

Jere Jaakko Kyttä

**SOLUNSAALPAAJAHOITOJA SAAVIEN
METASTAATTISTA RINTASYÖPÄÄ SAIRASTAVIEN
NAISTEN KEHONKOOSTUMUSMITTAUKSET JA NIIDEN
SUHDE VEREN SYTOKIINEIHIN**

TIIVISTELMÄ

Jere Kyttä: Solunsalpaajahoitoja saavien metastaattista rintasyöpää sairastavien naisten kehonkoostumusmittaukset ja niiden suhde veren sytokiineihin

Syventävät opinnot

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatti

Ohjaajat: Otso Arponen, Antti Sassi

Marraskuu 2023

Rintasyöpä on yleisin syöpäsairaus sekä suurin syöpäkuolemien aiheuttaja naisilla Suomessa ja maailmalla. Kuvantamalla arvioitujen kehonkoostumusmuuttujien yhteys potilaiden toimintakykyyn ja ennusteeseen on laajalti dokumentoitu. Koska metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden hoidon vastetta seurataan kuvantamistutkimuksin, kehonkoostumusmuuttujien arviointi olisi helppoa. Veren sytokiinitasojen mittaamista on tehty tutkimuksellisesti syöpää sairastavilla ja niillä on osoitettu ennusteellista merkitystä. Tutkimme näiden tekijöiden keskinäistä suhdetta toisiinsa.

Sytokiinitasot olivat määritetty potilaillamme osana Aino-kemoterapiatutkimusta vuosina 2009–2015. Kuvantamistutkimukset toteutuivat osana potilaan kliinistä hoitopolkua. Aineistomme tarkasteli retrospektiivisesti näiden yhteyttä aiheuttamatta ylimääräisiä tutkimuksia potilaille. Tietokonetomografiset kuvat tarkasteltiin yksittäisen tutkijan toimesta puoliautomaattisella tekniikalla. Näistä kuvista määritettiin lannerangan kolmannen nikaman tasolta ihonalaisen rasvan, sisäelimiä ympäröivän rasvan sekä oikean ja vasemman psoas-lihasten pinta-alat. Lihaksien pinta-alat muutettiin potilaiden pituustietoja hyödyntäen indekseiksi, joita verrattiin inflammatorisiin markkereihin.

Tuloksissa erottui erityisesti interleukiini-18-(IL-18)-pitoisuuden tilastollisesti merkittävä korrelaatio kaikkiin määriteltyihin kehonkoostumusmuuttujiin. IL-18-pitoisuuden positiivinen korrelaatio lihas- ja rasvamäärien kanssa on kiinnostava löydös, sillä lihassmassan runsaus on hyvän ennusteen merkki, kun taas puolestaan sisäelimiä ympäröivän rasvan runsaus huonon ennusteen merkki. IL-18 liittyy itsenäisesti huonoon ennusteeseen.

Tutkimuksemme heikkouksina olivat pieni aineisto. Lisäksi yksittäisen tutkijan analyysijä ei toistettu toisen mittaajan toimesta.

Avainsanat: Kehonkoostumus, Sytokiini, Rintasyöpä, Interleukiini-18, Psoaslihas, Viskeraalirasva, Subkutaanirasva

Sisällysluettelo:

1. Tausta – sivu 1

1.1 Rintasyövän yleisyys, ennuste ja taudin aiheuttama kuolleisuus – sivu 1

1.2 Rintamuutosten diagnostiikka – sivu 2

1.3 Rintamuutokset ja ennusteelliset tekijät – sivu 2

1.4 Rintasyövän hoito paikallisessa ja paikallisesti edenneessä taudissa ja metastaattisessa taudissa – sivu 3

1.5 Kehonkoostumusmittaukset, sarkopenia ja kakeksia – sivu 4

1.6 Kehonkoostumusmuuttujien määrittäminen – sivu 5

1.6.1 *Leikekuvantamispohjainen opportunistinen kehonkoostumusanalyysi syöpää sairastavilla* – sivu 7

1.6.2 *Leikekuvantamispohjainen kehonkoostumusta kuvaavien muuttujien analysointi* – sivu 7

1.6.2.1 *Leiketasot* – sivu 7

1.6.2.2 *HU-arvot ja manuaalinen, puoliautomaattinen ja automaattinen kehonkoostumuksen mittaus* – sivu 8

1.7 TT-pohjainen kehonkoostumusanalyysi rintasyövässä – sivu 8

1.8 Inflammatoriset markerit ja kasvutekijät syövässä ja niiden suhde kehonkoostumusmuuttujiin – sivu 9

2. Aineisto ja menetelmät – sivu 11

2.1 Tutkimuksen tarkoitus – sivu 11

2.2 Tutkimuskysymykset – sivu 11

2.3 Aineiston esittely – sivu 11

2.4 Analyysien toteuttaminen – sivu 12

2.5 Analyysiprotokollan esittely – sivu 12

2.6 Tilastolliset analyysit – sivu 13

3. Tulokset – sivu 13

3.1 Aineisto – sivu 13

3.2 Kehonkoostumusmuuttujien keskiarvot – sivu 14

3.3 Sytokiiniinien ja kasvutekijöiden keskiarvot – sivu 14

3.4 Kehonkoostumusmuuttujien ja sytokiiniinien ja kasvutekijöiden korrelaatiot – sivu 15

4. Johtopäätökset – sivu 18

5. Yhteenveto – sivu 19

6. Lähteet – sivu 20

1. Tausta

1.1 Rintasyövän yleisyys, ennuste ja taudin aiheuttama kuolleisuus

Rintasyöpä on yleisin syöpäsairaus sekä suurin syöpäkuolemien aiheuttaja naisilla Suomessa ja muualla maailmalla [1–3]. Vuonna 2020 maailmanlaajuisesti diagnosoitiin noin 2,3 miljoonaa uutta rintasyöpätapausta. [4] Suomessa rintasyöpää diagnosoidaan selkeästi enemmän kuin keskimäärin muualla maailmalla, mikä on selitettävissä seulonnalla [2] sekä keskimääräistä iäkkäämmällä väestöllä [3]. Maailmanlaajuisesti syöpien ilmaantuvuuden uskotaan kasvavan tulevaisuudessa väestön ikääntyessä ja taudin diagnostiikan kehittyessä [3, 5]. Myös Suomessa rintasyövän ilmaantuvuuden uskotaan kasvavan ja rintasyöpien määrän lähes kaksinkertaistuvan yli 75-vuotiaiden keskuudessa vuosien 2021–2040 aikavälillä [3].

Rintasyövän ennusteeseen vaikuttavat useat eri tekijät [6–9]. Yhdysvaltalaisessa aineistossa rintasyövän 5-vuotiselossaololuku oli yhteensä noin 90 % vuosina 2009–2015 [5]. Tässä aineistossa vuosina 2009–2015 paikallisen rintasyövän suhteellinen 5-vuotiselossaololuku oli 99 %; vastaavat luvut paikallisesti levinneelle ja metastasoineelle rintasyövälle olivat 86 % ja 27 % [10]. Suomessa vuosina 2012–2014 rintasyöpään sairastuneille 5-vuotiselossaololuku oli 91 % ja 10-vuotiselossaololuku oli 85 %. Em. lukuihin sisältyvät sekä lähtötilanteessa paikallista että levinnyttä rintasyöpää sairastavat potilaat. [2] Insidenssin kasvusta huolimatta rintasyövän aiheuttamien kuolemien ei uskota lisääntyvän merkittävästi [5].

1.2 Rintamuutosten diagnostiikka

Rintasyövän diagnostiikan kulmakivenä toimii kolmoisdiagnostiikka (kliininen tutkimus (inspektio ja palpaatio), kuvantaminen ja histopatologinen arviointi) [2]. Rintamuutosten primaari kuvantamisdiagnostiikkaa nojautuu mammografiaan ja rintojen ultraäänitutkimukseen (UÄ). Mammografia on ensisijainen kuvantamistutkimus oireisella potilaalla, jota usein seuraa UÄ-tutkimus. UÄ on ensisijainen tutkimus raskaana olevilla, imettävillä ja alle 35-vuotialla naisilla. [2, 11]. Rintojen magneettikuvausta (MRI) voidaan käyttää, kun 1) kolmoisdiagnostiikka tuottaa epäselviä tuloksia, 2) kyseessä on korkean riskin potilas, eli potilas on sairastanut rintasyövän, omaa sukurasitetta sairauten, tai jolla on rintasyöpäriskiä lisäävä benigni muutos rinnassa, 3) arvioidaan neoadjuvanttihoidon tarvetta ja vastetta, 4) arvioidaan epäselvää kainaloiden imusolmukemetastasointia tai 5) arvioidaan rintaimplanteja. Vaikka MRI on herkin rintojen tutkimusmenetelmä rintasyöpäepäilyssä, sillä ei välttämättä eroteta kaikkia syöpäkasvaimia normaalista kudoksesta, ja mahdolliset löydökset voivat osoittautua tavalliseksi rintakudokseksi tai hyvänlaatuisiksi leesioiksi. [2, 11–16]

Ellei rinnan muutos ole kliinisesti ja radiologisesti ehdottoman hyvänlaatuinen, kolmoisdiagnostiikan mukaisesti rinnan muutoksista ja tarvittaessa kainalon imusolmukkeista otetaan kuvantamisohjattu biopsia erilaisiin histopatologisiin tutkimuksiin [2] (kts. kappale *Rintamuutokset ja ennusteelliset tekijät*). Kyseinen näyte otetaan usein paksuneula- tai vakuumbiopsiamenetelmällä [2].

1.3 Rintamuutokset ja ennusteelliset tekijät

Hyvänlaatuiset muutokset eivät lähetä etäpesäkkeitä, mutta osa muutoksista voi muuntua syöviksi. Rintasyövän esiaستمuutokset (ns. duktaaliset in situ -kasvaimet) ja invasiiviset kasvaimet luokitellaan pahanlaatuisiksi muutoksiksi [10]. Esiaستمuutokset voivat muuntua invasiivisiksi syöviksi ja niihin liittyy taudin paikallisen uusiutumisen riski [5,10].

Ennusteen kannalta merkittävää invasiivisessa rintasyövässä on sen levinneisyys taudin toteamisvaiheessa sekä biologiset tekijät [5–7].

Invasiivisessa rintasyövässä levinneisyyden arviointi perustuu TNM-luokitukseen, jossa levinneisyys määritellään primaarituumorin koon (T), paikallisten metastaattisten imusolmukkeiden määrän (N) sekä kaukometastaasin olemassaolon perusteella (M) perusteella [2, 15]. Ennuste on sitä huonompi mitä laajemmalle kasvain on levinnyt alkuvaiheessa; kaukometastasoitunutta rintasyöpää ei pystytä parantamaan [5–7,10]. Biologisista tekijöistä rintasyövässä oleellisia ovat erityisesti reseptorien ilmentyminen. Niillä on merkittävästi vaikutusta onkologisten hoitojen valinnassa sekä potilaan ennusteeseen. [6–9] Rintasyövän keskeisiä biologisia tekijöitä ovat erityisesti estrogeenireseptorin (ER) ja progesteronireseptorin (PR) esiintyminen, proliferaatioindeksi (esim. Ki-67), sekä human epidermal growth factor receptor 2:n (HER2) ilmentyminen [2, 15]. Histopatologisesti arvioidaan myös syövän erilaistumisastetta; huonosti erilaistuneissa kasvaimissa ennuste on heikompi [5, 15].

1.4 Rintasyövän hoito paikallisessa ja paikallisesti edenneessä taudissa ja metastaattisessa taudissa

Paikallisen tai paikallisesti levinneen rintasyövässä hoitona on leikkaushoito ja useimmiten siihen yhdistetyt systeemiset onkologiset neoadjuvantti- ja/tai adjuvanttihoidot ja adjuvanttisädehoito [9, 17]. Systeeminen neoadjuvanttihoito on ennen leikkausta annettua onkologista hoitoa (hormoni-, solunsalpaaja- ja/tai vasta-ainepohjaiset hoidot), jonka tarkoituksena on pienentää kasvainta tai parantaa tulevan operaation tulosta; adjuvanttihoito puolestaan annetaan leikkaushoidon jälkeen ja sen tavoitteena on vähentää syövän uusiutumiseriskää. Adjuvanttihoito käsittää leikkauksen jälkeen toteutettavat onkologiset systeemiset hoidot ja sädehoidon [2, 6]. Molempien onkologisten hoitostrategioiden on osoitettu pidentävän potilaan tautivapaata elinaikaa ja elinaikaa kokonaisuudessaan [9]. Kaukometastasoineessa rintasyövässä leikkaushoitoa ei suositella

rutiininomaisesti; onkologisia systeemisiiä hoitoja annetaan tautia jarruttavalla tavoitteella [1].

1.5 Kehonkoostumusmittaukset, sarkopenia ja kakeksia

Kehonkoostumuksen arvioinnissa pyritään mm. lihas- ja rasvamassan määrään arvioimiseen [18]. Kehonkoostumusmuuttajat liittyvät erityisesti sarkopeniaan ja kakeksiaan, jotka ovat kiinnostuksen kohteena arvioitaessa muun muassa kroonisesti sairaiden potilaiden ennustetta [18, 19]. Lisäksi potilaan mahdolliset vajaaravitsemus ja vanhuus-raihnausoireyhtymä vaikuttavat ennusteeseen merkittävästi [18, 20]; myös nämä tilat voivat heijastua kehonkoostumusmuuttujiin.

Sarkopenia määritellään lihasmassan, -voiman ja -funktion vähenemisenä ja sitä esiintyy erityisesti ikääntyneillä ja kroonisesti sairailta potilailla [20–22]. Sarkopenia lisää riskiä esimerkiksi kaatumisiin ja lisää sairastuvuutta, hoitokomplikaatioita ja kuolleisuutta [20–22]. Kakeksiaan liittyy kroonisen sairauden aiheuttamaa rasva- ja lihasmassan vähenemistä ja siihen liittyy myös elimistön tulehdusvaste [18, 20, 22]. Myös vajaaravitsemus voi osaltaan vaikuttaa sarkopeniaan tai kakeksiaan, minkä vuoksi vajaaravitsemus olisi syytä poissulkea hoitofokusta hakiessa. Vajaaravitsemuksen määritelmä on vaihteleva, mutta keskeisenä piirteenä se sisältää ravitsemuksen puutteellisuuden [18, 22, 23]. Vanhuus-raihnausoireyhtymään usein yhdistyy piirteiltä kakeksiasta sekä sarkopeniasta, sillä sen diagnostisiin piirteisiin kuuluu lihasvoiman heikkeneminen, paino tahaton laskeminen sekä matala jaksamisen taso [18, 20, 22]. Vanhuus-raihnausoireyhtymään kuitenkin liittyy myös kognitiivisia piirteitä, eikä se ole siten vain fyysinen tila [20].

Sarkopeniaa voidaan epäillä potilaan ilmiäsun tai kyselyiden perusteella, jonka jälkeen usein tutkitaan lihasvoima esimerkiksi puristusvoimakokeella. Mikäli lihasvoima on matala, lihasmassan määrä arvioidaan esim. DEXA- tai muilla kuvantamistutkimuksilla (kts. kappale *Kehonkoostumusmuuttujien määrittäminen*) [22]. Matala lihasmassa varmistaa

sarkopenian. Sarkopenisillä potilailla arvioidaan suorituskyky esimerkiksi kävelynopeustestillä, joka määrittää sarkopenian vakavuusasteen [22]. Muiden diagnoosien piirteiden käsittely ei kuulu tähän työhön. Diagnoosien asettamista vaikeuttaa sairauksien oireiden ja piirteiden päällekkäisyys [18, 22].

1.6 Kehonkoostumusmuuttujien määrittäminen

Kehonkoostumusmuuttujista etenkin rasvakudoksen määrää on pyritty arvioimaan ulkoisilla kliinisillä mittauksilla, kuten painoindeksillä (engl. body mass index (BMI)), lantionympärysmittalla, sekä erilaisilla suhdeluvuilla vartalon mittojen välillä (esimerkiksi vyötärön ja lantion välisellä suhdeluvulla) [24]. Näiden on kuitenkin havaittu korreloivan melko heikosti tai ei lainkaan kehon sisäelimiä ympäröivän todellisen rasvan (VAT) ja ihonalaisen rasvan (SAT) määrän kanssa [24]. Lihaksiston määrää ja mahdollisen vähäisyyden todennäköisyyttä on puolestaan pyritty arvioimaan erilaisilla kyselyillä, kuntotesteillä, suorituskykymittauksilla sekä laboratoriokoetutkimuksilla [19].

Koneellisista menetelmistä bioimpedanssia eli kudoksien sähköiseen johtavuuteen pohjautuvaa impedanssimittauksia on käytetty arvioimaan lihaksien määrää tutkitulla alueella, mutta kyseisen tutkimusmenetelmän standardisointi on puutteellista ja sen saatavuus on rajoittava tekijä kliiniselle käytölle. [21, 22]. Bioimpedanssimittauksen lisäksi kehonkoostumusta arvioidaan kuvantamismenetelmin, joita ovat dual-energy X-ray absorptiometry -tutkimus (DEXA), ultraäänitutkimus (UÄ), tietokonetomografia (TT) ja magneettikuvantaminen (MRI) [18, 19, 24]. Näistä DEXA, TT ja MRI toimivat melko luotettavasti kehonkoostumuksen objektiivisessä arvioimisessa, ja niiden arvioidaan tuottavan alle 10 % virhemarginaalia lihaskudosta mitatessa [18]. Ultraäänitutkimus on vähemmän yleistettävä, mutta se sopii lihaskudoksen arvioimiseen esimerkiksi lapsilla ja raskaana olevilla [18, 19, 24]. Rasvakudosta voidaan kuvantamistutkimuksista parhaiten arvioida TT:n ja MRI:n avulla [18, 20]. Taulukossa 1 vedetään yhteen kuvantamis pohjaisten kehonkoostumukseen käytettävien menetelmien vahvuudet ja heikkoudet

Taulukko 1. Yhteenveto kuvantamispohjaisten kehonkoostumusmenetelmien vahvuuksista ja heikkouksista.

Tekniikka	Vahvuudet	Heikkoudet	Viitteet
Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)	<ul style="list-style-type: none"> • Laaja saatavuus • Matalat säteilyannokset • Nopea ja suhteessa halpa tutkimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Ei liikuteltava • Ei erottele rasvakudoksien sijaintia 	18, 20, 22
Ultraäänitutkimus (UÄ)	<ul style="list-style-type: none"> • Käytettävissä ilman säteilyhaittoja • Soveltuu lapsille ja raskaana oleville naisille • Edullinen hinta • Liikuteltavuus 	<ul style="list-style-type: none"> • Ei tarkkoja tulkintarajoja • Tutkimuksen toistettavuus heikko • Näkyvyys rajoittuu pääsääntöisesti pinnallisiin kudoksiin 	18, 22
Tietokonetomografia (TT)	<ul style="list-style-type: none"> • Toteutetaan useissa sairauksissa tiheästi (mm. syövän seurannassa) • Tarkkuus 	<ul style="list-style-type: none"> • Säteilyannoksen suuruus • Hinta • Saatavuus 	18, 20, 22, 25
Magneettikuvantaminen (MRI)	<ul style="list-style-type: none"> • Tarkkuus • Ei säteilyannosta 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinta • Saatavuus • Mahdollinen tehosteaineen käyttö • Tutkimuksen kesto 	18, 20, 22, 25

1.6.1 Leikekuvantamispohjainen opportunistinen kehonkoostumusanalyysi syöpää sairastavilla

Syöpää sairastavilla potilailla kuvantamista usein tarvitaan diagnostiikan osana sekä hoitovasteen seurannassa. Paikallista ja paikallisesti levinnyttä syöpää sairastavat potilaat ovat yleensä parannettavissa kirurgisesti, lääkkeellisesti, sädehoidolla tai näiden yhdistelmällä [2, 9]. Potilaita voidaan kuvata diagnoosivaiheen lisäksi neoadjuvanttihoitovasteen arvioimisen yhteydessä [2, 11, 22] ja joissain syöpäsairauksissa parantavan hoidon jälkeen uusiutumisen poissulkemiseksi. Metastaattista syöpää sairastavien potilaiden sairautta pyritään jarruttamaan erityisesti onkologisilla hoidoilla; näiden vastetta seurataan myös säännöllisesti [2, 22]. Eri vaiheessa kuvattuja TT- ja MRI-kuvapakkoja voidaan hyödyntää tarkastelemalla potilaiden kehonkoostumuksen muutosta ennen hoitoja ja hoidon ja seurannan aikana [2, 9, 11]. Kehonkoostumusanalyysien toteuttaminen käyttäen seurannan TT- ja MRI-kuvia ei aiheuta erityisiä lisäkustannuksia tai TT:n kohdalla lisäsäteilyannosta. Leikekuvantamispohjaisen kehonkoostumusanalyysin edut ovat hyvä erotuskyky. Leikekuvantamispohjaisen kehonkoostumuksen arvioimisen on ajateltu antavan lisätietoa potilaasta hoidonsuunnittelua varten [18, 19, 24].

1.6.2 Leikekuvantamispohjainen kehonkoostumusta kuvaavien muuttujien analysointi

1.6.2.1 Leiketaset

Tietokonetomografiakuvista voidaan arvioida kehonkoostumusta eri leiketasoista [18, 19, 25, 26]. L3-taso eli lumbaalirangan kolmannen nikaman tasolta tehtyt lihas- ja rasvamittaukset ovat laajasti hyväksytyjä muuttujia, joiden ajatellaan yksinkertaisuutensa vuoksi kuvaavan koko kehon lihaskudoksen, sisäelimiä ympäröivän rasvan (VAT) ja ihonalaisen rasvan (SAT) määrää riittävällä tarkkuudella [18, 19, 25, 27, 28]. Muitakin vaihtoehtoisia leiketasoja on tutkittu kehonkoostumuksen arvioimiseksi, kuten kaularangan kolmannen nikaman (C3) ja rintarangan 12. nikaman (Th12) tasoja sekä reiden

eri leiketasoja [25–27]. Nämä muut leiketaset eivät tarjoa selkeää etua L3-tasoon nähden [18, 25, 27], mutta kuvausalueen rajoittuessa vatsan ja siten lumbaalisen tason ulkopuolelle niitä voitaisiin tulevaisuudessa hyödyntää kehonkoostumusanalyysissä [21, 25–27]. Yksittäisten lumbaalitason rasvakudosmittausten on havaittu korreloivan myös rasvakudoksen volumetriisiin mittauksiin riittävällä tarkkuudella [25, 27].

1.6.2.2 HU-arvot ja manuaalinen, puoliautomaattinen ja automaattinen kehonkoostumuksen mittaus

Hounsfield-arvot (HU-arvot l. Hounsfield units) kuvastavat kudoksen tiheyttä verraten sen laskennallista koostumusta luuhun ja ilmaan. Arvot ovat käytännöllisiä eroteltaessa erilaisia kudoksia toisistaan [25]. Lihaskudoksen analysoimiseksi valitaan usein kudokset, joiden HU-arvot ovat välillä -29–150 [19, 25, 29]. Rasvakudoksen analysoimiseksi HU-arvoiksi valitaan usein arvoja, jotka vaihtelevat välillä -200–(-30) [25, 30, 31]. Tietokonetomografiakuvapakkojen tulkinta kehonkoostumusta analysoitaessa pystytään tekemään manuaalisesti, puoliautomaattisesti tai automaattisesti [18, 19, 25]. Manuaalinen analyysi on käytännöllinen tarkasteltaessa yksittäistä tasoa, mutta analysoitaessa laajempaa aluetta automaattiset ja puoliautomaattiset ohjelmistot ovat tehokkaita kehonkoostumuksen arvioimisessa [25]. Automaattisten ja puoliautomaattisten menetelmien oleellisimpana erona on tutkijan tekemät välikorjaukset ja erot toistettavuudessa [25, 27].

1.7 TT-pohjainen kehonkoostumusanalyysi rintasyövässä

Rutiininomainen leikekuvantaminen rintasyöpää sairastavilla potilailla keskittyy pääsääntöisesti metastaattista rintasyöpää sairastaville; osalle paikallisesti levinnyttä rintasyöpää sairastaville potilaille tehdään vartalon tietokonetomografiatutkimus kaukometastasoinnin poissulkemiseksi. Metastaattisessa rintasyövässä onkologisten hoitojen vastetta seurataan säännöllisesti TT-kuvista [2, 11, 18, 22]. Ensimmäinen

kuvantaminen tehdään ennen hoitojen aloittamista ja hoitovastetta seurataan yleensä 2–4 kuukauden välein riippuen kasvaimen käyttäytymisestä [32]. Säännöllinen seuranta voi mahdollistaa ennusteen tarkentamisen toteuttamalla kehonkoostumusanalyysia valmiiksi kuvatusta kuvamateriaalista [18, 25]. Rintasyöpää sairastavilla potilailla L3-tason vähäinen lihaskudos sekä korkea viskeraalirasvan määrä on yhdistetty alentuneeseen elinajanennusteeseen [25].

1.8 Inflammatoriset markerit ja kasvutekijät syövässä ja niiden suhde kehonkoostumusmuuttujiin

Syöpään liittyy useita inflammatorisia markkereita (sytokiineja) ja kasvutekijöitä. Tässä kappaleessa keskitytään tutkimuksen kannalta olennaisiin sytokiineihin ja kasvutekijöihin. Näiden tarkempi käsittely jää tutkimuksen ulkopuolelle. Ensimmäisenä ryhmänä ovat verisuonten endoteelikasvutekijät (VEGF). Endoteelikasvutekijät ryhmänä ovat keskenään samankaltaisia kasvutekijöitä, joilla on tärkeä rooli syöpäkasvaimen verisuonten muodostumisessa (angiogeneesissä). Kasvaimen hapenpuutteessa angiogeneesi tehostuu viestintäkaskadin seurauksena hapensaannin lisäämiseksi [9]. Verisuonikasvutekijöistä eniten tutkittu on VEGF-A:ta, jonka erittyminen lisääntyy HIF-1 α :n toimesta. HIF-1 α on proteiini, joka pyrkii ehkäisemään hypoksiaa. HIF-1 α :n yliekspressio on usein huonon ennusteen merkki. [9]

Interleukiineita on useita, joista tutkimuksessa kolme tärkeintä olivat interleukiinit 8, 6, sekä 18 (IL-8, IL-6, IL-18). IL-8 on proinflammatorinen kemokiini, joka lisää tulehdussolujen kulkeutumista infektiotalueelle. Lisäksi se lisää hieman angiogeneesiä. Syövässä korkea IL-8 taso on huonon ennusteen markeri. [9] IL-6 sekä IL-18 ovat vähemmän tutkittuja kuin IL-8. IL-6 lisää usealla vaikutusmekanismilla pahanlaatuisen kudoksen kasvua, IL-18 puolestaan lisää kemokiinien sekä adheesioproteiinien tuotantoa. IL-6-pitoisuus plasmassa ei erään tutkimuksen perusteella vaikuttanut elinaikaan; IL-18 korkea pitoisuus plasmassa oli puolestaan huonon ennusteen merkki. [9]

Matriksin metalloproteinaasit (MMP) muokkaavat ja hajottavat soluväliainetta (matriksia). Tutkimuksessa MMP-2 sekä MMP-9 olivat tarkemmassa tarkastelussa. MMP vaikuttaa angiogeneesiin tehostavasti sekä inhiboi ohjelmoitua solukuolemaa eli apoptoosia muokkaamalla matriksia kasvulle sopivammaksi. [9] MMP-9:n merkitys ennusteeseen on tutkimuksissa vaihdellut, mutta nykykäsityksen mukaan korkeat MMP-2- sekä MMP-9-pitoisuudet ovat huonon ennusteen merkki. [9]

Muita tutkimuksessa tarkasteltuja markkereita olivat YKL-40, resistiini, HMGB1, sekä CA15-3. YKL-40 on yhteydessä huonompaan ennusteeseen korkeina pitoisuuksina. Se vaikuttaa matriksiin, solujen proliferaatioon ja differentiaatioon, sekä endoteelien migraatioon. [9] Resistiini on rasvakudosspesifinen sytokiini eli adiposytokiini. Kyseisen sytokiinin reseptorien (CAP1) ekspressio on yhteydessä huonompaan ennusteeseen. Kudoksessa korkea pitoisuus on yhteydessä huonompaan ennusteeseen, mutta seerumin pitoisuuksista on vaihtelevaa näyttöä. [9] HMGB1 on proteiini, joka tukee DNA:n funktioita, kuten transkriptiota, vaurioiden korjaamista, sekä proteiinien tuotantoa. Normaalitytilanteessa se tukee solun homeostaasia. Korkea pitoisuus verenkierrossa on yhteydessä huonompaan ennusteeseen useissa eri syövissä. [9] CA15-3 on kasvainmarkkeri, jonka korkea pitoisuus on yhteydessä huonompaan ennusteeseen sekä taudin uusiutumiseen, joskin sen jatkuva seuranta on osoittautunut tutkimuksissa hyödyttömäksi. [9]

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) tärkein tehtävä on granulosityttien kasvun ja erilaistumisen stimulointi [33]. Tie1-proteiinin merkitys syövässä kytkeytyy verisuonien muodostukseen [9]. Ang2 on sytokiini joka vaikuttaa verisuonten regulaatioon fysiologisesti sekä patologistesti [34]. Neuropilin-1 on VEGF-ryhmän sytokiinien kanssa syövässä vaikuttava kalvoproteiini [9].

2. Aineisto ja menetelmät

2.1 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksessa määritettiin potilaiden hoidon yhteydessä otetuista TT-tutkimuksista taannehtivasti lihas- ja rasvakudosta kuvaavat kehonkoostumusmuuttujat ja verrattiin niitä veren inflammatoristen markkereiden ja kasvutekijöiden pitoisuuksiin. Tietokonetomografiapohjainen kehonkoostumusanalyysi on kiinnostava tutkimuskohde metastastaattista rintasyöpää sairastavilla, koska potilailta otetaan hoitonsa tehon seuraamiseksi kuvia tiheästi. Kehonkoostumuksen muutoksien on osoitettu vaikuttavan elinajanennusteeseen sekä elämänlaatuun useissa muissa syöpäsairauksissa [25]. Syövän etenemiseen ja kakeksiaan liitettyjen inflammatoristen prosessien on osoitettu liittyvän syövän etenemiseen ja kasvuun [9]. Tutkimuksessa selvitimme ovatko kehonkoostumuksen muutokset ja inflammatoriset markerit yhteydessä toisiinsa arvioimalla metastastaattisen rintasyövän alkuvaiheessa määritettyjen kehonkoostumusmuuttujien korrelaatiota sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksiin.

2.2 Tutkimuskysymykset

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää inflammatoristen markkerien yhteyttä kehonkoostumusmuuttujiin.

2.3 Aineiston esittely

Aineistona käytettiin metastastaattisen rintasyövän ensilinjan Aino-kemoterapiatutkimukseen osallistuneita vuosina 2009–2015 Taysissa (ETL R08142M) hoidettuja potilaita rekisteritutkimusluvalla (R20594). Tutkimuksessa oli 44 potilasta Taysista, joille oli määritelty tutkimuksellisesti veren sytokiinimäärytyksiä ja tehty kliinisen hoitokäytännön

mukaan tietokonetomografiatutkimuksia. Tietokonetomografiatutkimusten määrä vaihteli potilailla yhden ja viidentoista välillä.

2.4 Analyysien toteuttaminen

Analyysit toteutettiin 3DSlicer-ohjelmistolla (versio 4.10.2). Ohjelmistoa on käytetty tutkimuksissa [30] ja soveltuu tutkimukseemme ominaisuuksiensa takia. Ohjelmisto on ilmaiseksi saatavilla. Kuva-analyysit toteutettiin yhden henkilön toimesta vuonna 2020.

2.5 Analyysiprotokollan esittely

Potilaiden kehonkoostumusanalyysit toteutettiin tutkimusryhmän suunnitteleman protokollan mukaisesti. Tutkittavien henkilöiden TT-kuvat rajattiin Th12-nikamatasen yläkulmasta L5-nikamatasen alakulmaan laskien nikamat ylhäältä alaspäin välttämättä anatomiset variaatiot S1-tasolla. Lihas- ja rasvakudoksia vastaaville HU-arvoille luotiin segmentit, joita hyödynnettiin maskina tutkittavien segmenttien luomiseen. Lihaskudoksen analysoimiseksi päädyimme tutkimuksessa käyttämään HU-arvoja -29–150 kirjallisuuden perusteella [13, 16]. Rasvakudoksen analysoimiseksi käytimme HU-arvoja -200–(-30) [30, 31].

2D-mittauksia varten aluksi etsittiin Th12-nikamataso alimpien kylkiluiden perusteella ja laskettiin nikamia alaspäin hakien L3-nikamatasen keskitaso. Lihaskudoksien analyysit toteutettiin vasemmalle ja oikealle psoas-lihakselle L3-nikamatasolla. L3-nikamatasolta arvioitiin myös sisäelimiä ympäröivän rasvakudoksen määrä (VAT) sekä ihonalaisen rasvakudoksen määrä (SAT). 2D-analyysien jälkeen toteutettiin 3D-analyysit. Kaikki muu paitsi sisäelimiä ympäröivä rasva (Th12-L5 non-VAT) segmentoitii manuaalisesti joka neljännestä leikkeestä, jonka jälkeen Th12-L5-väli muodostettiin automaattisesti ohjelmiston "Fill between slices" -työkalulla. Lopuksi Th12-L5-välin non-VAT tarkastettiin manuaalisesti sekä tarpeen vaatiessa korjattiin ongelmakohtia (esimerkiksi puutteellinen

täyttö). Th12-L5-tasojen kaikesta rasvakudoksesta vähennettiin non-VAT, jolloin saatiin arvio sisäelimiä ympäröivää rasvaa kuvastavasta volymetrisestä Th12-L5-VAT-määrästä.

Aineistossa hyödynnettiin potilaiden pituutta psoaslihaskudoksen pinta-alan muuttamiseksi psoaslihasindeksiksi (psoas muscle index, PMI) tuloksien standardisoimiseksi. Tämä pituuden mukaan tehty lihasmäärän standardisointi tehtiin käyttäen seuraavaa kaavaa: $(\text{lihaksen pinta-ala (cm}^2) / (\text{pituus (m)})^2)$. [35, 36]

2.6 Tilastolliset analyysit

Ohjelmistosta saadut analyysien tulokset (kehonkoostumusmittaukset (lihasindeksit L3-tasolla kummastakin psoas-lihaksesta erikseen ja yhdessä ja L3-tason rasvaindeksit)) siirrettiin Slicer3D-ohjelmistosta suoraan Exceliin ja yhdistettiin sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksiin. Volymetrisiä kehonkoostumusmuuttujia ei käytetty tutkimuksessa. Tilastolliset analyysit toteutettiin SPSS-ohjelmistolla (SPSS 27.0). Kehonkoostumusmuuttujista ja sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksista ilmoitetaan keskiarvot ja standardideviaatiot. Kehonkoostumusmuuttujien ja sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksien korrelaatioita tutkittiin Pearsonin korrelaatiota käyttäen. P-arvo < 0,05 valittiin tilastollisesti merkitseväksi.

3. Tulokset

3.1 Aineisto

Aino-tutkimuksessa oli mukana 58 henkilöä, joista tutkimukseemme otettiin mukaan Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidetut potilaat (n = 44). Tutkimukseen kuuluvien keski-ikä oli tutkimuksen alussa $55,7 \pm 10,4$ vuotta [9]. Kaikki lähtötason laboratoriotutkimukset olivat saatavilla 35 (83,3 %) potilaasta. Heistä kahdelta ei ollut saatavilla kuvantamistutkimuksia. VAT- ja SAT-analyysit pystyttiin toteuttamaan 33 (78,6

%) potilaasta. 27 (64,3 %) potilaalle oli kirjattu pituustiedot, joka mahdollisti psoas-lihaksen mittausten hyödyntämisen L3-tasolta. Näillä 27 potilaalla kuvauskertojen mediaani oli 7 (vaihteluväli 2–12).

3.2. Kehonkoostumusmuuttujien keskiarvot

Potilasaineiston keskimääräiset kehonkoostumusmuuttujat on ilmoitettu taulukossa 2.

Taulukko 2. Potilasaineiston lihaksien ja rasvakudoksien pinta-alojen keskiarvot ja standardideviaatiot (n = 33).

Mitattu muuttuja	Keskiarvo (cm ²)	Standardideviaatio (cm ²)
Vasen psoas	2,4	0,6
Oikea psoas	2,4	0,7
Psoakset yhteensä	4,8	1,2
Viskeraalirasvakudos	33,0	26,3
Subkutaanirasvakudos	68,1	34,7

3.3. Sytokiininien ja kasvutekijöiden keskiarvot

Potilasaineiston (n = 27) keskimääräiset sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuudet on ilmoitettu taulukossa 3.

Taulukko 3. Sytokiinimarkkerien pitoisuuksien keskiarvot ja standardideviaatiot aineistossa (n = 27).

Sytokiini	Keskiarvo	Standardideviaatio
Tie1	21,7	9,4
ANG2	1245,2	651,2
HMGB1	8,3	3,3
YKL-40	82,8	80,3
MMP-9	92,0	70,2

MMP-2	253,9	54,6
Neuropilin-1	259,0	90,0
Resistin	13,8	3,1
IL-6	4,0	5,3
IL-8	12,5	10,2
G-CSF	50,5	51,8
IL-18	111,8	127,6
CA15-3	119,0	122,2
PIGF	30,7	19,7
VEGF-C	1,9	2,1
VEGFR3	48,1	18,4
VEGFR2	11,7	1,8
VEGF-D	0,9	1,8
VEGFR1	116,3	68,8
VEGF-A	96,8	80,8

3.4 Kehonkoostumusmuuttujien ja sytokiinien ja kasvutekijöiden korrelaatiot

Potilasaineiston (n = 27) kehonkoostumusmuuttujien ja sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksien korrelaatio ovat ilmoitettu taulukoissa 4 ja 5. Näissä potilaiden psoaslihaksien yhteenlasketut pinta-alat on standardisoitu psoaslihasindeksiksi (PMI) potilaiden pituuden avulla aiemmin esitellyn kaavan mukaan.

Taulukko 4. Eri sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksien korrelaatio kehonkoostumusmuuttujiin (P-arvo < 0,05 tummennettuna).

		Tie1	Ang2	HMGB1	YKL-40	MMP-9	MMP-2	Neuropilin-1	Resistin	CA15-3
PMI n = 27	Korrelaatio	-0,24	0,22	0,30	-0,14	-0,12	-0,10	-0,06	0,03	0,04
	ρ	0,24	0,28	0,13	0,49	0,56	0,61	0,75	0,87	0,86
LPMI n = 27	Korrelaatio	-0,14	0,28	0,34	-0,06	-0,07	-0,12	-0,002	0,12	0,08
	ρ	0,48	0,15	0,08	0,75	0,74	0,56	0,99	0,55	0,69
RPMI n = 27	Korrelaatio	-0,30	0,15	0,25	-0,20	-0,15	-0,09	-0,11	-0,04	-0,01
	ρ	0,13	0,46	0,22	0,33	0,45	0,67	0,58	0,84	0,97
VAT n = 27	Korrelaatio	-0,04	0,11	0,48	-0,13	-0,16	0,04	-0,18	0,12	-0,95
	ρ	0,85	0,58	0,01	0,52	0,42	0,83	0,37	0,57	0,64
SAT n = 27	Korrelaatio	0,25	0,23	0,52	-0,20	-0,21	0,01	-0,01	0,34	0,04
	ρ	0,21	0,24	0,01	0,32	0,30	0,96	0,96	0,09	0,85
PMI = psoaslihasindeksi; LPMI = vasemmasta psoaksesta laskettu indeksi; RPMI = oikeasta psoaksesta laskettu indeksi; VAT = sisäelimiä ympäröivä rasvakudos; SAT = ihonalainen rasvakudos										

Taulukko 5. Eri sytokiini- ja kasvutekijäpitoisuuksien korrelaatio kehonkoostumusmuuttujiin, sekä niiden tilastollinen merkittävyys (Tummennettuna P-arvo < 0,05).

		IL-6	IL-8	G-CSF	IL-18	PIGF	VEGF-C	VEGF-R3	VEGF-R2	VEGF-D	VEGF-R1	VEGF-A
PMI	Korrelaatio	-0,12	-0,22	0,48	0,44	-0,18	0,29	-0,03	0,01	0,37	0,23	-0,17
	N = 27	0,54	0,28	0,01	0,02	0,36	0,15	0,90	0,99	0,06	0,24	0,30
LPMI	Korrelaatio	-0,01	-0,14	0,53	0,45	-0,10	0,31	0,02	0,05	0,38	0,32	-0,11
	N = 27	1,00	0,50	0,01	0,02	0,63	0,12	0,94	0,81	0,05	0,10	0,59
RPMI	Korrelaatio	-0,22	-0,27	0,42	0,41	-0,24	0,25	-0,06	-0,04	0,34	0,14	-0,21
	N = 27	0,28	0,17	0,03	0,04	0,22	0,21	0,77	0,85	0,08	0,48	0,29
VAT	Korrelaatio	-0,13	-0,15	0,36	0,73	-0,10	-0,04	0,02	-0,07	0,05	0,04	-0,32
	N = 27	0,51	0,45	0,06	<0,001	0,61	0,85	0,92	0,72	0,81	0,85	0,10
SAT	Korrelaatio	-0,11	0,01	0,38	0,74	-0,08	0,07	0,15	0,10	0,13	0,12	-0,29
	N = 27	0,60	0,97	0,05	<0,001	0,69	0,73	0,46	0,62	0,52	0,56	0,14

PMI = psoaslihasindeksi; LPMI = vasemmasta psoaksesta laskettu indeksi; RPMI = oikeasta psoaksesta laskettu indeksi; VAT = sisäelimiä ympäröivä rasvakudos; SAT = ihonalainen rasvakudos

Tilastollisesti merkittävät tulokset esitetään taulukoissa 4 ja 5 korostettuina. Havaitimme positiiviset korrelaatiot HMGB1:n ja VAT- ja SAT-muuttujien, G-CSF:n ja psoas-lihaksen sekä IL-18:n ja lihas- ja rasvamuuttujien välillä.

4. Johtopäätökset

Tutkimuksessa havaittiin joitakin yhteyksiä kehonkoostumusmuuttujien ja veren inflammatorisien markkerien välillä. Tuloksissa erottui erityisesti IL-18-pitoisuuden tilastollisesti merkittävä korrelaatio kaikkiin määriteltyihin kehonkoostumusmuuttujiin. Interleukiini-18:ta positiivinen korrelaatio lihas- ja rasvamäärän kanssa on kiinnostava löydös, sillä lihasmassan runsaus on hyvän ennusteen merkki ja viskeraalirasvakudoksen runsaus huonon ennusteen merkki; IL-18 liittyy huonoon ennusteeseen [9, 25, 37]. IL-18 yhteydestä kehonkoostumukseen on vaihtelevia tutkimustuloksia. Eläinkokeissa on havaittu vähäisen IL-18-pitoisuuden johtavan rasvakudoksen määrän kasvuun [38]. Terveen väestön tutkimuksissa korrelaatiota IL-18-tasojen ja kehonkoostumuksen välillä ei havaittu [39]. Korkea IL-18-pitoisuus [9] ja korkeat rasvakudosmäärät [25] vaikuttavat elinajanennusteeseen negatiivisesti.

G-CSF-pitoisuus korreloi lihasindeksien kanssa tilastollisesti merkittävästi. G-CSF on hoidollisesti käytössä kemoterapiaa saavilla potilailla neutropenian ehkäisemisen vuoksi. G-CSF:n hoidollisella käytöllä on vaihtelevia yhteyksiä elinajanennusteen kanssa. [33, 40]

HMGB1-pitoisuus korreloi rasvakudoksien kanssa tilastollisesti merkittävästi. Korkea HMGB1-pitoisuus korreloi lyhentyneeseen elinajanennusteeseen, mitä myös korkea rasvakudoksen määrä indikoi [9, 25]. HMGB1-pitoisuuden käytännöllisyyttä on myös arvioitu hoidonvasteen ennusteen arvioimisessa, missä HMGB1 voisi olla hyödyllinen ennusteellinen markkeri [41].

Tutkimuksemme tuloksien merkityksen arviota rajoittaa pieni aineistokoko. Vaikka tutkimuksessa käytetty puoliautomaattisen mittaustapa on osoittautunut hyvin toistettavaksi [27, 42], olisi kiinnostava arvioida radiologisten mittaustulosten toistettavuuksia ja korrelaatioita automaattisesti mitatuilla tuloksilla.

5. Yhteenveto

Tutkimuksessa havaittiin vähäinen korrelaatio kehonkoostumusmuuttujien sekä inflammatoristen markkereiden, etenkin IL-18:ta välillä. Kehonkoostumusmuuttujien sekä inflammatoristen markkereiden tutkiminen laajemmassa aineistossa voisi olla kannattavaa. Tutkimuksen kaltainen toteutus laajemmassa mittakaavassa voisi varmentaa IL-18-pitoisuuden ja kehonkoostumusmuuttujien välistä yhteyttä. Tämä tieto voisi hyödyntää elinajanennusteen arviointia metastoittavista rintasyöpää sairastavilla potilailla muun seurannan ohella ilman merkittäviä lisäkustannuksia.

6. Lähteet

- [1] Lu S, Wu J, Fang Y, et al. The impact of surgical excision of the primary tumor in stage IV breast cancer on survival: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9:11816.
- [2] Aittomäki K, Auvinen P, Heikkilä P, et al. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 202. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/> Hakupäivä 17.11.2023
- [3] Seppä K, Tanskanen T, Heikkinen S et al. Syöpä 2021. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistys. 2021.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71:209.
- [5] Ahmad A. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress. Cham: Springer Nature. 2019;1152.
- [6] Leena Vehmanen, Terveyskirjasto. Rintasyövän toteaminen, alatyypit ja ennuste. <https://terveyskirjasto.fi/dlk00618> Hakupäivä 30.11.2021
- [7] Teerenhovi H, Tuominen S, Nurmi-Rantala S, et al. Real-World Clinical Outcomes in Biological Subgroups of Breast Cancer in the Hospital District of Southwest Finland. *The oncologist* (Dayton, Ohio). 2021;26:1372.
- [8] Sari NIY, Maringga EG, Astuti WW. Path Analysis of the Effect of Biological and Social Factors on the Case of Breast Cancer. *Jurnal info kesehatan* (Online). 2019;17:88.
- [9] Tiainen L. Metastatic Breast Cancer : Efficacy of Bevacizumab-based Chemotherapy and Prognostic Factors. Tampere University; 2020.
- [10] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020
- [11] Sudah M. Rintadiagnostiikan opas 4. Painos. Suomen Rintasyöpä RY. 2019.
- [12] Mann R.M., Balleyguier C., Baltzer, P.A. et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015;25:3669.
- [13] Liberman L., Morris E.A., Benton C.L., et al. Probably benign lesions at breast magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2003;98: 377.
- [14] Clauser P., Mann R., Athanasiou A., et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol*. 2018;28:1909.
- [15] Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*. 2019;30:1194.
- [16] Mann R.M., Balleyguier C., Baltzer P.A., et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015;25:3669.
- [17] Campone M, Frenel JS. Clinical Insights: Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer. London: Future Medicine Ltd. 2014.
- [18] Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean journal of radiology*. 2019;20:205.
- [19] Boutin RD, Yao L, Canter RJ, et al. Sarcopenia: Current Concepts and Imaging Implications. *American journal of roentgenology* (1976). 2015;205:255.

- [20] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39:412.
- [21] Chianca V., Albano D., Messina C., et al. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdom Radiol*. 2022;47:3205.
- [22] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet (British edition)*. 2019;393:2636.
- [23] Da Silva Fink J, Marcadenti A, Rabito EI, et al. The New European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Definition of Malnutrition: Application for Nutrition Assessment and Prediction of Morbimortality in an Emergency Service. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2018;42:550.
- [24] Guglielmi G, Bazzocchi A. Body composition imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2020;10:1576.
- [25] Tolonen A, Pakarinen T, Sassi A, et al. Methodology, clinical applications, and future directions of body composition analysis using computed tomography (CT) images : A review. *Eur J Radiol*. 2021;145:109943.
- [26] Derstine B.A., Holcombe S.A., Ross B.E., et al. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep*. 2010;8:11369.
- [27] Irlbeck T., Massaro J., Bamberg F., et al. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes*. 2010;34:781.
- [28] Faron A., Luetkens J.A., Schmeel F.C., et al. Quantification of fat and skeletal muscle tissue at abdominal computed tomography: associations between single-slice measurements and total compartment volumes. *Abdom Radiol*. 2019;44:1907.
- [29] Borrelli P, Kaboteh R, Enqvist O, et al. Artificial intelligence-aided CT segmentation for body composition analysis: a validation study. *European radiology experimental*. 2021;5:11.
- [30] Peng Y-C, Wu C-H, Tien Y-W, et al. Preoperative sarcopenia is associated with poor overall survival in pancreatic cancer patients following pancreaticoduodenectomy. *European radiology*. 2020;31:2472.
- [31] Yip C, Goh V, Davies A, et al. Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *European radiology*. 2014;24:998.
- [32] Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*. 2021;32:1475.
- [33] Molineux G, Arvedson T, Foote M. Twenty Years of G-CSF: Clinical and Nonclinical Discoveries. *Springer Nature*. 2012.
- [34] Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, et al. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells (Basel, Switzerland)*. 2019;8:471.
- [35] Kim E., Jun K., Kim S., et al. Body mass index and skeletal muscle index are useful prognostic factors for overall survival after gastrectomy for gastric cancer: Retrospective cohort study. *Medicine*. 2020;99:23363.

- [36] Van den Broeck J, Sealy MJ, Brussaard C, et al. The correlation of muscle quantity and quality between all vertebra levels and level L3, measured with CT: An exploratory study. *Front Nutr.* 2023;10:1148809.
- [37] Laukkanen JA, Kunutsor SK. Fitness Equals Longer Life Expectancy Regardless of Adiposity Levels. *Mayo Clinic proceedings.* 2019;94:942.
- [38] Dinarello CA, Novick D, Kim S, et al. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in immunology.* 2013;4:289.
- [39] Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension. *Hormone and metabolic research.* 2006;38:507.
- [40] Falandry C, Krakowski I, Curé H, et al. Impact of geriatric assessment for the therapeutic decision-making of breast cancer: results of a French survey. AFSOS and SOFOG collaborative work. *Breast cancer research and treatment.* 2018;168:433.
- [41] Kang R, Chen R, Zhang Q, et al. HMGB1 in health and disease. *Molecular aspects of medicine.* 2014;40:1.
- [42] Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox C., et al. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *International Journal of Obesity.* 2007;31:500.