

**Imusolmukealueiden preparoiminen erillisiin näytteisiin
gastrektomioiden aikana parantaa imusolmukestatuksen arvioinnin
laatua mahasyövän hoidossa.**

Aleksi Fernström

Lääketieteen Kandidaatti

Vatsakeskus

Opiskelijanumero: 014818343

Helsinki 10.1.2023

Tutkielma

aleksi.fernstrom@helsinki.fi

Ohjaaja: Johanna Louhimo

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta. Tiedekunta/Osasto - Fakultet/Sektion - Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos - Institution - Department Vatsakeskus	
Tekijä - Författare - Author Aleksi Fernström			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Imusolmukealueiden preparoiminen erillisiin näytteisiin gastrektomioiden aikana parantaa imusolmukestatuksen arvioinnin laatua mahasyövän hoidossa.			
Oppiaine - Läroämne - Subject Gastrokirurgia			
Työn laji - Arbetets art - Level Tutkielma	Aika - Datum - Month and year 10.1.2023	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 20+2	
Tiivistelmä - Referat - Abstract Mahasyövän ainoa kuratiivistavoitteinen hoito on gastrektomia formaalilla imusolmukedissektiolla. Yksi tärkeimmistä mahasyövän ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä on sen levinneisyysluokitus. Selvitimme vaikuttaako imusolmukealueiden preparoiminen erillisiin näytteisiin tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärään verrattuna ns. en bloc -preparaattiin, ja vaikuttaako tämä ennusteeseen. Aineistoon valittiin Meilahden sairaalassa vuosina 2016-2019 leikatut potilaat, joille oli tehty D1- tai D2-imusolmukedissektio distaalisen- tai totaalgastrektomian yhteydessä, yhteensä 130 potilasta. Kaikille potilaille tehtiin kuratiivistavoitteinen gastrektomia mahalaukun adenokarsinooman vuoksi. Leikkauskertomuksista, patologin lausunnoista, sekä seurantatiedoista poimittiin relevantit muuttujat. Data analysoitiin IBM SPSS -ohjelmalla (versio 27). Imusolmukkeiden lukumäärän ja muiden muuttujien välisiä assosiaatioita testattiin Mann-Whitneyn U-testillä, Kruskal-Wallis testillä ja χ^2 -testillä. P-arvo <0,05 tulkittiin merkitseväksi. Coxin regressioanalyysiä käytettiin ennusteeseen vaikuttavien muuttujien tunnistamiseen. Preparoitujen imusolmukealueiden ryhmässä tutkittiin enemmän imusolmukkeita kuin en-bloc ryhmässä koko kohortissa (mediaani 34,5 vs. 21,0), D1 imusolmukedissektoissa (mediaani 42,0 vs. 15,5), D2 imusolmukedissektoissa (mediaani 34,0 vs. 23,5), totaaleissa gastrektomioissa (mediaani 46,0 vs. 21,5), subtotaaleiss gastrektomioissa (mediaani 32,0 vs. 17,5), avoleikkauksissa (mediaani 34,0 vs. 22,0), ja laparoskooppisissa leikkauksissa (mediaani 35,0 vs. 19,0). Kaikki erot todettiin tilastollisesti merkitseviksi (Mann-Whitneyn U-testin p-arvo kaikissa em. ryhmissä <0,001). Coxin regressioanalyysissä ennusteeseen vaikuttaviksi tekijöiksi tunnistettiin syövän levinneisyysluokitus ja imusolmukedissektojen laajuus. Imusolmukealueiden preparoiminen erillisiin näytteisiin lisää tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärää, mikä voi johtaa luotettavampaan N-luokitukseen, ja voi vaikuttaa jatkohoidon valintaan. Coxin regressioanalyysin tulokset vahvistavat aiempien tutkimuksien tuloksia. (204 sanaa)			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords Gastric cancer, nodal status, lymph node stations, N-stage, prognosis			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Terveystieteiden keskuskirjasto, Helda			
Muita tietoja - Övriga uppgifter - Additional information			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
1.1 MAHASYÖVÄN HOITO	1
1.2 REKONSTRUKTIOMENETELMÄT	2
1.3 IMUSOLMUKEDISSEKTIOT GASTREKTOMIOIDEN YHTEYDESSÄ	4
1.4 MAHASYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT	7
1.5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	8
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	8
2.1 TIEDON KERÄÄMINEN	8
2.2 IMUSOLMUKEALUEIDEN PREPAROIMINEN JA LUOKKIEN JAOTTELEMINEN	9
2.3 TILASTOLLISET MENETELMÄT	10
3 TULOKSET	10
3.1 DEMOGRAFISET TIEDOT	10
3.2 TUTKITTUJEN IMUSOLMUKKEIDEN LUKUMÄÄRÄ KOKO KOHORTISSA JA ERI ALARYHMISSÄ	11
3.3. TUTKITTUJEN IMUSOLMUKKEIDEN LUKUMÄÄRÄÄN VAIKUTTAVIA TEKIJÖITÄ	12
3.4 ELINAIKA-ANALYYSI	13
4 POHDINTA	14
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	17
LÄHDELUETTELO	18

1 Johdanto

Mahasyöpä on maailmanlaajuisesti kuudenneksi yleisin syöpäsairaus, ja neljänneksi yleisin syöpäkuolleisuuden aiheuttaja (1). Sen prevalenssi ja vuosittainen insidenssi vaihtelee maanosien välillä, ja sen korkein ikävakioitu esiintyvyys on Itä-Aasiassa. Pohjois-Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa se on verrattain harvinainen (1). Vuonna 2019 Suomen kaikista uusista syöpätapauksista 1,7% oli mahasyöpää, absoluuttisesti uusia mahasyöpätapauksia oli samana vuonna 608 (2).

1.1 Mahasyövän hoito

Hoitovaihtoehdot riippuvat pääosin kasvaimen sijainnista ja siitä, kuinka syväle mahalaukun seinämään se infiltroi. Ainut kuratiivistavoitteinen hoito on kasvaimen kirurginen poisto. Kirurgisia menetelmiä on useita, aina endoskooppisista paikallisista resektioista mahalaukun osittaiseen (subtotaali gastrektomia) tai kokonaiseen (totaali gastrektomia) poistoon asti.

Avoleikkaukset olivat pitkään mahasyövän kirurgisen hoidon kultainen standardi. 1990-luvun lopulla gastrektomioita alettiin tekemään laparoskooppisesti. Alkuun laparoskooppisia subtotaaleja gastrektomioita suositeltiin vain kliinisen levinneisyysasteen 1 syöville. Nykyään laparoskooppisten subtotaalien gastrektomioiden on osoitettu olevan yhtä turvallisia ja tehokkaita kuin avoleikkauksien myös yli levinneisyysasteen 2 syövissä (29). Laparoskooppisten totaalien gastrektomioiden käyttökelpoisuus kliinisen levinneisyysasteen 1 syöpien hoidossa on osoitettu, mutta nykyisessä japanilaisessa mahasyövän hoitosuosituksessa menetelmän käyttö on vain heikosti suositeltavaa (29). Vuonna 2021 julkaistussa Alankomaisessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa kuitenkin todettiin, että laparoskooppiset leikkaukset ovat yhtä turvallisia ja tehokkaita mahasyövän hoidossa kuin avoleikkaukset (33). Tutkimuksessa tehtiin sekä totaaleja, että subtotaaleja gastrektomioita, ja mukana oli tuumoreita kaikista cT-luokista (33).

Gastrektomian laajuus määräytyy tuumorin sijainnin ja sen kasvutavan perusteella. Proksimaalisen vapaan marginaalin tulee olla T2-T4-tuumoreissa 3-5cm riippuen kasvutavasta (29). T1-tuumoreissa riittäväksi vapaaksi proksimaaliseksi marginaaliksi riittää 2cm (29). Mikäli proksimaalinen marginaali saavutetaan siten, että jäljelle jäävä osa mahalaukkua on järkevää säilyttää, tehdään subtotaali gastrektomia, ja muussa tapauksessa totaali gastrektomia (29). Endoskooppisia toimenpiteitä tehdään lähinnä T1aN0M0 syöville, sekä harkinnanvaraisesti potilaille jotka eivät ikänsä tai perussairauksiensa vuoksi sovellu gastrektomioihin (29). Perioperatiivista kemo-, ja kemosädehoitoa käytetään usein leikkaushoitojen yhteydessä, ja ne ovatkin parantaneet mahasyövän ennustetta (3).

1.2 Rekonstruktio menetelmät

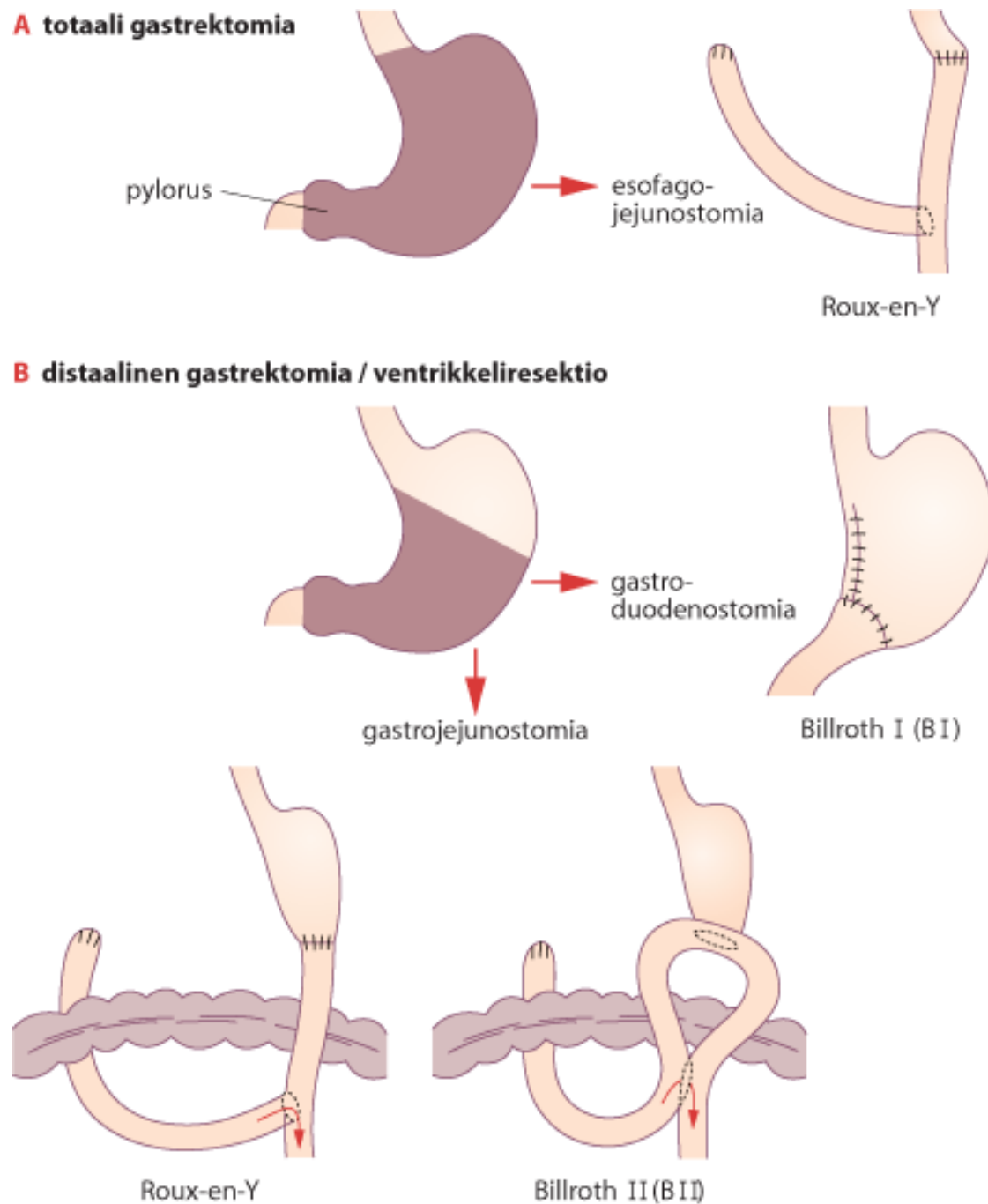
Mahalaukkuresekaatin poiston jälkeen ruuansulatuskanavan rekonstruktioon on käytössä useita menetelmiä. Näistä yleisimpiä ovat Billrothin rekonstruktiot (1 ja 2), sekä Rouxin y-liitos. Billrothin rekonstruktioita käytetään useimmiten subtotaaleissa gastrektomioissa, ja Rouxin y-liitosta totaaleissa gastrektomioissa (29). Rouxin y-liitosta voidaan käyttää myös subtotaaleissa gastrektomioissa (29).

Rouxin y-liitoksessa ruokatorvi tai mahalaukun tynkä liitetään suoraan jejunumiin (esofagojejunostomia, gastrojejunostomia). Rekonstruktion loppuosa koostuu efferentistä, ruokaa vastaanottavasta haarasta, ja afferentistä, sappiteihin liitetystä osasta. Nämä kaksi haaraa ovat yhteydessä toisiinsa jejuno-jejunostomian kautta (Kuva 1).

Billroth-1 rekonstruktiossa duodenum liitetään suoraan distaaliseen mahalaukkuun (kuva 1).

Billroth-2 rekonstruktiossa distaalinen mahalaukun osa liitetään jejunumiin pää sivua vasten (gastrojejunostomia). Lisäksi duodenum liitetään sappiteihin, ja tehdään jejuno-

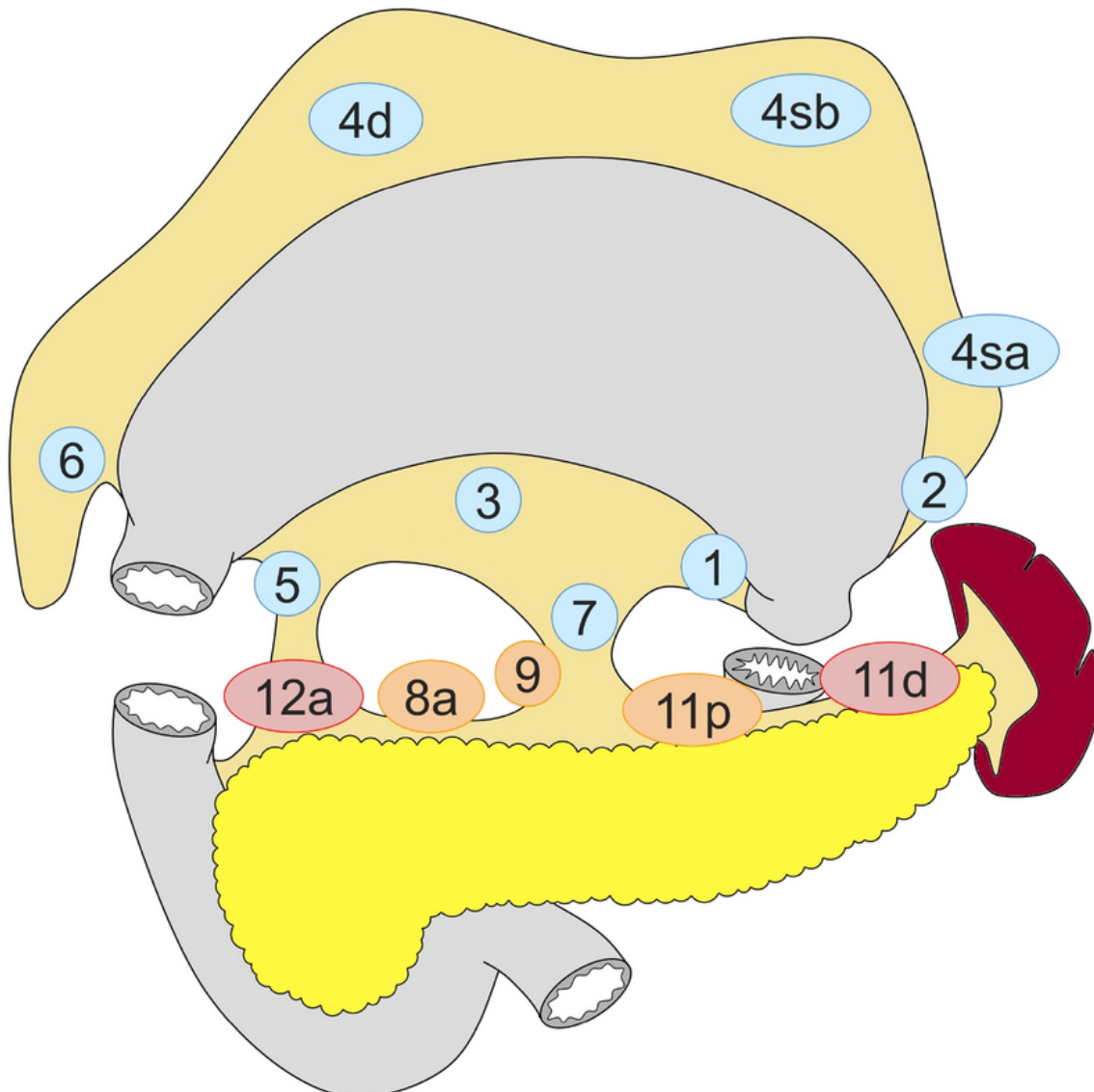
jejunostomia, jonka kautta sappineste pääsee gastrojejunostomian distaalipuolelle (kuva 1).



Kuva 1. Gastrektomioiden yhteydessä useimmiten käytetyt rekonstruktio menetelmät (32).

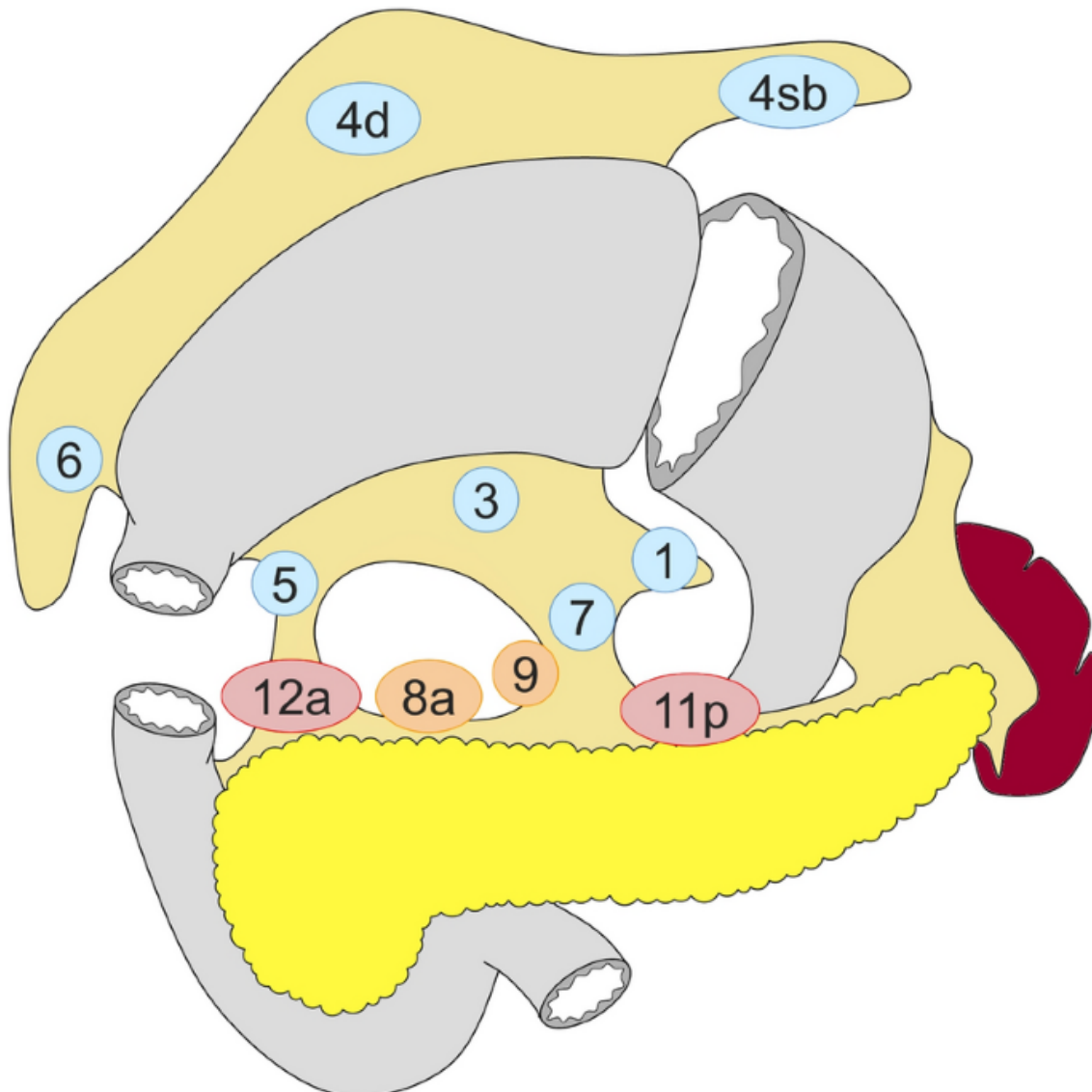
1.3 Imusolmukedissectiot gastrektomioiden yhteydessä

Gastrektomioiden yhteydessä tehtävä paikallisten, mahalaukkua ympäröivien imusolmukealueiden poisto (imusolmukedissectio) on itse kasvaimen poistamisen lisäksi kriittistä, koska syöpä on valitettavan usein toteamishetkellä levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin. Poistettavien imusolmukealueiden määrä ja paikka vaihtelee hoitosuosituksien välillä. Helsingin Yliopistollisessa Keskussairaalassa (HYKS) imusolmukedissectiot tehdään japanilaisen hoitosuosituksen mukaan. Yleisesti imusolmukedissectio luokitellaan D-luokkiin 0-2. Riippuen siitä, onko leikkauksen aikana poistettu ylimääräisiä imusolmukealueita, voidaan luokat D1 ja D2 määritellä myös luokiksi D1+ ja D2+(29). Imusolmukedissectio laajuus riippuu myös tehdyn gastrektomian laajuudesta. Totaalissa, ja subtotaalissa gastrektomiassa D1-, ja D2-dissectioon kuuluu eri imusolmukealueita (kuvat 2-3).



Kuva 2. Totaalissa gastrektomiassa poistettavat imusolmukealueet.(29)

Totaalin gastrektomian yhteydessä D1-dissektioon kuuluvat imusolmukealueet 1-7. D1+-dissektioon kuuluvat samat imusolmukealueet kuin D1-dissektiossa, ja lisäksi alueet 8a, 9 ja 11p. D2-dissektioon kuuluvat samat imusolmukealueet kuin D1+-dissektioon, ja lisäksi alueet 11d ja 12a.



Kuva 3. Subtotaalissa gastrektomiassa poistettavat imusolmukealueet. (29)

Subtotaalin gastrektomian yhteydessä D1-dissektioon kuuluvat imusolmukealueet 1, 3, 4sb, 4d, 5-7. D1+-dissektioon kuuluvat samat imusolmukealueet kuin D1-dissektioon ja lisäksi alueet 8a ja 9. D2-dissektioon kuuluvat samat imusolmukealueet kuin D1+-dissektioon, ja lisäksi alueet 11p ja 12a.

Imusolmukedissektion laajuudesta on käyty viimeisten vuosikymmenten aikana paljon keskustelua. Yleisesti, Aasialaiset kirurgit ovat suosineet laajempaa imusolmukedissektiota kuin länsimaiset kirurgit. Kiista syntyi vuonna 1995 tehdystä hollantilaisesta tutkimuksesta, jonka mukaan D2-dissektioihin assosioitui enemmän

leikkauksenjälkeistä kuolleisuutta ja sairastavuutta, eikä näyttänyt johtavan parempaan ennusteeseen kuin D1-dissektiot (30). 15-vuoden, saman aineiston, seurantatutkimuksen jälkeen kuitenkin huomattiin, että D2-dissektiot johtivat pienempään määrään paikallista uusiutumista ja pienempään määrään mahasyöpään liittyviä kuolemia (31). Nykyään D2-dissektioita tehdään HYKS:ssa selvästi enemmän kuin D1-dissektioita.

Imusolmukedissektion laajuus riippuu tehtävän gastrektomian laajuuden lisäksi syövän kuvantamistutkimuksissa määritellystä alustavasta TNM-luokituksesta. Japanilaisen mahasyövän hoitosuosituksen kuudennen painoksen mukaan D1-dissektioita suositellaan jos alustava (c)TNM-luokitus on T-luokaltaan alle 2, N-luokaltaan 0 ja M luokaltaan 0 (29). D2-dissektioita suositellaan aina jos T-luokka on 2-4. T1-syöpiin suositellaan D2-dissektioita, mikäli syövän N-luokitus on yli 1 (29).

1.4 Mahasyövän ennustetekijät

Mahasyövän tärkeimmät ennustetekijät ovat kasvaimen infiltroinnin syvyys (T-luokitus), ja paikallisten imusolmukemetastaasien esiintyminen (N-luokitus) (4-7). Näiden lisäksi ainakin etäpesäkkeiden esiintymisen muissa elimissä, ja leikkauksen aikaisen imusolmukedissektion laajuuden on osoitettu vaikuttavan ennusteeseen. Lisäksi joidenkin tutkimusten mukaan poistettujen imusolmukkeiden lukumäärä on itsenäinen ennustetekijä (8-10), ja vaikuttaa löydettyjen metastaattisen imusolmukkeiden lukumäärään (11). Joidenkin tutkimusten mukaan mitä enemmän imusolmukkeita poistetaan, sitä luotettavampaa on syövän levinneisyyden luokittelu, vähempää paikallinen uusiutuminen, ja pienempi kuolleisuus (11-13).

Koska paikallisten imusolmukemetastaasien esiintyminen on yksi tärkeimmistä ennustetekijöistä, on ratkaisevan tärkeää että niiden esiintyvyys määritetään tarkasti. Jos imusolmukkeita tutkitaan pieni määrä, kasvaa taudin aliluokittelun riski. Tämä voi johtaa siihen, ettei potilas saa oikeanlaista hoitoa. Taklatakseen tätä ongelmaa, hoitosuositukset määrittelevät vähimmäismäärän poistettavia imusolmukkeita. Tämä

vähimmäismäärä kuitenkin vaihtelee eri suositusten välillä. Suurin osa suosittelee vähimmäismääräksi 15 tai 16 imusolmuketta (14-26). AJCC:n TNM-luokittelujärjestelmän kahdeksas versio suosittaa vähimmäismääräksi 16 imusolmuketta, mutta mainitsee että mieluiten määrään tulisi olla yli 31 (27).

1.5 Tutkimuksen tavoitteet

Leikkauspreparaatteja käsitellään leikkausten aikana ja niiden jälkeen kussakin yksikössä vallalla olevan kliinisen käytännön mukaan. Nämä käytännöt vaihtelevat yksiköstä toiseen, eikä asian suhteen ole kansainvälisiä suosituksia.

Aiemmin, HYKS:ssa distaalisten ja totaalien gastrektomioiden leikkauspreparaatit lähetettiin patologiseen arvioon ”en-bloc”, eli siten että perigastriset kudokset ja imusolmukealueet olivat edelleen kiinni preparaatussa. Viime vuosien aikana HYKS:n kirurgit ovat alkaneet preparaoida imusolmukealueet leikkauspreparaatista irti erillisiksi näytteiksi erillisiin näytepurkkeihin.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, johtaako imusolmukealueiden preparoiminen erillisiksi näytteiksi suurempaan lukumäärään tutkittuja imusolmukkeita. Lisäksi tavoitteenamme oli selvittää menetelmän vaikutus syövän N-luokituksen arvioinnin laatuun, ja potilaiden selviytymiseen.

Tutkimuksesta on kirjoitettu myös englanninkielinen artikkeli, ja se on edelleen editorin käsittelyssä APMIS-lehdessä. Alustavia tuloksia on myös esitelty operatiivisilla päivillä 2021, ja kansainvälisessä mahasyöpäkonferenssissä (IGCC) 2022.

2 Aineisto ja menetelmät

2.1 Tiedon kerääminen

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin tietoja HYKS:ssa tehdyistä perättäisistä gastrektomioista vuosien 2016-2019 aikana. Potilasaineiston identifioimiseksi tehtiin haku ja potilaspoiminta sähköisestä leikkaussalijärjestelmästä

sekä sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Haut tehtiin sekä toimenpidekoodilla että mahasyöpä diagnoosilla. Yhteensä 130 potilasta täyttivät tutkimuksen inklusiokriteerit: kaikilla potilailla oli mahalaukun adenokarsinoma, ja heille tehtiin kuratiivistavoitteinen gastrektomia R0 resektiolla formaalilla D1 tai D2 imusolmukedissektiolla. Tutkimukseen ei hyväksytty potilaita joiden kasvaimen histologinen luokka oli muu kuin adenokarsinoma, tai potilaita joilla oli kaukometastaaseja.

Kliiniset tiedot ja patologin lausunnot hankittiin HYKS:n potilastietojärjestelmästä. Potilaista kerättiin seuraavat tiedot: sukupuoli, ikä leikkauksen aikana, leikkauksen tyyppi (totaali tai subtotaali gastrektomia), imusolmukedissektion laajuus, leikkaustekniikka (laparoskooppinen vai avoleikkaus), tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärä, metastaattisten imusolmukkeiden lukumäärä, preparaatiinko imusolmukealueet erillisiksi näytteiksi vai ei, kasvaimen pTNM-luokitus, kasvaimen sijainti, saiko potilas neoadjuvanttihoidon vai ei.

Tiedot potilaiden kuolinsyistä ja eloonjäämisestä huhtikuuhun 2022 asti kerättiin Digi- ja Väestövirastosta. Kuolintodistukset tilattiin Tilastokeskuksesta.

2.2 Imusolmukealueiden preparaaminen ja luokkien jaottelu

Kaikki imusolmukedissektiot tehtiin japanilaisen mahasyövän hoitosuosituksen version 4 tai 5 mukaan.

Päätös imusolmukealueiden preparaamisesta ja yleisesti leikkauspreparaatin käsittelystä oli leikkaavan kirurgin käsissä leikkaushetkellä. Tutkimuksen retrospektiivisen luonteen takia keräsimme tiedot patologille lähetettyjen näytteiden määristä, ja jos neljä imusolmukenäytettä tai enemmän lähetettiin patologille määrättiin kyseinen potilas ryhmään ”preparaoitu”. Mikäli imusolmukenäytteitä lähetettiin kolme tai sen alle, määrättiin potilas ryhmään ”en-bloc”.

Imusolmukedissektion laajuus yksinkertaistettiin ryhmiin D1 ja D2. Potilaat, joiden imusolmukedissektio oli leikkaavan kirurgin mukaan D1, D1+ tai D2-, määrättiin ryhmään D1, ja potilaat joiden dissektion laajuus oli D2 tai D2+ määrättiin ryhmään D2.

Tilastollisia analyysejä varten pT ja pN-luokat yksinkertaistettiin luokkiin pT0-4 ja pN0-3. Kasvainten TNM-luokitus tehtiin AJCC:n luokitusoppaan seitsemännen version mukaan.

2.3 Tilastolliset menetelmät

Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärän (jatkuva muuttuja), ja dikotomisten muuttujien välisiä assosiaatioita arvioitiin Mann-Whitneyn U-testillä, ja ordinaalisten muuttujien välisiä assosiaatioita arvioitiin Kruskal-Wallis testillä. Khiin neliötestiä käytettiin kategoristen muuttujien välisten assosiaatioiden arvioimiseen.

Monimuuttujaiseen eloonjäämisanalyysiin käytettiin Coxin suhteellisten riskitiheyksien regressiomallia takaperin vaiheittaiseen tapaan. Tarkoituksena oli selvittää potentiaalisten ennustetekijöiden vaikutusta sairaudelle spesifiin eloonjäämiseen. Jokaisessa vaiheessa muuttujat valittiin uskottavuusosamäärän perusteella, ja p-arvon kynnyksarvo asetettiin arvoon 0,1. Tällä rajoitettiin lopulliseen malliin hyväksytyjen muuttujien lukumäärää. Malliin syötetyt muuttujat valittiin myös manuaalisesti. Koska pT0 tapauksia oli vain vähän, sulautimme ryhmät pT0 ja pT1 yhdeksi ryhmäksi tätä analyysiä varten.

Alle 0,05:n p-arvo tulkittiin merkittäväksi kaikissa testeissä. Kaikki tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS ohjelmiston 27:ellä versiolla.

3 Tulokset

3.1 Demografiset tiedot

Taulukosta 1 selviää kohorttimme demografiset tiedot jaettuna en-block- ja preopoitujen näytteiden ryhmien välillä. Ainut muuttuja, jossa todettiin tilastollisesti merkittävä ero ryhmien välillä, oli tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärä.

Taulukko 1. Demografiset tiedot.

	Preparoidut näytteet	En-bloc	X ² -testi p-arvo *Mann- Whitney U-test p-arvo
Ikä	ka. 69.9, vv. 37-87	ka. 71.7, vv. 41-90	p = 0.382*
Sukupuoli	37 M, 33 N	31 M, 29 N	p = 0.892
D1 vs D2	12 D1, 58 D2	14 D1, 46 D2	p = 0.379
Avo vs Laparoskooppinen	35 Avo, 35 Lap.	39 Avo, 21 Lap.	p = 0.085
Totaali vs Subtotaali gastrektomia	29 T, 41 S	30 T, 30 S	p = 0.328
Tutkittujen imus. lkm.	mediaani 34.5, vv. 12- 82	mediaani 21.0, vv. 5- 66	p < 0.001*
Kasvaimen sijainti	proksimaalinen: 8 corpus: 24 distaalinen: 35 useita: 3	proksimaalinen: 7 corpus: 31 distaalinen: 22 useita: 0	p = 0.103
Kasvaimen koko	ka. 4.3, vv. 0-20	ka. 5.0, vv. 0-26	p = 0.323*
pT	0: 4 1: 19 2: 10 3: 25 4: 12	0: 7 1: 12 2: 3 3: 21 4: 17	p = 0.156
pN	0: 45 1: 6 2: 9 3: 10	0: 31 1: 12 2: 5 3: 12	p = 0.160
Neoadjuvantti	Kyllä 35, Ei 35	Kyllä 21, Ei 39	p = 0.085

3.2 Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärä koko kohortissa ja eri alaryhmissä

Imusolmukealueiden preparoisella saavutettiin tilastollisesti merkittävästi suurempi lukumäärä tutkittuja imusolmukkeita koko kohortissa (Mann-Whitney U-testi p-arvo <0.001), ja lisäksi erikseen alaryhmissä D1 ja D2, sekä totaaleissa gastrektomioissa, subtotaaleissa gastrektomioissa, laparoskooppisissa leikkauksissa ja avoleikkauksissa (Taulukko 2).

Taulukko 2. Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärä koko kohortissa ja eri alaryhmissä.

	n (en-bloc / preparoidut näytteet)	Mediaani tutkitut imus. (en-bloc / preparoidut näytteet)	Mann-whitney U-testi p-arvo
Kohortti	60/70	21.0/34.5	<0.001
D1	14/12	15.5/42.0	<0.001
D2	46/58	23.5/34.0	<0.001
Totaali gastrektomia	30/29	21.5/46.0	<0.001
Subtotaali gastrektomia	30/41	17.5/32.0	<0.001
Laparoskooppinen	21/35	19.0/35.0	<0.001
Avo	39/35	22.00/34.00	<0.001

3.3. Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärään vaikuttavia tekijöitä

Meidän kohortissamme D2 imusolmukedissectiot eivät johtaneet suurempaan lukumäärään tutkittuja imusolmukkeita verrattuna D1 imusolmukedissectioihin (Mann-Whitney U-testi, p-arvo = 0.056). Myöskään tilastollisesti merkittävää eroa tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärässä ei huomattu laparoskooppisten ja avoleikkausten välillä (Mann-Whitney U-testi p-arvo = 0.717), ikäryhmien välillä (Kruskall-Wallis testi p-arvo = 0.156), sukupuolien välillä (Mann-Whitney U-testi p-arvo = 0.199), ja pT-luokkien välillä (Kruskall-Wallis testin p-arvo = 0.838).

Tilastollisesti merkittävä ero tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärässä todettiin pN-luokkien välillä (Kruskall-Wallis testi p-arvo = 0.032). Tätä seuraava parittainen Mann-Whitney U-testi pN-luokkien välillä, Bonferronin korjauksen jälkeen, paljasti eron olevan pN-luokkien 0 ja 3 välillä (p = 0.023). Tutkittujen imusolmukkeiden mediaani pN-luokassa 0 oli 26.0, ja 39.5 pN-luokassa 3.

Totaalit gastrektomiat johtivat tilastollisesti merkittävästi suurempaan lukumäärään tutkittuja imusolmukkeita verrattuna distaaliin gastrektomioihin (Mann-Whitney U-testi p-arvo = 0.007)

Taulukko 3. Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärään vaikuttavia tekijöitä

	Testi	p-arvo	Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärän mediaani
D1 vs. D2	Mann-Whitney	0,056	D1: 20.0, D2: 30.0
Laparoskooppinen vs. avoleikkaus	Mann-Whitney	0,717	Lap: 28.5, avo: 29.5
pT	Kruskall-Wallis	0,838	pT0: 20.0, pT1: 30.0, pT2: 30.0, pT3: 31.0, pT4: 27.0
pN	Kruskall-Wallis	0,032	pN0: 26.0, pN1: 29.0, pN2: 33.5, pN3: 39.5
Ikäryhmä	Kruskall-Wallis	0,156	0-60v: 32.0, 61-70v: 30.0, 71-80v: 29.0, 81-90v: 24.0
Sukupuoli	Mann-Whitney	0,199	Mies: 27.0, Nainen: 30.0
Subtotaali vs totaali	Mann-Whitney	0,007	Subtotaali: 25.0, Totaali: 32.0

3.4 Elinaika-analyysi

Seuranta-ajan mediaani oli 38.5 kuukautta. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolema johtuen mahasyövästä.

Elinaika-analyysissä potilaat, jotka olivat elossa seuranta-ajan päätteeksi ja potilaat, jotka menehtyivät muusta syystä kuin mahasyövästä sensoroitiiin (n=93). Yhden potilaan tapaus sensoroitiiin, koska hänen seurantatietojaan ei saatu ulkomaille muuttamisen takia. Leikkauksenjälkeistä kuolleisuutta (kuolema 30 päivän sisällä leikkauksesta) ei esiintynyt.

Takaperin vaiheittaisessa Coxin regressioanalyysissä sairaudelle spesifiin eloonjäämiseen, kolme muuttujaa (pN-luokka, pT-luokka ja imusolmukedisektion laajuus) huomattiin vaikuttavan itsenäisesti ennusteeseen, kun taas imusolmukkeiden preparaaminen ja neoadjuvanttihoito eivät osoittaneet ennusteellista merkitsevyyttä ja siksi poistettiin lopullisesta mallista (taulukko 3). Potilailla, joille tehtiin D2

imusolmukedissectio, oli merkittävästi parempi sairaudelle spesifi eloonjääminen verrattuna D1-ryhmään (Taulukko 3). pT2-luokan potilailla ei ollut merkitsevää eroa ennusteessa verrattuna pT0-1-luokan potilaisiin. Luokan pT3 ja pT4 mahasyöpää sairastavilla oli odotetusti merkittävästi huonompi ennuste verrattuna pT0-1-luokan potilaisiin.

pN1-luokan potilailla ei ollut merkitsevää eroa ennusteessa verrattuna pN0-luokan potilaisiin. Potilailla joiden mahasyövän pN-luokka oli 2 ja 3 oli merkittävästi huonompi ennuste ja pN2-luokan mahasyöville oli huonoin ennuste verrattuna pN0 mahasyöpiin (riskitiheyssuhde 6.48) (Taulukko 3).

Taulukko 4. Lopullinen Coxin suhteellisten riskitiheyksien malli

	Wald	p-arvo	Riskitiheyssuhde	95% luottamusväli
D2 vs. D1	7.293	0.007	0.307	0.130-0.723
pT0-1	17.395	<0.001		
pT2	1.226	0.268	2.863	0.445-18.421
pT3	7.445	0.006	6.161	1.669-22.743
pT4	14.745	<0.001	14.987	3.764-59.679
pN0	15.427	0.001		
pN1	0.379	0.538	1.393	0.485-4.005
pN2	12.618	<0.001	6.482	2.311-18.182
pN3	7.470	0.006	3.410	1.415-8.219

4 Pohdinta

Tutkimalla suurempi lukumäärä imusolmukkeita, parannetaan pN-luokituksen luotettavuutta ja sen ennusteellista arvoa. Tutkimuksemme osoittaa, että imusolmukealueiden preparaaminen erillisiin näytteisiin johtaa merkittävästi suurempaan lukumäärään tutkittuja imusolmukkeita. Tämä menetelmä on ollut jo käytössä korkean ilmaantuvuuden maissa, kuten Etelä-Koreassa, jossa alkuun preparaamisen teki kirurgi, ja myöhemmin asialle omistautunut teknikko (28).

Tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärään voi vaikuttaa useampi tekijä. Määritelmänkin mukaan imusolmukkeita pitäisi löytyä enemmän D2 vs. D1 imusolmukedissektioista ja totaaleista vs. subtotaaleista gastrektomioista. Muiden tekijöiden, kuten ikä >76-vuotta, alle 2cm kasvainten, komorbiditeetin, hoidon sairaaloissa jotka eivät ole erikoistuneet mahasyövän hoitoon, matalan levinneisyysasteen syöpien ja matalan AJCC:n TNM-luokituksen syöpien on osoitettu johtavan alle 15 tutkittuun imusolmukkeeseen (12). Lisäksi on spekuloitu patologin tutkimuksen laadun, näytteiden kunnan, ja synnyntäisen imusolmukkeiden lukumäärän voivan vaikuttaa tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärään (13). Meidän tutkimuksemme vain leikkauksen laajuuden (totaali vs. subtotaali gastrektomia) ja imusolmukenäytteiden preparoiminen erillisiin näytteisiin todettiin lisäävän tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärää.

Meidän kohortissamme merkittävä ero tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärässä huomattiin pN-luokkien 0 ja 3 välillä, ja tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärän mediaani oli korkeampi pN-luokassa 3 kuin pN-luokassa 0. Tämä löydös viittaa siihen, että suuremman imusolmukemäärän tutkiminen on voinut johtaa korkeampaan pN-luokkaan. On siis mahdollista, että matalammat pN-luokat on aliluokiteltu kohortissamme. On kuitenkin perusteltavissa, että metastaattisten imusolmukkeiden löytäminen kudospnäytteestä on helpompaa kuin pienten normaalien imusolmukkeiden löytäminen.

Coxin regressioanalyysissä pN-luokan 2 mahasyövän todettiin olevan vahvempi ennustetekijä kuin pN-luokan 3 mahasyöpä (riskitiheysuhde 6.48 vs 3.41). Tätä voi selittää pN2-ryhmän potilaiden pieni lukumäärä, ja se että melkein puolella tämän ryhmän potilaista (5/13) oli luokan pT4 mahasyöpä. pN3-ryhmän potilaista kuitenkin vielä suuremmalla osalla (12/22) oli luokan pT4 mahasyöpä, joten loogisesti pN3-ryhmän potilaiden ennusteen pitäisi olla huonompi ennuste kuin pN2-ryhmän potilailla. Myös tämä löydös voi viitata aliluokitteluun pN2-ryhmässä, mutta muilla tekijöillä voi myös olla vaikutusta asiaan, lisäksi ryhmien koot ovat melko pienet. Joka tapauksessa

pN-luokitus nousi itsenäiseksi ennustetekijäksi sairaudelle spesifisessä eloonjäämisessä kohortissamme. Nämä löydökset alleviivaavat adekvaatin imusolmukedisektion ja sen jälkeisen laadukkaan preparaatin patologisen arvioimisen tärkeyttä mahasyövän hoidossa.

Koska AJCC:n TNM-luokituksen N-luokitus perustuu ainoastaan metastaattisten imusolmukkeiden lukumäärään, se on herkkä aliluokittelulle mikäli imusolmukkeita tutkitaan vain pieni määrä. Voidaan myös argumentoida, että kahden potilaan ennusteet voivat merkittävästi erota toisistaan, mikäli toiselta potilaalta on tutkittu suurempi lukumäärä imusolmukkeita. Muita N-luokituksen luokittelujärjestelmiä on viime vuosien aikana ehdotettu. Yksi näistä on imusolmukkeiden suhteeseen perustuva järjestelmä, joka on osoittanut parempaa ennusteellista arvoa kuin AJCC:n TNM-luokituksen N-luokitus. Imusolmukkeiden suhteeseen perustuva järjestelmä siis luokittelee N-luokat metastaattisten ja tutkittujen imusolmukkeiden suhteen mukaan. Tässä järjestelmässä parempi ennuste assosioituu matalampiin suhdelukuihin, ja tämän järjestelmän on näytetty vähentävän aliluokittelua. Joka tapauksessa sekä AJCC:n TNM-luokitus ja imusolmukkeiden suhteeseen perustuva järjestelmä tuottaa todennäköisesti luotettavamman N-luokituksen, mikäli tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärä on suuri.

Tutkimuksessamme imusolmukealueiden preparoiminen erillisiksi näytteiksi ei tuonut itsessään ennusteellista lisäarvoa. Tämä on kuitenkin hyväksyttävää, koska preparoiminen tapahtuu vasta resekaatin vatsaontelosta poistamisen jälkeen, joten vatsaontelosta poistettujen imusolmukkeiden määrä on sama riippumatta siitä preparoiko kirurgi imusolmukealueet erillisiin näytteisiin vai ei.

Tilastollisesti merkittävän eron puuttuminen tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärässä D2-imusolmukedissektioissa vs. D1-dissektioissa voidaan selittää kahdella tavalla. Ensiksi, D1-dissektioiden lukumäärä oli pieni verrattuna D2-dissektioiden

lukumäärään (26 vs. 104). Toiseksi, D1-ryhmässä kymmenen 26:sta tapauksesta oli laajennettuja D1 dissektioita, jotka oli merkitty D1+, D1,5 tai jopa D2- kirurgin toimesta.

Imusolmukealueiden preparoimisen erillisiin näytteisiin johtaminen näin selvään tutkittujen imusolmukkeiden määrän lisääntymiseen herättää kysymyksen siitä, pitäisikö patologiin menetelmiä gastrektomioiden leikkausresekaattien käsittelemisestä tarkastella kriittisesti. AJCC:n mahasyövän TNM luokituksen kahdeksas painos suosittelee, että vähintään 16 imusolmuketta poistetaan ja tutkitaan (27). Meidän kohortissamme alle 16 imusolmuketta tutkittiin 21:ssä 130:sta tapauksesta; 17 näistä tapauksista kuuluivat en-block-ryhmään.

Tämä tutkimus oli retrospektiivinen, yhden keskuksen kohorttitutkimus, joka sisältää omat rajoitteensa. Preparoitu ryhmä ja en-block-ryhmä eivät olleet randomoituja, mutta olivat melko yhteneväisiä kerättyjen muuttujien suhteen, kuten taulukosta 1 nähdään. Tämän tutkimuksen löydökset ovat peräisin yhdestä keskuksesta, eivätkä siksi ole suoraan yleistettäviä. Lisää tutkimuksia asian suhteen on tehtävä, jotta tulokset voidaan vahvistaa.

5 Johtopäätökset

Imusolmukealueiden preparoiminen erillisiin näytteisiin on helppo tapa lisätä tutkittujen imusolmukkeiden lukumäärää, ja näin parantaa imusolmukestatuksen arvioimisen luotettavuutta ja sen jälkeistä mahasyövän luokittelua. Tämä saattaa parantaa pN-luokan ennusteellista arvoa ja näin parantaa mahasyöpäpotilaiden hoidon laatua.

Lähdeluettelo

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. . 2020.
2. Pitkäniemi J MN, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Finnish cancer registry, report on cancer in Finland in the year 2019. 2019.
3. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020;39(4):1179-203.
4. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998;228(4):449-61.
5. Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, et al. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*. 2006;38(1):13-8.
6. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer*. 2000;36(3):390-6.
7. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998;1(2):125-33.
8. Gholami S, Janson L, Worhunsky DJ, Tran TB, Squires MH, 3rd, Jin LX, et al. Number of Lymph Nodes Removed and Survival after Gastric Cancer Resection: An Analysis from the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):291-9.
9. Chen HN, Chen XZ, Zhang WH, Chen XL, Yang K, Liu JP, et al. Necessity of harvesting at least 25 lymph nodes in patients with stage N2-N3 resectable gastric cancer: a 10-year, single-institution cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(10):e620.
10. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):317-28.
11. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, Rattner DW, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database. *Ann Surg*. 2012;255(3):478-85.
12. Datta J, Lewis RS, Jr., Mamtani R, Stripp D, Kelz RR, Drebin JA, et al. Implications of inadequate lymph node staging in resectable gastric cancer: a

- contemporary analysis using the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014;120(18):2855-65.
13. Baiocchi GL, Tiberio GA, Minicozzi AM, Morgagni P, Marrelli D, Bruno L, et al. A multicentric Western analysis of prognostic factors in advanced, node-negative gastric cancer patients. *Ann Surg*. 2010;252(1):70-3.
 14. Shen L, Shan YS, Hu HM, Price TJ, Sirohi B, Yeh KH, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):e535-47.
 15. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2017;24(5):324-31.
 16. Wang FH, Shen L, Li J, Zhou ZW, Liang H, Zhang XT, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):10.
 17. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49.
 18. Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):550-63.
 19. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, et al. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):20-30.
 20. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association DWG, Review P. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019;19(1):1-48.
 21. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1-19.
 22. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(10):1286-312.
 23. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):855-83.
 24. Martin-Richard M, Custodio A, Garcia-Giron C, Gravalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):996-1004.
 25. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011;60(11):1449-72.
 26. Zaanan A, Bouche O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2018;50(8):768-79.
 27. Amin MB ES, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*

- (8th edition): Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
28. Kong SH, Lee HJ, Ahn HS, Kim JW, Kim WH, Lee KU, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Ann Surg.* 2012;255(1):50-8.
 29. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* *Gastric Cancer*; 2023;26(1):1–25.
 30. Hartgrink HH, Van De Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al.. Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit? Final Results of the Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *Journal of Clinical Oncology.* *Journal of Clinical Oncology*; 2004;22(11):2069–77.
 31. Songun, Ilfet et al. “Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.” *The Lancet. Oncology* vol. 11,5 (2010): 439-49. doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
 32. Kokkola A, Salminen P. Mahasyövän hoito. 2018. *Kirurgia. Duodecim Oppiportti.* E-kirja. <<https://www.oppoportti.fi/op/kia20461/do>> . 7.3.2018
 33. Van Der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, et al.. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology.* *Journal of Clinical Oncology*; 2021;39(9):978–89.