryal tedavi almıŖ hastalarda viseral ya da ciltaltı yađ dokusunun prognostik ya da tedavi yanıtı ile iliŖkisi literatürde yok denecek kadar azdır. Bu nedenle genel kabul görmüŖ bir iliŖki Ŗu ana kadar saptanmamıŖtır. alıŖmamızda viseral ya da ciltaltı yađ dokusu indekslerinin sarkopenik hastalarda istatistiksel anlamli olarak (p=0.001) daha dūŖük olduğu yani sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha az viseral veya ciltaltı yađ dokusuna sahip olduğunu gözlemledik. Buna nedeninin sarkopenik hastaların daha çok dūŖük vücut ağırlıklı, performans skoru yüksek, nütrisyonel durumu iyi olmayan hastalar grubundan oluŖtuđundan vücut yađ dokusunun da buna paralel olarak normale göre az olabileceği dūŖünüyoruz. Yađ dokusu parametreleri ile tedavi yanıtı ya da prognoz açısından istatistiksel anlamli bir iliŖkiye rastlamadık.

Sarkopenik olan ve olmayan gruplar arasındaki istatistiksel anlamli olarak farklı olan deđiŖkenlerin (AFP düzeyi, ALP düzeyi, albumin düzeyi, HAP skoru, ALBI skoru ve iŖlem tipi) sağkalıma olan etkisini daha doğru bir biçimde ortaya çıkarmak, gruplar arasındaki inhomojeniteyi ortadan kaldırıp seçici yanlılığı (“selective bias”) engellemek adına veri seti üzerinden “propensity score matching” yöntemiyle daha dūŖük birey sayılı ve gruplar arasındaki diğer deđiŖken farklılıklarının ortadan kalktığı toplam 112 kiŖilik yeni bir veri seti oluŖturduk. Böylece vücut kompozisyon ölçümleri ile sağkalım arasındaki iliŖkiyi daha bazal deđiŖkenlerden bağımsız bir Ŗekilde ortaya koymayı amaçladık. Bu istatistiksel yöntem özellikle randomizasyonun mümkün olmadığı retrospektif gözlemsel alıŖmalarda ilgilenilen deđiŖkenin bağımlı deđiŖkene olan etkisini daha gerçekçi olarak ortaya koymak, seçici yanlılığı engellemek ve diğer deđiŖkenlerin (“confounder”) bağımsız deđiŖken üzerindeki etkisini elimine etmek için sıklıkla kullanılmaktadır (125). Espinosa ve ark. toplam 178 multifokal HSK hastasını içeren alıŖmasında hastalarda cerrahi rezeksiyon+RF ablasyon ile TAKE tedavilerinin prognostik etkinliğini karŖılaŖtırmıŖ ve PSM öncesi ikili tedavi (cerrahi rezeksiyon+RF ablasyon), BCLC alt grubu ve AFP düzeyi deđiŖkenlerini bağımsız prognostik faktörleri olarak bulurken PSM sonrasında ikili tedavi tek başına bağımsız prognostik faktör olarak öne ıkmıŖtır (126). Guo ve ark ise immünoterapi alan toplam 97 HSK hastası üzerinden yürüttüğu alıŖmasında gruplar arasındaki istatistiksel anlamli farklılık gösteren deđiŖkenleri giderebilmek adına PSM uygulamıŖ ve sonucunda progresyonsuz sağkalım için sarkopeni varlığını negatif prediktör olarak saptamıŖtır (127). Bu ve benzeri birçok alıŖmada PSM

sonrası ilgilenilen değişkenin etkisinin daha gerçekçi ve ön plana çıktığı savunulmaktadır. Tüm bunların yanında PSM nin iyi bir yöntem olmadığı ve alternatif bazı yöntemlerin daha üstün olduğunu belirten bazı yazarlar da mevcuttur (128, 129). Çalışmamızda da PSM sonrası çok değişkenli Cox regresyon analizinde sarkopeni ve iskelet kas indeksinde azalma olması sağkalım bağımsız birer negatif prognostik faktör olarak kendini göstermiştir. Ayrıca önceden tedavi varlığı sağkalım açısından koruyucu bir faktör, AFP yüksekliği de negatif prognostik faktör olmayı sürdürmüştür.

Bu çalışmada sarkopeni, miyosteatoz ve izlemde derinleşen sarkopeninin, intraarteryal tedavi uygulanan HSK hastalarında daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bu nedenle bu hastalarda kas kitlesi ve kalitesini korumayı ve prognozu iyileştirmeyi amaçlayan erken önleyici stratejilerin uygulanması için, tedaviden önce iskelet kas hacmi azalmış veya iskelet kasında yağ birikimi yüksek olan hastaların belirlenmesi önemlidir. Şu aşamada HSK hastalarında sarkopeni ya da miyosteatoz için özel olarak belirlenmiş bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte bazı çalışmalar perioperatif egzersizin, iskelet kas indeksini artırarak sarkopeniyi azaltacağını öne sürmektedir(130).

5.2. Metastatik Kolorektal Kanseri Olan Hasta Grubuna Yönelik Tartışma

Yüz kırk altı metastatik kolorektal kanser hastasından oluşan grubumuzda hastaların 0-3 aylık kontrol incelemelerinde lokal hastalık kontrol oranı %53.1, objektif yanıt oranı %23.4 düzeyindedir. Bazal incelemelerde sarkopeni veya miyosteatozu olan hastalar olmayanlara göre progresyonsuz ve genel sağkalım açısından daha düşük sürelerle sahiptir. Sarkopenik hastalarda progresyonsuz ve genel ortanca sağkalım sırasıyla 2.37 ay ve 1.83 ay iken sarkopenik olmayanlarda bu süreler sırasıyla 5.67 ay ve 13.47 aydır. Miyosteatotik hastalarda bu süreler sırasıyla 3.47 ve 8.80 ay iken miyosteatotik olmayan hastalarda sırasıyla 5.3 ay ve 15.37 aydır. Kontrol görüntülerde de iskelet kası indeksinde negatif yönlü değişim olan hastalar (ara dönemde kas hacmi kaybına uğrayanlar) sağkalım açısından daha kısa sürelerle sahipken iskelet kası dansitesinde negatif yönlü değişime uğrayanlarda izlenen minimal düzeydeki sağkalım farklılıkları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.608 ve p=0.125). Tüm bu parametrelerin sağkalım için etkisine çok değişkenli cox regresyon analizi ile bakılmış ve ECOG skoru ve sarkopeninin hem progresyonsuz hem de genel sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olduğu, KCFT yüksekliği, kontrolde iskelet kası dansitesinde azalma ve

miyosteatoz durumunun da genel sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca yaşın $65 <$ olması progresyonsuz sağkalım için, NLR artışı ise genel sağkalım için risk faktörleri olup tip 1 hata düzeyleri sınır değere yakındır (sırasıyla $p=0.060$ ve $p=0.068$).

Karaciğere olan metastazlar primer karaciğer tümörlerine göre yaklaşık 18-40 kat fazla görülmektedir (76). Karaciğer metastazı yapan gastrointestinal sistem kaynaklı tümörlerin başında klinik pratikte de sıklıkla karşılaşılan kolorektal kanserler gelmektedir. Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen kanser tipi olup dünyada kanser ilişkili ölümlerde de 2. sırada yer almaktadır. Hastaların yaklaşık %15'inde tanı anında karaciğer metastazı saptanırken yaklaşık %30'unda izlem sırasında karaciğer metastazı olabilmektedir (131). Son yıllarda birçok kanser tipinde vücut kompozisyon değişiklikleri (özellikle sarkopeni ve daha az oranda miyosteatoz ile) hastalık prognozu ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalıkların başında da kolorektal kanserler gelmektedir (132, 133, 134, 135, 136, 137). Bu çalışmalarda daha çok cerrahi rezeksiyon yapılan mKRRK'i olan hastalara yoğunlaşmış olup intraarteryal tedavi almış metastatik hastaların vücut kompozisyonu ile ilişkisinin literatürde genellikle yer almadığını görüyoruz. Nadir birkaç çalışmadan biri olan Dodson ve ark.'nın yaptığı 109 HSK ve 14 kolorektal kanserin hepatik metastazını içeren toplam 216 intraarteryal tedavi almış hepatik lezyonu olan hastanın yer aldığı çalışmasında sarkopenik hasta grubunun mortalite riskinin uzun dönemde sarkopenik olmayanlara göre 2 kat fazla olduğunu belirtmiştir (116). Tanji ve ark. mKRRK'i olup rezeksiyon yapılan 118 hastada yaptığı çalışmada iskelet kas indeksini de hesaba katarak yeni tanımladığı kaseksi indeksine göre yüksek kaseksi indeksine sahip hastaların (daha sarkopenik olanların) düşük progresyonsuz ve genel sağkalım için daha riskli olduklarını belirtmiştir (135). Liu ve ark ise Tanji ile benzer klinik özelliklerdeki (karaciğer rezeksiyonu yapılmış karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastaları) hasta popülasyonu üzerinde çalışmış fakat sarkopeni ile progresyonsuz ya da genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamamıştır (134). Çalışmamızda da literatüre benzer biçimde sarkopenik hastaların hem progresyonsuz hem de genel sağkalım sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$) sarkopenik olmayan gruba göre belirgin düşük olduğunu belirledik. Sarkopenik hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 2.37 ay iken sarkopenik olmayanlarda 5.67 ay idi. Benzer şekilde sarkopenik hastaların ortanca genel sağkalım süresi 6.20 ay iken sarkopenik olmayanlarda 13.47 ay idi. Kontrol incelemelerde iskelet kası indeksinde negatif yönlü değişim olanların olmayanlara göre progresyonsuz ve genel sağkalımları istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.016$).

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise ECOG skoru (hazard oranı:2.08, %95 güven aralığı: 1.44-2.99, $p<0.001$), KCFT yüksekliği (hazard oranı:1.84, %95 güven aralığı: 1.19-2.84, $p=0.006$), sarkopeni (hazard oranı:2.96, %95 güven aralığı:1.68-5.21, $p<0.001$), kontrolde iskelet kası indeksinde azalma (hazard oranı:2.03, %95 güven aralığı:1.16-3.55, $p=0.013$) ve miyosteatozun (hazard oranı:2.17, %95 güven aralığı:1.31-3.58, $p:0.002$) genel sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olduğu ortaya konuldu.

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastalarında sarkopeni dışındaki vücut kompozisyon değişikliklerinin sağkalım ile ilişkisini irdeleyen çalışmalar da oldukça az sayıdadır. Olan çalışmalar genellikle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalara yoğunlaşmıştır (133, 137, 138, 139). Shiozawa ve ark. cerrahi rezeksiyon uygulanan 47 mKRRK'i olan hastada miyosteatozun kısa ve uzun dönem sonuçlarını irdelemiş ve kısa dönem sonuçlar ile anlamlı bir ilişki bulamazken uzun dönemde miyosteatozun progresyonsuz sağkalım (hazard oranı:2.787; %95 güven aralığı:1.30–5.97, $p:0.008$) ve genel sağkalım (hazard oranı: 5.829; %95 güven aralığı:1.61–21.09, $p:0.007$) açısından bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmiştir (133). Van Wijk ve ark. kolorektal kanser karaciğer metastazı olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan 128 hastayı içeren çalışmasında hem sarkopenik hem miyosteatotik olan grubun genel sağkalımlarının olmayanlara göre daha düşük olduğunu ($p=0.049$) ve cerrahi ilişkili sarkopeni gelişenlerde postoperatif komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (140). Horii ve ark. kolorektal kanser metastazı nedeni hepatik rezeksiyon geçirmiş 115 hastayı içeren çalışmasında miyosteatotik hastalarda postoperatif komplikasyon oranlarının daha fazla ayrıca miyosteatozun genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (141). Waalboer ve ark. kolorektal kanser karaciğer metastazı olgularını çalışmış 10'u sarkopeni, 4 ü miyosteatozu irdelemiş toplamda 11 çalışmayı içeren derlemesinde sarkopeni ve miyosteatozun daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu ancak bunların progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olmadıklarını belirtmiştir (131). Bu da sarkopeni/miyosteatozun hastaların progresyon geliştirme sürelerini etkilemezken daha kısa sürede ölüme yol açtıkları anlamına gelmektedir.

Golder ve ark. ise çalışmamıza benzer biçimde kolorektal kanserli hastalarda vücut kompozisyon parametrelerinin (iskelet kas indeksi, iskelet kas dansitesi, ciltaltı yağ dokusu indeksi ve viseral yağ alanı) prognostik değerini incelemiş ve iskelet kası indeksi ve dansitesinin genel sağkalım ile negatif yönde ilişkili olduğunu belirtmiştir (142). Çalışmamızda da iskelet kası indeksinin yanında iskelet kası dansitesi düşük olan hastaların progresyonsuz ve

genel sağkalım sürelerinin daha düşük olduğunu (progresyonsuz sağkalım için 3.47 ay, genel sağkalım için 8.80 ay) belirledik. Bu süreler miyosteatotik olmayanlarda sırasıyla 5.30 ay ve 15.37 aydır ($p=0.036$ ve $p<0.001$). Kontrol görüntülemelerde iskelet kası dansitesinde negatif yönde değişiklik olanlar olmayanlara göre sağkalım açısından minimal daha avantajlı iken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.608$ ve $p=0.125$).

Sarkopenik olan ve olmayan gruplar arasındaki bazal değişkenlerin istatistiksel anlamlı farklılıklarını engellemek adına PSM analizi uygulanmış ve sonucunda gruplar arasında bazal değişken farklılığı ortadan kalkmış olup seçici yanlılık azaltılmıştır. Giannone ve ark toplam 128 kolorektal kanser hepatik metastazı hastasını içeren çalışmasında lezyonlara yönelik sadece rezeksiyon ve rezeksiyon +RF ablasyon tedavi yaklaşımlarının başarısı ve prognostik etkilerini PSM yaparak karşılaştırmış ve sonucunda tek değişkenli Cox regresyon analizinde sadece rezeksiyon yapılanların ikili tedaviye göre daha iyi progresyonsuz sağkalımlarının olduğunu belirtmiş, ancak bunu PSM sonrası analizlerde teyit edememiştir (143). Bildiğimiz kadarıyla literatürde mKRR'i olan hastalarda vücut kompozisyon parametrelerinin prognostik önemini PSM yöntemini kullanarak araştırmış çalışma yoktur. Çalışmamızda PSM sonucunda çok değişkenli Cox regresyon analizi yaptığımızda KCFT yüksekliğinin yanısıra, genel sağkalım açısından sarkopeni ve miyosteatoz bağımsız birer negatif prediktör olarak varlığını sürdürmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında her iki hasta grubunun da hem TAKE hem de TARE tedavisi almış farklı tedavi gruplarını içermesi, vücut kompozisyon ölçümlerinde ve kontrol ölçümlerde az da olsa veri kaybı olması, retrospektif olduğu için selektif yanlılığa açık olması ve ölçümleri tek araştırmacı yaptığından sınıf içi korelasyonun yapılamaması ve tek merkezli bir çalışma olması sıralanabilir.

6. SONUÇLAR

Hem hepatoselüler kanser hem de mKRK'i olan hasta gruplarımızda hastaların bazal BT tetkiklerinden non-invazif olarak belirlenebilen vücut kompozisyon parametrelerinden sarkopeni ve miyosteatoz progresyonsuz ve genel sağkalım açısından birer prediktör olup varlığı durumunda hastaların prognozu kötüleşmektedir. Ayrıca kontrol görüntülemelerde hastalardaki sarkopeni derinliğinin artması da prognozu kötüleştirmektedir. Bu hastalarda tanı anında bu parametreleri iyileştirmeye yönelik alınacak önlemler ve/veya bu durumun ilerleyişinin durdurulması hastaların prognozu açısından yüz güldürücü sonuçlar doğuracaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Sullivan KM, Kenerson HL, Pillarisetty VG, Riehle KJ, Yeung RS. Precision oncology in liver cancer. *Ann Transl Med.* 2018;6(14):285.
2. Merle P, Camus P, Abergel A, Pageaux GP, Masliah C, Bronowicki JP, et al. Safety and efficacy of intra-arterial hepatic chemotherapy with doxorubicin-loaded nanoparticles in hepatocellular carcinoma. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000238.
3. Kim BK, Shim JH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Risk prediction for patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: development of a prediction model. *Liver Int.* 2016;36(1):92-9.
4. Loosen SH, Schulze-Hagen M, Bruners P, Tacke F, Trautwein C, Kuhl C, et al. Sarcopenia Is a Negative Prognostic Factor in Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization (TACE) for Hepatic Malignancies. *Cancers (Basel).* 2019;11(10).
5. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
6. Perisetti A, Goyal H, Yendala R, Chandan S, Tharian B, Thandassery RB. Sarcopenia in hepatocellular carcinoma: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(4):432-48.
7. 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.
8. Chindapasirt J. Sarcopenia in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8075-7.
9. Lim J, Kim KW, Ko Y, Jang IY, Lee YS, Chung YH, et al. The role of muscle depletion and visceral adiposity in HCC patients aged 65 and over undergoing TACE. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1164.
10. 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.
11. Yi X, Fu Y, Long Q, Zhao Y, Li S, Zhou C, et al. Myosteatorsis can Predict Unfavorable Outcomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Hepatic Artery Infusion Chemotherapy and Anti-PD-1 Immunotherapy. *Front Oncol.* 2022;12:892192.
12. Abou-Khalil JE, Bertens KA. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Biliary Tree. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):163-74.
13. Kennedy PA, Madding GF. Surgical anatomy of the liver. *Surg Clin North Am.* 1977;57(2):233-44.
14. Stephanie Ryan MM, Stephen J. Eustace. *Anatomy for Diagnostic Imaging* 2011.
15. Brennan PP, Standring, S., & Wiseman, S. . *Gray's Surgical Anatomy* 1. ed2020.
16. Elsayes KM, Shaaban AM, Rothan SM, Javadi S, Madrazo BL, Castillo RP, et al. A Comprehensive Approach to Hepatic Vascular Disease. *Radiographics.* 2017;37(3):813-36.
17. Unal E, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Imaging of aberrant left gastric vein and associated pseudolesions of segments II and III of the liver and mimickers. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(2):105-10.
18. Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, Irie H, Aibe H, Shinozaki K, et al. Unusual hemodynamics and pseudolesions of the noncirrhotic liver at CT. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S81-96.
19. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res.* 2006;4(3):230-5.
20. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
21. Vinay Kumar AKA, Nelson Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* 2005.

22. Dooley JS LA, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system* 13. ed2018.
23. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999;44(6):874-80.
24. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S5-10.
25. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
26. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
27. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
28. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
29. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1624-8.
30. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
31. Kartoun U, Corey KE, Simon TG, Zheng H, Aggarwal R, Ng K, et al. The MELD-Plus: A generalizable prediction risk score in cirrhosis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186301.
32. Edward I. Bluth CBB, Philip W. Ralls et al. *Ultrasound*2008.
33. Heller MT, Tublin ME. The role of ultrasonography in the evaluation of diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(6):1163-75.
34. Dodd GD, 3rd, Baron RL, Oliver JH, 3rd, Federle MP, Baumgartel PB. Enlarged abdominal lymph nodes in end-stage cirrhosis: CT-histopathologic correlation in 507 patients. *Radiology*. 1997;203(1):127-30.
35. Idilman IS, Li J, Yin M, Venkatesh SK. MR elastography of liver: current status and future perspectives. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(11):3444-62.
36. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *Jama*. 2012;307(8):832-42.
37. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1303-13.
38. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):377.
39. Hirata M, Ishigami M, Matsushita Y, Ito T, Hattori H, Hibi H, et al. Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1416-24.
40. Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, et al. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med*. 2017;21(10):2491-502.
41. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(1):9-15.
42. McDowell HR, Chuah CS, Tripathi D, Stanley AJ, Forrest EH, Hayes PC. Carvedilol is associated with improved survival in patients with cirrhosis: a long-term follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(4):531-9.
43. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841-56.

44. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):767-76.
45. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001;120(3):726-48.
46. Salcedo M, Vinaixa C, Javle M, Trapero-Marugán M, Bustamante J, Line PD. Evaluation and Management of Liver Transplant Candidates With Prior Nonhepatic Cancer: Guidelines From the ILTS/SETH Consensus Conference. *Transplantation*. 2022;106(1):e3-e11.
47. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
48. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022;400(10360):1345-62.
49. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2020;147(2):317-30.
50. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62.
51. Kumar V AA, Fausto N et-al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. W B Saunders Co2005.
52. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv238-iv55.
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
54. Tyson GL, Duan Z, Kramer JR, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Level of α -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(11):989-94.
55. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
56. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2565-70.
57. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
58. 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.
59. Kelsen D DJ, Kern SE et-al. Principles and practice of gastrointestinal oncology. 2008.
60. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Kim SJ, Shin M, Kim EY, et al. Patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: should we perform transarterial chemoembolization or liver transplantation? *Transplant Proc*. 2010;42(3):821-4.
61. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(3):237-57.
62. Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1993;187(3):689-93.
63. Laurent A, Wassef M, Chapot R, Wang Y, Houdart E, Feng L, et al. Partition of calibrated tris-acryl gelatin microspheres in the arterial vasculature of embolized nasopharyngeal angiofibromas and paragangliomas. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(4):507-13.

64. de Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An In Vitro Evaluation of Four Types of Drug-Eluting Microspheres Loaded with Doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1425-31.
65. Veloso Gomes F, Oliveira JA, Correia MT, Costa NV, Abrantes J, Torres D, et al. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug-Eluting Polyethylene Glycol Embolic Agents: Single-Center Retrospective Analysis in 302 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(6):841-9.
66. Aliberti C, Carandina R, Lonardi S, Dadduzio V, Vitale A, Gringeri E, et al. Transarterial Chemoembolization with Small Drug-Eluting Beads in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Experience from a Cohort of 421 Patients at an Italian Center. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(11):1495-502.
67. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(1):3-11.
68. Iezzi R, Pompili M, Rinninella E, Annicchiarico E, Garcovich M, Cerrito L, et al. TACE with degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1285-92.
69. Irie T, Kuramochi M, Takahashi N. Dense accumulation of lipiodol emulsion in hepatocellular carcinoma nodule during selective balloon-occluded transarterial chemoembolization: measurement of balloon-occluded arterial stump pressure. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):706-13.
70. Kessel D RI. *ional radiology, a survival guide.* Churchill Livingstone. 2005.
71. Criss CR, Makary MS. Recent Advances in Image-Guided Locoregional Therapies for Primary Liver Tumors. *Biology (Basel).* 2023;12(7).
72. Murthy R, Habbu A, Salem R. Trans-arterial hepatic radioembolisation of yttrium-90 microspheres. *Biomed Imaging Interv J.* 2006;2(3):e43.
73. Kim SP, Cohalan C, Kopek N, Enger SA. A guide to (90)Y radioembolization and its dosimetry. *Phys Med.* 2019;68:132-45.
74. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology.* 2021;74(5):2342-52.
75. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
76. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging.* 2007;7(1):2-9.
77. van der Pool AE, Damhuis RA, Ijzermans JN, de Wilt JH, Eggermont AM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis.* 2012;14(1):56-61.
78. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
79. Birrer DL, Tschuor C, Reiner C, Fritsch R, Pfammatter T, Garcia Schüler H, et al. Multimodal treatment strategies for colorectal liver metastases. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20390.
80. Saltz LB, Douillard JY, Pirota N, Alakl M, Gruia G, Awad L, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist.* 2001;6(1):81-91.
81. Bester L, Meteling B, Boshell D, Saxena A, Morris DL. Current role of transarterial chemoembolization and radioembolization in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Hepat Oncol.* 2014;1(2):215-28.
82. Wang DS, Louie JD, Sze DY. Intra-arterial therapies for metastatic colorectal cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(1):12-20.
83. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol.* 2001;74(887):983-6.

84. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(2):281-9.
85. 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.
86. Martin L, Watanabe S, Fainsinger R, Lau F, Ghosh S, Quan H, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: use of the patient-generated subjective global assessment in survival prediction. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4376-83.
87. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2381-9.
88. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, et al. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients.* 2021;13(3).
89. Wang J, Tan S, Wu G. Oral nutritional supplements, physical activity, and sarcopenia in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(3):223-8.
90. Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, Pigneur F, Laurent A, Compagnon P, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2015;261(6):1173-83.
91. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(19):2068-78.
92. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):572-80.
93. Sueda T, Takahashi H, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, Mizushima T, et al. Impact of Low Muscularity and Myosteatosis on Long-term Outcome After Curative Colorectal Cancer Surgery: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(3):364-74.
94. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20(2):205-17.
95. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;57:58-67.
96. Sun G, Li Y, Peng Y, Lu D, Zhang F, Cui X, et al. Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(10):1419-27.
97. Nakanishi R, Oki E, Sasaki S, Hirose K, Jogo T, Edahiro K, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery. *Surg Today.* 2018;48(2):151-7.
98. Meister FA, Lurje G, Verhoeven S, Wiltberger G, Heij L, Liu WJ, et al. The Role of Sarcopenia and Myosteatosis in Short- and Long-Term Outcomes Following Curative-Intent Surgery for Hepatocellular Carcinoma in a European Cohort. *Cancers (Basel).* 2022;14(3).
99. Brown JC, Caan BJ, Meyerhardt JA, Weltzien E, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: a population-based cohort study (C-SCANS). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(4):664-72.
100. Chen WZ, Shen ZL, Zhang FM, Zhang XZ, Chen WH, Yan XL, et al. Prognostic value of myosteatosis and sarcopenia for elderly patients with colorectal cancer: A large-scale double-center study. *Surgery.* 2022;172(4):1185-93.
101. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1539-47.

102. Kang J, Baek SE, Kim T, Hur H, Min BS, Lim JS, et al. Impact of fat obesity on laparoscopic total mesorectal excision: more reliable indicator than body mass index. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(4):497-505.
103. Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, et al. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(3):343-51.
104. Lai Q, Viveiros A, Iesari S, Vitale A, Mennini G, Onali S, et al. Prognostic Factors for 10-Year Survival in Patients With Hepatocellular Cancer Receiving Liver Transplantation. *Front Oncol.* 2022;12:877107.
105. Zheng X, Cao F, Qian L, Dong J. Body Composition Changes in Hepatocellular Carcinoma: Prediction of Survival to Transcatheter Arterial Chemoembolization in Combination With Clinical Prognostic Factors. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211038445.
106. Carr BI, Ince V, Bag HG, Usta S, Ersan V, Isik B, et al. CRP is a superior and prognostically significant inflammation biomarker for hepatocellular cancer patients treated by liver transplantation. *Clin Pract (Lond).* 2021;18(2):1626-32.
107. Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, et al. Myosteatosi to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20(2):493-503.
108. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosi are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(2):126-35.
109. Delitto D, Judge SM, George TJ, Jr., Sarosi GA, Thomas RM, Behrns KE, et al. A clinically applicable muscular index predicts long-term survival in resectable pancreatic cancer. *Surgery.* 2017;161(4):930-8.
110. 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.
111. Kaibori M, Ishizaki M, Iida H, Matsui K, Sakaguchi T, Inoue K, et al. Effect of Intramuscular Adipose Tissue Content on Prognosis in Patients Undergoing Hepatocellular Carcinoma Resection. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1315-23.
112. Chien TP, Huang SF, Chan WH, Pan KT, Yu MC, Lee WC, et al. The combination of sarcopenia and biochemical factors can predict the survival of hepatocellular carcinoma patients receiving transarterial chemoembolization. *Front Oncol.* 2022;12:1005571.
113. Lanza E, Masetti C, Messana G, Muglia R, Pugliese N, Ceriani R, et al. Sarcopenia as a predictor of survival in patients undergoing bland transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2020;15(6):e0232371.
114. Kobayashi T, Kawai H, Nakano O, Abe S, Kamimura H, Sakamaki A, et al. Rapidly declining skeletal muscle mass predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter intra-arterial therapies. *BMC Cancer.* 2018;18(1):756.
115. Fujita M, Takahashi A, Hayashi M, Okai K, Abe K, Ohira H. Skeletal muscle volume loss during transarterial chemoembolization predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2019;49(7):778-86.
116. 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.
117. Roth G, Teyssier Y, Benhamou M, Abousalihac M, Caruso S, Sengel C, et al. Impact of sarcopenia on tumor response and survival outcomes in patients with hepatocellular carcinoma treated by trans-arterial (chemo)-embolization. *World J Gastroenterol.* 2022;28(36):5324-37.
118. Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Kuetting DLR, Fimmers R, Block W, et al. Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma: Outcome prediction with MRI derived fat-free muscle area. *Eur J Radiol.* 2020;125:108889.

119. Harimoto N, Yoshizumi T, Shimokawa M, Sakata K, Kimura K, Itoh S, et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2016;46(12):1247-55.
120. Yabusaki N, Fujii T, Yamada S, Suzuki K, Sugimoto H, Kanda M, et al. Adverse impact of low skeletal muscle index on the prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Int J Surg.* 2016;30:136-42.
121. Cespiati A, Meroni M, Lombardi R, Oberti G, Dongiovanni P, Fracanzani AL. Impact of Sarcopenia and Myosteatosi s in Non-Cirrhotic Stages of Liver Diseases: Similarities and Differences across Aetiologies and Possible Therapeutic Strategies. *Biomedicines.* 2022;10(1).
122. Bannangkoon K, Hongsakul K, Tubtawee T, Ina N, Chichareon P. Association of myosteatosi s with treatment response and survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):3978.
123. Chen BB, Liang PC, Shih TT, Liu TH, Shen YC, Lu LC, et al. Sarcopenia and myosteatosi s are associated with survival in patients receiving immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2023;33(1):512-22.
124. Masetti C, Pugliese N, Lofino L, Colapietro F, Ceriani R, Lleo A, et al. Myosteatosi s Is Not Associated with Complications or Survival in HCC Patients Undergoing Trans Arterial Embolization. *J Clin Med.* 2022;12(1).
125. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
126. Espinosa W, Liu YW, Wang CC, Lin CC, Wang JH, Lu SN, et al. Combined resection and radiofrequency ablation versus transarterial embolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(3):197-203.
127. Guo Y, Ren Y, Wu F, Dong X, Zheng C. Prognostic impact of sarcopenia in patients with hepatocellular carcinoma treated with PD-1 inhibitor. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848221142417.
128. Wang J. To use or not to use propensity score matching? *Pharm Stat.* 2021;20(1):15-24.
129. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(6):1112-7.
130. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Hirota K, Bekki M, Goto E, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(3):580-8.
131. Waalboer RB, Meyer YM, Galjart B, Olthof PB, van Vugt JLA, Grünhagen DJ, et al. Sarcopenia and long-term survival outcomes after local therapy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2022;24(1):9-16.
132. da Cunha LP, Silveira MN, Mendes MCS, Costa FO, Macedo LT, de Siqueira NS, et al. Sarcopenia as an independent prognostic factor in patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective evaluation. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;32:107-12.
133. Shiozawa T, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Matsuo K, Takahashi Y, Tanaka K. Body composition as reflected by intramuscular adipose tissue content may influence short- and long-term outcome following 2-stage liver resection for colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(6):757-66.
134. Liu YW, Lu CC, Chang CD, Lee KC, Chen HH, Yeh WS, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with colorectal liver metastases undergoing hepatic resection. *Sci Rep.* 2020;10(1):6459.
135. Tanji Y, Furukawa K, Haruki K, Taniai T, Onda S, Tsunematsu M, et al. Significant impact of cachexia index on the outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022;6(6):804-12.
136. Schaffler-Schaden D, Mittermair C, Birsak T, Weiss M, Hell T, Schaffler G, et al. Skeletal muscle index is an independent predictor of early recurrence in non-obese colon cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405(4):469-77.

137. Aro R, Mäkäräinen-Uhlbäck E, Ämmälä N, Rautio T, Ohtonen P, Saamio J, et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on postoperative outcomes and 5-year survival in curatively operated colorectal cancer patients - A retrospective register study. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(9):1656-62.
138. van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran TC, Ijzermans JN. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99(4):550-7.
139. Boer BC, de Graaff F, Brusse-Keizer M, Bouman DE, Slump CH, Slee-Valentijn M, et al. Skeletal muscle mass and quality as risk factors for postoperative outcome after open colon resection for cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(6):1117-24.
140. van Wijk L, van Duinhoven S, Liem MSL, Bouman DE, Viddeleer AR, Klaase JM. Risk factors for surgery-related muscle quantity and muscle quality loss and their impact on outcome. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):36.
141. Horii N, Sawda Y, Kumamoto T, Tsuchiya N, Murakami T, Yabushita Y, et al. Impact of intramuscular adipose tissue content on short- and long-term outcomes of hepatectomy for colorectal liver metastasis: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):68.
142. Golder AM, Sin LKE, Alani F, Alasadi A, Dolan R, Mansouri D, et al. The relationship between the mode of presentation, CT-derived body composition, systemic inflammatory grade and survival in colon cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(6):2863-74.
143. Giannone F, Grollemund A, Felli E, Mayer T, Cherkaoui Z, Schuster C, et al. Combining Radiofrequency Ablation with Hepatic Resection for Liver-Only Colorectal Metastases: A Propensity-Score Based Analysis of Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(8):4856-66.

8. EK

Tarih: 17.05.2023 15:34
Sayı: E-16969557-050.01.04-
000 02826773



00002826773



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
02.05.2023	2023/08	2023/08-13
Araştırma Numarası : GO 23/377		Değerlendirme Tarihi : 02.05.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gonca ELDEM'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Bora PEYNİRCİOĞLU, Prof. Dr. Üstün AYDINGÖZ, Prof. Dr. Ömer DİZDAR, Prof. Dr. Murat Fani BOZKURT, Doç. Dr. Bilge Volkan SALANCI, Öğr. Gör. Dr. Ferdi ÇAY ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Yakup ÖZBAY'ın uzmanlık tezi olan, GO 23/377 kayıt numaralı "*Vücut Kompozisyonu Değişikliklerinin (Sarkopeni, Miyosteatoz, Subkütan ve Visseral Yağ Doku Artışı) İntraarteryal Tedavi (TARE/TAKE) Uygulanan Primer ve Sekonder Karaciğer Maligniteli Hastalardaki Prognostik Rolününün Araştırılması*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2014 - 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 03 Mayıs 2023 - 03 Ağustos 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten İŞİK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi