

**KEHONKOOSTUMUKSEN MUUTOKSET LEIKATUILLA  
MAHASYÖPÄPOTILAILLA**

Mira Määttä

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2023

## TIIVISTELMÄ

Määttä, M. 2023. Kehonkoostumuksen muutokset leikatuilla mahasyöpäpotilailla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 65 s.

Mahasyövät ovat maailmanlaajuisesti viidenneksi yleisin syöpäryhmä. Mahasyöpään liittyy tyypillisesti potilaiden kehonkoostumuksessa tapahtuvat määrälliset ja laadulliset heikkenemismuutokset. Muutosten taustalla vaikuttavat primäärisairauden lisäksi muun muassa syövänhoitomenetelmien haittavaikutukset, muut pitkäaikaissairaudet ja ikääntymismuutokset.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan leikattujen mahasyöpäpotilaiden (n=150) luurankolihas- ja rasvamassassa tapahtuvia määrällisiä ja laadullisia muutoksia. Tutkimusaineisto kerättiin Keski-Suomen sairaanhoitopiirin kirurgisessa yksikössä ja se koostuu tutkittavien potilastietojärjestelmästä kerätyistä taustatiedoista sekä heidän hoitoprosessinsa aikana otetuista vartalon tietokonetomografiakuvista (CT). Tutkielmassa analysoidaan potilaiden CT-kuvista vartalon alueen luurankolihas- ja rasvamassan poikkipinta-ala ja tiheydessä sekä kokonaisrasvan, ihonalaisen- ja sisäelinrasvan poikkipinta-ala tapahtuvia muutoksia lähtötilanteen ja kuuden sekä 12 kuukauden kontrollikuvauksen välillä. Lisäksi alaryhmäanalyyseissä verrataan leikkaukseen valmistelevia neoadjuvanttihoitoja saaneiden (n=7) potilaiden luurankolihas- ja rasvamassan muutoksia muihin tutkittaviin. Tilastomenetelminä käytetään toistettujen mittauksen varianssianalyysiä (ANOVA) ja yleisiin estimaatteihin perustuvaa arviota (GEE-malli).

Tutkielman tulokset osoittivat, että lähtötilanteen ja seurantapisteiden välillä luurankolihas- ja rasvamassassa tapahtui tilastollisesti erittäin merkitsevä muutos ( $p < 0.001$ ). Taustamuuttujilla vakioinnin jälkeen muutos säilyi tilastollisesti erittäin merkitseväksi kokonaisrasvan ja ihonalaisen rasvan poikkipinta-aloissa ja muissa päämuuttujissa tulokset muuttuivat tilastollisesti merkitseviksi ( $p < 0.01$ ). Neoadjuvanttiryhmään kuuluvien tutkittavien lihas- ja rasvamassan muutokset eivät eronneet muista tutkittavista ensimmäisen kuuden kuukauden seurannassa. Tämän jälkeen molempien ryhmien kehityskulussa tapahtui toipumiseen viittaava käänne: neoadjuvanttiryhmän lihasmassan poikkipinta-ala kasvoi 0,5 % ja vertailuryhmällä 1 %. Samalla neoadjuvanttihoitoja saaneilla kokonais- ja sisäelinrasvan määrät kasvoivat vertailuryhmään nähden ja heidän lihastiheytensä aleni. Vertailuryhmällä rasvamassan muutokset olivat jälkimmäisellä seurantajaksolla maltillisesti.

Tutkielman tulokset havainnollistavat mahasyöpäpotilaiden vartalon alueen lihaskadon ja rasvakudoksen muutoksia, jotka tulisi hoitotulosten optimoinnin vuoksi pyrkiä tulevaisuudessa tunnistamaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Jatkotutkimuksissa olisi tärkeää selvittää prospektiivisellä tutkimusasetelmalla, millainen vaikutus lihaskadon varhaisella tunnistamisella sekä laadukkailla moni-interventioilla on kehonkoostumuksen muutoksiin.

Asiasanat: mahasyöpä, ikääntyminen, luurankolihasmassa, lihaskato, sarkopenia, neoadjuvanttihoito

## ABSTRACT

Määttä, M. 2023. Body composition changes with gastric cancer patients who underwent gastrectomy. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and Public Health Master's thesis, 65 pages.

Gastric cancers are the fifth most common group of cancers worldwide. Gastric cancer is typically associated with quantitative and qualitative deterioration changes in patients' body composition. These changes are influenced not only by the primary disease but also by the side effects of cancer treatments, other chronic diseases, and aging processes.

This study examines the quantitative and qualitative changes in skeletal muscle and adipose tissue of cancer patients who underwent curative gastrectomy ( $n = 150$ ). The research data was collected at the surgical unit of the Central Finland Health Care District and consists of patient's background information from medical record system, as well as midsection computed tomography (CT) images taken at the time of gastric cancer diagnose and follow up pictures at six month and 12 months after the gastrectomy. The sub-group analysis compares the changes in skeletal muscle and adipose tissue variables of patients who received neoadjuvant treatment ( $n=7$ ) before surgery to the other study subjects. The statistical methods are repeated measures ANOVA from the exact values and estimation based on general estimating equations (GEE model) of the whole data.

The results of the study showed that there was a statistically significant change ( $p<0.001$ ) in the cross-sectional area of the skeletal muscles, skeletal muscle density and in all fat variables during the follow-up. After adjusting for background variables, the change remained statistically significant in total adipose tissue and subcutaneous adipose tissue cross-sectional areas. In other main variables, the results became statistically significant ( $p<0.01$ ). The neoadjuvant group showed changes in muscle and adipose tissue during the first six months which was similar to the other participants, without significant differences. Afterwards, both groups showed a turning point in the developmental trend that indicated recovery: the neoadjuvant group's cross-sectional muscle mass increased by 0.5% and the control group's by 1%. In neoadjuvant group, the amounts of total fat mass and visceral fat mass increased more strongly compared to the control group, which led to a decrease in muscle density in the group. In the control group, fat variables moderately worsened in the latter follow-up period.

The results of the study illustrate the changes that occur in the muscle and adipose tissues of the abdominal region in patients with gastric cancer. These changes should be identified as early as possible for the optimization of treatment outcomes. In further research, it would be important to investigate prospectively the impact of early detection of skeletal muscle loss and offer multi-intervention treatment on changes in body composition.

Key words: gastric cancer, stomach cancer, aging, skeletal muscle mass, sarcopenia, preoperative neoadjuvant therapy

## KÄYTETYT LYHENTEET

ATP	Adenosiinitrifosfaatti. Solutasolla toimiva, runsaasti energiaa sisältävä yhdiste
BMI	Body Mass Index, painoindeksi
CT	Computed tomography, tietokonetomografiatutkimus
ESMO	European Society for Medical Oncology, johtava onkologian ammattijärjestö
FLOT	Kemoterapiahoito, jossa yhdistyy fluorourasiili (solunsalpaajalääke), leukovoriini (happoihin kuuluva lääkeaine), oksaaliplatiini (solunsalpaajalääke) ja dosetakseli (solunsalpaajalääke)
HU	Hounsfield Unit, CT-kuvista määritettävä kudostiheyttä kuvaava arvo
IGF-I	Insuliinin kaltainen kasvutekijä, hormoni
IL-6	Interleukiini 6, proinflammatorinen sytokiini
PET	positroniemissiotomografia, eli kuvantamismenetelmä syövän tarkemman levinneisyyden kartoittamiseksi
SMI	Skeletal Muscle Index, luurankolihasindeksi
TNF- $\alpha$	Tuumorinekroositekijä alfa, makrofagien erittämä proteiini
TNM	Tumor Node Metastasis -syöpäkasvaimen koon ja levinneisyyden luokitus
TWEAK proteiini	TNF:n kaltainen heikko apoptoosi induktori, solujen välisen viestinnän
WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö

# SISÄLLYS

## TIIVISTELMÄ

## ABSTRACT

1 JOHDANTO .....	1
2 MAHASYÖVÄT JA NIIHIN LIITTYVÄT ERITYISPIIRTEET .....	4
2.1 Mahasyöville altistavat tekijät ja syövän kehittyminen .....	5
2.2 Mahasyövän oireet ja diagnosointi.....	6
2.3 Mahasyövän hoito ja seuranta.....	7
3 LUURANKOLIHAKSET .....	9
3.1 Luurankolihasien rakenne ja toiminta .....	9
3.2 Ikääntymismuutokset luurankolihasissa .....	12
4 RASVAKUDOS .....	16
4.1 Rasvakudoksen rakenne ja toiminta.....	16
4.2 Ikääntymismuutokset rasvakudoksessa .....	20
5 KEHONKOOSTUMUKSEN MUUTOKSET MAHASYÖVÄN YHTEYDESSÄ.....	21
6 TUTKIMUSKYSYMYKSET .....	24
7 TUTKIELMAN AINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	25
7.1 Tutkimusaineisto ja tutkimusasetelma .....	25
7.2 Mittausmenetelmät .....	26
7.3 Tutkimusaineiston analyysit .....	29
8 TULOKSET.....	30
9 POHDINTA.....	37
LÄHTEET .....	42

# 1 JOHDANTO

Syöpäsairaudet ovat maailmanlaajuisesti yleinen sairausryhmä. Vuonna 2020 arviolta noin 19,3 miljoonaa ihmistä sai uuden syöpä diagnoosin ja lähes 10 miljoonaa henkilöä kuoli syöpään (Ferlay ym. 2021; Sung ym. 2021). Samana vuonna Suomessa todettiin uusia syöpätapauksia 34 760 (Pitkaniemi ym. 2022). Käytännön tasolla syöpäsairauksien yleisyyttä kuvaa hyvin se, että Suomen syöpäjärjestöjen ennusteiden mukaan arviolta joka kolmas suomalainen sairastuu syöpään (Syöpäjärjestöt 2022). Maailmanlaajuisesti uusien syöpätapausmäärien odotetaan kasvavan. Kansallisella tasolla ennusteet on luotu vuoteen 2035 asti, jolloin tapausmäärien odotetaan kasvavan vuoden 2020 ennustetasosta 25 % (Pitkaniemi ym. 2022). Kansainvälisissä ennusteissa kasvun odotetaan olevan vielä suurempaa (47 %) vuoteen 2040 mennessä (Sung ym. 2021). Tapausmäärien lisääntymiseen vaikuttavat muun muassa väestön ikääntyminen (Pilleron ym. 2020) sekä yleinen väestön sosioekonominen kehitys, joka puolestaan mahdollistaa yhä laajemman väestöosan altistumisen syöpäriskiä lisääville elintavoille (Mihor ym. 2020; Sung ym. 2021). Vaikka syöpätapausmäärien kasvu vaikuttaa uhkaavalta, syöpähoitoennusteiden odotetaan jatkavan tulevaisuudessa positiivista kehityskulkua siten, että jatkossa yhä useampi syöpään sairastunut toipuu ja paranee sairastamastaan syövästä (Pitkaniemi ym. 2022; Siegel ym. 2022).

Tiettyjen syöpien, kuten maha- ja haimasyöpien yhteydessä, jopa 80 %:lla potilaista esiintyy merkittävää lihas- ja rasvakudoksen vähenemistä (Argilés ym. 2014). Tämä johtuu muun muassa siitä, että kyseiset syöpätyypit kehittyvät pitkällä aikavälillä ja oireilevat selkeämmin vasta pitkälle edenneessä vaiheessa (Kokkola 2022). Tässä tutkielmassa tarkasteltavilla mahasyöpäpotilailla oirekuvaan kuuluu muun muassa tahatonta painon laskua (Maconi ym. 2008), joka viittaa siihen, että syövän käynnistämät prosessit ovat muuttaneet lihassolujen aineenvaihdunta- ja uusiutumisprosesseja niin, että lihasten sisältämiä proteiineja hajotetaan enemmän, kuin uusia proteiineja tuotetaan (Eley & Tisdale 2007). Tämän vuoksi mahasyöpäpotilaat menettävät painoa pääosin lihasmassastaan (Sandri 2013).

Mahasyöpäpotilailla kehonkoostumuksessa tapahtuvat muutokset johtuvat syövän käynnistämistä solubiologisista prosesseista ja syövän hoitomenetelmistä, kuten leikkaushoidosta sekä mahdollisista liitännäishoidoista, jotka osaltaan voimistavat muun muassa lihaskadon etenemistä (Järvinen 2022; Rinninella ym. 2021). Lisäksi ikääntyneillä mahasyöpäpotilailla edellä mainittuihin prosesseihin limittyvät luonnolliset

ikäntymismuutokset sekä mahdollisista muista pitkäaikaissairauksista aiheutuvat kehonkoostumuksen muutokset (Kalyani ym. 2014; Willams ym. 2021). Suurella osalla mahasyöpäpotilaista ilmenee sairauden myötä myös sarkopenia, johon liittyy lihasmassan vähenemisen ohessa lihasvoiman heikentyminen (Anjanappa ym. 2020; Cruz-Jentoft ym. 2019). Sarkopeniaa esiintyy myös ylipainoisilla ja lihavilla potilailla (Silveria ym. 2021), joilla lihasmassan vähenemismuutokset voivat edetä huomaamatta vakava-asteisiksi runsaan rasvakudoksen alla. Pitkälle edenneissä syöpätapauksissa lihaskadon prosessit muuttuvat tyypillisesti alipainoisilla ja normaalipainoisilla potilailla etenevää lihaskatoa aiheuttavaksi kakeksiaksi (Fearon ym. 2011). Mahasyöpäpotilailla kehonkoostumuksessa ja lihasmassassa tapahtuvat muutokset ovat yksilöllisiä etenemistahdiltaan ja vakavuusasteeltaan.

Mahasyöpäpotilaiden kehonkoostumusta on aiemmin tarkasteltu osana tutkimuksia, joissa on selvitetty esimerkiksi mahasyöpäleikkauksen tai syövän levinneisyysasteen yhteyttä syöpäleikkauksen jälkeisiin komplikaatioihin (den Boer ym. 2020; Matsui ym. 2021; Uchida ym. 2021; Wang ym. 2016; Zhou ym. 2017), sairaudesta vapaan ajanjakson pituuteen (Park ym. 2018; Zhuang ym. 2016) tai syövästä selviytymiseen (Dong ym. 2021; Hayashi ym. 2016; Park ym. 2018). Suurin osa näistä tutkimuksista on keskittynyt mahasyöpäpotilaisiin, joiden kohdalla on tavoiteltu kuratiivista, eli mahasyövästä paranemiseen, tähtäävää hoitolinjaa. Aikaisemman tutkimusnäytön mukaan etenkin niillä mahasyöpäpotilailla, joilla on tunnistettavissa sarkopenia jo ennen mahasyöpäleikkausta, on lähtökohtaisesti suuremmat riskit leikkauksen jälkeisiin komplikaatioihin (Zhuang ym. 2016), pidentyneisiin sairaalahoitojaksoihin (Wang ym. 2016) ja heikompaan syövästä selviytymiseen (Hayashi ym. 2016; Sierzega ym. 2019; Zhuang ym. 2016). Mahasyöpäpotilaiden kohdalla myös rasvamassan vähentymisen on todettu olevan yhteydessä korkeampaan komplikaatioon ja heikompaan syövästä selviytymiseen (Zhang ym. 2021). Lisäksi luurankolihasmassan vähentymisellä ja alhaisella lihastiheydellä on yhteys heikompaan solunsalpaajahoitojen sietokykyyn, yleiseen toimintakyvyn laskuun ja heikentyneeseen elämänlaatuun (Ryan ym. 2019; Wang ym. 2022). Nämä muutokset ovat merkittävä riski syöpäpotilaiden itsenäiselle selviytymiselle (Janssen ym. 2002).

Mahasyöpäpotilaiden hoitoprosessiin ja leikkauksen jälkeisiin kontrollikäynteihin sisältyvät säännölliset tietokonetomografiatutkimukset (computed tomography, CT), jotka mahdollistavat

kehonkoostumuksessa tapahtuvien määrällisten ja laadullisten muutosten tarkan ja vertailukelpoisen määrittämisen (Mourtzakis ym. 2008). Lihaskatoa tarkastelevissa tutkimuksissa on hyödynnetty laajalti indeksiä (skeletal muscle mass index, SMI), jossa potilaan CT-kuvissa havaittavan lihasmassan pinta-ala on suhteutettu potilaan pituuden neliöön (mm. Janssen ym. 2002; Kim ym. 2016; Nishigori 2018). SMI:tä on hyödynnetty muun muassa sarkopeniatutkimuksissa, joissa lihaskatoon viittaava oireyhtymä pystytään määrittämään tutkimusaineistosta jälkikäteen tiettyjen sukupuolivalikoitujen kynnsarvojen avulla (Nishigori 2018).

Tässä tutkielmassa selvitetään millaisia määrällisiä ja laadullisia muutoksia mahasyöpäpotilaiden vartalon alueen lihas- ja rasvamassa tapahtuu mahasyöpädiagnosoinnin ja vuoden seurantakontrollin välillä. Kyseessä on potilasrekisteritutkimus, jonka aineisto koostuu Keski-Suomen sairaanhoitopiirissä leikattujen mahasyöpäpotilaiden taustatiedoista sekä heidän hoitoprosessinsa aikana otetuista tietokonetomografiakuvista. Tässä tutkielmassa määrällisillä muutoksilla tarkoitetaan lihasmassan ja rasvamuuttujien poikkipinta-aloissa tapahtuvia kasvuun tai vähenemiseen viittaavia muutoksia. Laadullisilla muutoksilla puolestaan viitataan lihastiheydessä havaittaviin muutoksiin.

Lisäksi tutkielman alaryhmäanalyyseissä haluttiin selvittää, poikkeako tutkimusaineistoon sisältyneiden, leikkaukseen valmistelevia, neoadjuvanttihoitoja saaneiden potilaiden (n=7) kehonkoostumus muista tutkittavista. Leikkaukseen valmistelevien neoadjuvanttihoitojen saamisen kriteerinä oli riittävän hyvä yleisterveydentila, jotta potilaan elimistö sietää hoitomenetelmän kuormittavuuden. Alaryhmäanalyyysiin sisältyvien potilaiden määrä ei ollut tutkielman alkuvaiheessa tiedossa, mutta oletuksena oli, että neoadjuvanttihoitoja saaneiden kehonkoostumuksen muutokset voisivat poiketa muusta tutkittavien joukosta. Alaryhmäanalyyseissä neoadjuvanttihoitoja saaneiden ryhmää verrattiin muihin tutkimusaineiston potilaisiin ja tarkasteltiin seuranta-aikana tapahtuvia muutoksia lihasmassan poikkipinta-alassa, lihastiheydessä, kokonaisrasvamassan, ihonalaisen rasvamassan sekä sisäelinrasvamassan poikkipinta-aloissa.



## 2 MAHASYÖVÄT JA NIIHIN LIITTYVÄT ERITYISPIIRTEET

Mahasyövät ovat uusien tautitapausten perusteella kansainvälisissä tilastoissa viidenneksi yleisin syöpäryhmä (WHO 2020a), mutta kansallisella tasolla ne kuuluvat harvinaisten syöpien ryhmään (Leinonen 2016), sillä vuositasolla uusia tapauksia ilmenee vain noin 620 (Pitkäniemi ym. 2022). Suomen syöpärekisterin mukaan (Pitkäniemi ym. 2022) mahasyövät ovat yli 70-vuotiailla miehillä kymmenenneksi yleisin syöpäryhmä ja ikääntyneillä naisilla vielä tätäkin harvinaisempi. Mahasyöpiin sairastuvien potilaiden paranemisennuste on suhteellisen heikko, mitä kuvaa viisivuotisenennuste, jonka saavuttaa vain alle 30 % mahasyöpäpotilaista (Ristamäki ym. 2010). Tekesin tutkimusryhmä (2019) havaitsi omassa aineistossaan, ettei nuorempien ja ikääntyneempien mahasyöpäpotilaiden välillä ilmennyt eroavaisuuksia kokonaiselossaoloajassa. Sen sijaan eräässä toisessa tutkimuksessa (Yang ym. 2011), jossa tarkasteltiin potilaita, joilla syöpä on levinnyt etäpesäkkein laajemmin elimistöön, havaittiin, että ikääntyneillä ihmisillä on lyhyempi kokonaiselossaoloaika nuorempiin ikäryhmiin verrattuna.

Mahasyöpien ilmaantuvuus vaihtelee hyvin paljon eri maiden välillä. Ilmaantuvuus on suurinta Keski- ja Itä-Aasiassa, kuten Mongoliassa [32.5] (WHO 2020b) ja Japanissa [31.6] (WHO 2020c). Pohjoismaissa sen sijaan mahasyövän ilmaantuvuusluvut ovat 4.1–5.9 välillä (WHO 2020d). Eri maiden välistä huomattavaa insidenssin vaihtelua selittävät osittain perinnöllisyystekijät, mutta ennen kaikkea hygieniaolot; suurten insidenssiarvojen maissa hygienia- ja elintapataso on usein heikompi ja siihen liittyen mahasyöväälle altistavaa helikobakteeria esiintyy väestössä enemmän (Balakrishnan ym. 2017). Mahasyövät ovat lähes puolet yleisempiä miehillä kuin naisilla (Raufman & Goldberg; 2008 WHO 2020d). Sukupuolten välillä ilmenevää eroavaisuutta selittää osaltaan se, että miehet altistuvat elintapavalintojensa vuoksi enemmän mahasyövän riskitekijöille. Elintapaerojen lisäksi syitä on haettu naisten osalta estrogeenihormonin mahdollisesta suojavaikutuksesta (Camargo ym. 2012; Nie ym. 2018).

Mahasyövästä puhutaan arkikielessä yhtenä syöpätyypinä, vaikka histologisiin kudostenäytteisiin perustuvan lääketieteellisen jaottelun mukaan mahasyöpiin lukeutuu neljä erilaista esiintymismuotoa ja lisäksi niin kutsuttu sekamuotoinen mahasyöpätyyppi (Hu, ym. 2012). Mahasyövän eri kudostyypit esiintyvät mahalaukun alueella, joka anatomisesti alkaa ruokatorven alusulkijan kohdalta ja päättyy mahalaukun ja pohjukaissuolen mahaporttiin

(Raufman & Goldberg, 2008). Mahasyöpätyypit voidaan jaotella vielä tarkemmin anatomisen sijaintinsa ja etiologisen taustansa mukaan kahteen ryhmään: mahalaukun ja ruokatorven yhtymäkohdassa esiintyviin kasvaimiin ja mahan runko-osan kasvaimiin (Kokkola & Salminen, 2018). Tässä tutkielmassa mahasyöpiä tarkastellaan yleisemmällä tasolla, kattaen alleen edellä kuvatut esiintymismuodot. Mahasyöivistä noin 5–10 % on taustaltaan suvuissa ja perheissä esiintyviä ja vain 1–3 % on vallitsevasti periytyviä muotoja (Carneiro ym. 2010).

## **2.1 Mahasyöville altistavat tekijät ja syövän kehittyminen**

Syöpäsairaudet kehittyvät tyypillisesti valmiissa somaattisissa soluissa, eli muissa kuin ihmisen sukupuolisoluissa tai niiden kantasoluissa (Tieteen termipankki 2022). Somaattisiin soluihin kohdistuu pitkällä aikavälillä kuormitustekijöitä, kuten altistumista karsinogeneille eli syöpää aiheuttaville ympäristötekijöille, kuormittaville elintavoille ja syöville altistaville viruksille (Tobias & Hochhauser 2015, 25–31). Mahasyöville altistavat tekijät ovat karkeasti jaoteltuna elintavoista tai tietystä sairaudesta johtuvia. Osa altistavista tekijöistä liittyy ravitsemustottumuksiin, kuten esimerkiksi runsaaseen suolan käyttöön (Ge ym. 2012), punaisen lihan ja prosessoitujen lihatuotteiden käyttöön (Zhu ym. 2013) sekä vähäiseen kasvisten ja hedelmien saantiin (Balakrishnan ym. 2017). Osa puolestaan liittyy muihin elintapoihin, kuten ylipainon kertymiseen (Karczewski ym. 2019; Yang ym. 2009), tupakointiin sekä alkoholin käyttöön (Tobias & Hochhauser 2015, 281).

Mahasyöville altistavat myös tietyt sairaudet, kuten helikobakteeri-infektio ja sen aiheuttama gastriitti, eli pitkäaikainen mahan limakalvon tulehdus, joka on merkittävin yksittäinen riskitekijä mahasyövän kehittymiselle (Chmiela ym. 2017). Myös pitkittyneen refluksitaudin aiheuttama Barrettin ruokatorvi lisää riskiä sairastua mahalaukun ja ruokatorven yhtymäkohdan syöpään (Voutilainen 2010). Näiden lisäksi aiemmin sairastetut muut syövät sekä aiempi mahalaukun osittainen poisto ovat mahasyöville altistavia tekijöitä (Tobias & Hochhauser 2015, 280). Myös perinnöllisesti esiintyvän mahasyöpätyypin katsotaan lukeutuvan mahasyövän riskitekijöihin (Kokkola & Salminen, 2018).

Arvioiden mukaan noin 95 %:lla mahasyöpäpotilaista syöpäkasvaimen viittaavat solumuutokset tapahtuvat mahalaukun pintakerroksen rauhasepiteelistä, joista ne jatkavat kasvuaan mahalaukun sisäpinnalla, ulottuen usein myös mahalaukun seinämien ulkopuolelle (Kokkola & Salminen, 2018; Marqués ym. 2016). Esimerkiksi krooninen mahalaukun

limakalvotulehdus voi aiheuttaa epiteelikerrokseen kudosuutoksia, joita voidaan pitää mahasyöpien esiasteena (Karttunen 2009). Kudosuutokset eivät itsessään ole vielä kasvaimia, mutta niissä voi tapahtua kasvu- ja erilaistumishäiriöitä, jotka puolestaan voivat ajan myötä muuttua leviäväksi karsinoomaksi. Mahasyöpäkasvaimen määritelmänä pidetään sitä, kun edellä kuvatut kudosuutokset läpäisevät tyvikalvon ja ulottavat kasvunsa epiteelikudoksen alla olevaan limakalvokerrokseen (Karttunen 2009). Mahasyövästä esiintyy myös harvinaisempaa endokriinistä muotoa, jossa kasvain kehittyy hormoneja tuottavista soluista (Lawrence ym. 2011).

Mahasyöville on tyypillistä, että niiden yhteydessä kasvainkudos leviää myös mahalaukun ulkopuolisiin lähikudoksiin ja lähellä oleviin elimiin, kuten maksaan ja haimaan (Tobias & Hochhauser 2015, 283). Lisäksi pahanlaatuinen kasvain voi leviää imusolmukkeisiin sekä muualle elimistöön etäpesäkkeiden avulla (Kokkola & Salminen, 2018).

## **2.2 Mahasyövän oireet ja diagnosointi**

Mahasyöpä kehittyy yleensä pitkällä aikavälillä ja se oireilee vasta pitkälle edenneessä vaiheessa, jolloin keskeisiä oireita ovat voimakas painon lasku (Tobias & Hochhauser 2015), pahoinvointi sekä epämääräiset kivut ylävatsalla (Maconi ym. 2008). Diagnoosin määrittämisessä potilaalle tehdään mahalaukun tähystystutkimus, jonka yhteydessä otetaan kudospäytteitä mahalaukun pinnan solumuutoksista (Nieminen 2021). Tähystystutkimuksen ohessa voidaan tehdä myös endoskooppinen ultraäänitutkimus (Nieminen 2021). Varsinainen syöpäkasvaimen tyyppi pystytään määrittämään solunäytteistä histologisella tutkimuksella (Kokkola & Salminen, 2018). Diagnoosin määrittämiseksi sekä mahasyövän levinneisyyden kartoittamiseksi potilaille tehdään tietokonetomografiatutkimus (Smyth ym. 2016) ja tarvittaessa lisäksi positroniemissiotomografia- eli PET-kuvaus (Wu & Zhu 2014).

Syöpäkasvaimen kokoa ja levinneisyyttä kartoitetaan kudospäytteiden avulla, joiden yhteenvedona potilaalle määritetään syöpäkasvaimen Tumor Node Metastasis (TNM) -luokka. (Amin ym. 2017). TNM-luokitus kuvaa kasvaimen kokoa ja sen ulottuvuutta mahalaukun kudokerrokseen, viereisiin kudoksiin sekä levinneisyyttä imusolmukkeisiin. Luokituksessa määritetään myös se, onko kasvain lähettänyt etäpesäkkeitä muualle elimistöön (Amin ym. 2017). Syövän levinneisyysaste voi olla 0–IV tasoinen, missä nolla kuvaa sitä, ettei havaittavissa ole syöpäkasvaimen, alueellisiin imusolmukemuutoksiin tai etäpesäkkeisiin

viittaavia muutoksia, kun taas kolmannen ja neljännen tason kasvaimet ovat pitkälle edenneitä ja etäpesäkkein laajalle levinneitä (Brierley ym. 2017). Syöpäkasvaimen koko ja sen levinneisyysaste vaikuttavat hoitolinjaukseen, jossa huomioidaan lisäksi potilaan yleistila sekä rajoittavina tekijöinä korkea ikä ja muut mahdolliset sairaudet (Kokkola & Salminen, 2018).

### **2.3 Mahasyövän hoito ja seuranta**

Mahasyövän hoitolinjaukset jakautuvat kahteen pääluokkaan: parantavaan, eli kuratiiviseen linjaan ja jarruttavaan, eli taudin etenemistä hidastavaan hoitolinjaan (Palliativinen hoito ja saattohoito, 2019). Paranemiseen tähtäävän hoitolinjan keskeisenä menetelmänä on syöpäkasvaimen kirurginen poisto, minkä yhteydessä myös mahalaukku joudutaan tyypillisesti poistamaan osittain tai kokonaan ja tämän lisäksi tekemään imusolmukealueiden laaja poisto (Kelsen ym. 2008, 287; Smyth ym. 2016.). Mahalaukun poistoleikkausta kutsutaan gastrektomiaksi (Smyth ym. 2016).

Mahasyöpää sairastaville leikkaushoito on raskas toimenpide, joka heikentää potilaan fyysistä toimintakykyä (O'Neill ym. 2018). Tämän vuoksi parantumiseen tähtäävässä hoitolinjassa aloitetaan syövän liitännäishoidot mahdollisuuksien mukaan jo ennen leikkausta (Kelsen ym. 2008, 304). Mahasyöpäpotilaat voivat saada leikkaukseen valmistelevana liitännäishoitona neoadjuvantti kemoterapiaa (Helminen 2.6.2022). Neoadjuvanttihoitojen tavoitteena on pienentää syöpäkasvaimen kokoa (Helminen 23.7.2019), rajoittaa syöpäsolujen etäpesäkkeiden kehittymistä ja edistää potilaan selviytymisennustetta (Aoyama 2020).

Leikkaukseen valmistelevien neoadjuvanttihoitojen aloittaminen vaatii potilaalta riittävän hyvää yleistilaa fyysisen toimintakyvyn, sisäelintoimintojen sekä muiden mahdollisten sairauksien osalta (Joensuu 2013). Yleistilan määrittämisessä käytetään kuusiportaista WHO:n suorituskykyluokitusta, missä 0–2 tason potilaat soveltuvat fyysisen kuntonsa puolesta hoitojen aloittamiseen (Joensuu 2013). Neoadjuvanttihoidon ja ennen leikkausta otettujen kontrolli CT-kuvien avulla saadaan tietoa siitä, miten kasvain reagoi syöpähoitoihin (Tobias & Hochhauser 2015, 287). European Society for Medical Oncology (ESMO) on laatinut tutkimusnäyttöön perustuvat suositukset mahasyöpäkirurgiasta, jossa preoperatiivisia neoadjuvanttihoitoja suositellaan niissä tapauksissa, missä se on mahdollista (Smyth ym. 2016). Myös kansallisen tason mahasyöpäkirurgiassa toimitaan kyseisen suosituksen mukaan (Helminen 23.7.2019).

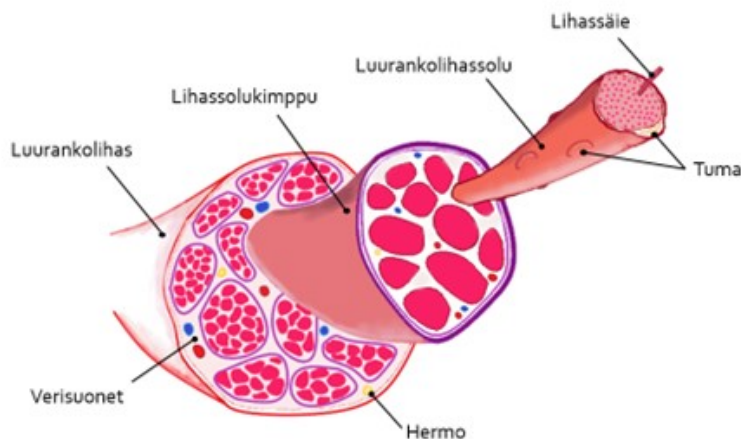
Gastrektomialeikkauksen jälkeen potilailla, joiden yleistila sen salli, aloitetaan liitännäishoidot, joiden tarkoituksena on hävittää mahdolliset elimistöön jääneet syöpäsolut (Joensuu 2013). Liitännäishoidot ovat tärkeitä, sillä ilman niitä mahasyövän uusiutumiseriski on 60–90 % (Orditura 2014). Leikkauksen jälkeen annettava liitännäishoitomuoto on perioperatiivinen kemoterapia (Helminen 2.6.2022). Korkean uusiutumiseriskin vuoksi mahasyöpää sairastaneiden tilaa seurataan säännöllisesti, jotta uudet kasvaimet löydetään mahdollisimman varhaisessa vaiheessa (Smyth ym. 2016). Suomessa suosituksena ovat puolivuositteiset seurantakäynnit, joita jatketaan mahdollisuuksien mukaan aina viidenteen leikkauksen jälkeiseen vuoteen saakka (Helminen 23.7.2019).

### 3 LUURANKOLIIHAKSET

Luurankoliihakset ovat ihmiskehon suurin kudosityhmä, joka muodostaa noin 40 % kehon kokonaispainosta (Frontera & Ochala, 2015). Luurankoli hasten keskeisenä tehtävänä on tahdonalaisten liikkeiden aikaansaaminen, voiman tuottaminen ja osallistuminen kehon lämmönsäätelyyn (González-Alonso 2012). Luurankoli hakset antavat tukea kehon rakenteille ja ne suojaavat muun muassa sisäelimiä. Luurankoli hasten keskeisenä ominaisuutena on niiden mukautuvaisuus (Aversa ym. 2019; Khodabukus 2021; Sakuma & Yamaguchi 2013), mikä korostuu sekä ikääntymismuutosten että mahasyöpien yhteydessä.

#### 3.1 Luurankoli hasten rakenne ja toiminta

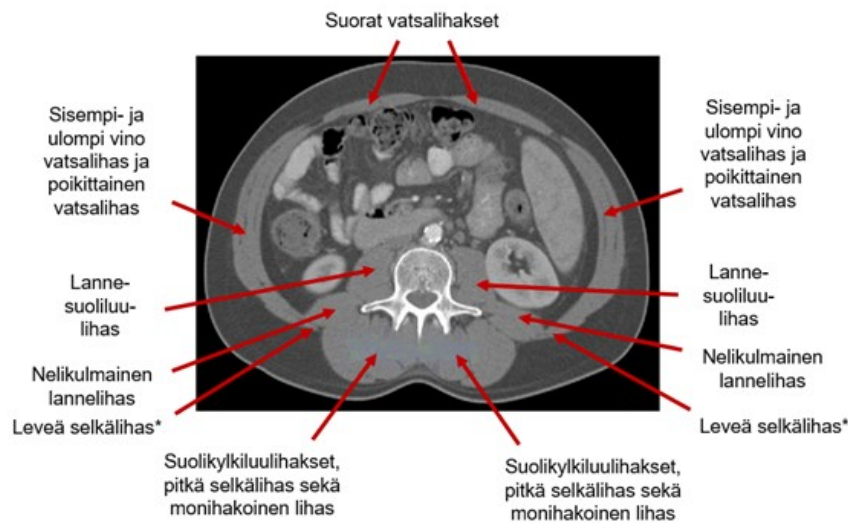
Luurankoli hakset rakentuvat sukkulamaisista monitumaisista lihassoluista, eli lihassyistä, (Roman & Gomes 2018), jotka ovat järjestäytyneet lihassolukimpuiksi. Lihassolukimput yhdistyvät toisiinsa sidekudoskalvojen avulla, joista muodostuu luurankoli hasten hierarkkinen rakenne (Marieb 2015, 207) (kuva 1). Luurankoli hasten sisällä, säiekimppujen välissä, kulkevat muun muassa verisuonet, lihasta hermottavat liikehermosolut sekä lihaksen energiatuotannossa hyödynnettävät glykogeeni jyvät ja rasvapisarat (Kauranen 2014, 65).



KUVA 1. Luurankoli hasten hierarkkinen rakenne (mukai l l Aversa ym. 2019).

Luurankoli hakset kiinnittyvät tyypillisesti lihaksen päistä jänteen avulla luuhun, mutta joissain tapauksissa myös toisen lihaksen sidekudokseen (NIH 2021). Kuvassa 2 on

havainnollistettu CT-kuvanäkymää kolmannen lannerankanikaman tasolta, johon on nimetty symmetrisesti ryhmittyneet keskivartalon alueen lihakset.



KUVA 2. CT-kuvassa L3-tasolla havaittavat luurankolihakset (mukaiillen TomoVision 2017).

\*Leveä selkälihas ei ole kaikilla potilailla havaittavissa L3-tason kuvassa (Martin ym. 2022).

Luurankoliuksia voidaan kuvailla ja luokitella useilla eri tavoilla, kuten esimerkiksi histologisten kudospäytöiden, biokemiallisten ominaisuuksien tai fysiologisten piirteiden perusteella (Scott ym. 2001). Yleisimmin käytetty jaottelutapa perustuu histologisiin kudospäytöisiin, jossa luurankolihasolut jaotellaan myosiiniproteiinien geneettisen erilaistumisen perusteella hitaisiin I-tyyppin lihassoluihin ja nopeisiin II-tyyppin lihassoluihin sekä näiden tunnetuimpiin välimuotoihin (IIA, IIB ja IIX) sen mukaan, miten nopeasti ne aktivoituvat supistuessaan (Scott ym. 2001; Schiaffino 2018). Yksittäisissä lihaksissa eri lihastyypin suhteelliset osuudet vaihtelevat sen mukaan, minkälaisiin lihastyön muotoihin voimaa tuotetaan ja millaisia energiantuotantomuotoja lihassolut pyrkivät ensisijaisesti supistuessaan hyödyntämään (Talbot & Maves 2016). Luurankolihasen mukautuvuus perustuu osin lihassolutyyppien kykyyn muuntautua alkuperäisiltä ominaisuuksiltaan toisen lihassolutyyppin kaltaisiksi (Qaisar ym. 2016; Talbot & Maves 2016).

Luurankolihasissa tapahtuu jatkuvaa proteiinien muokkausta; uusia proteiineja rakentuu lihaskudoksen uusiutumisen sekä kudospäytöiden korjaamisen yhteydessä, mutta samanaikaisesti normaaliolosuhteissa tapahtuu proteiinien hajottamista (Mukund & Subramaniam 2019). Näitä prosesseja ohjaavat herkäät ja monimutkaiset solusignaalintireitit,

joissa solujen väliseen sekä lihassolujen sisäiseen viestintään vaikuttavat muun muassa hormonit (Kraemer ym. 2020), solujen itse tuottamat kasvutekijät ja säätelyproteiinit, eli sytokiinit (Silvennoinen & Hurme 2003). Lihaskudoksen ylläpidon ja korjausmekanismien kannalta solusignaaloinnin keskeisin aktivaattori on insuliinin kaltainen kasvutekijä IGF-I, joka avaa Fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K) -signalointireitin (Mukund & Subramaniam 2019), mikä vaikuttaa proteiinisynteesiä säätelevään ja kontrolloivaan mTOR -signalointireittiin (Mukund & Subramaniam 2019; Wang & Proud 2006). Lihaskadon prosesseihin liittyvät lihaskudosvauriot, jotka aktivoivat elimistön immuunipuolustusta. Tämän seurauksena vapautuu proinflammatorisia sytokiineja, kuten tuumorinekroositekijä alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), TNF:n kaltaista heikkoa apoptoosi induktoria (TWEAK) ja interleukiini 6:tta (IL-6), jotka nostavat paikallisesti sekä systeemisesti elimistön matala-asteista tulehdustilaa, mikä puolestaan voi pahentaa lihaskatoa (Zhou ym. 2016). Lihaskadon prosessit tapahtuvat pääasiassa ubikitiini-proteasomi-signalointireitin (Lecker, ym. 1999) sekä autofagiaan perustuva proteiinien hajotusreitin kautta (Anwar 2019; Schiaffino ym. 2013).

Lihasmassan ylläpidon kannalta keskeistä on tasapainon säilyminen proteiinisynteesin ja lihaskadonprosessien välillä (Sandri 2013). Luurankolihasmassan vähenemistä tapahtuu, kun proteiinien hajotusprosessit yleistyvät, ja kun lihaskadon prosessit muuttuvat dominoiviksi lihasten kasvu- ja uusiutumisprosesseihin nähden (Eley & Tisdale 2007; Rasmussen & Volpi; 2012, 30; Schiaffino ym. 2013). Tasapainotila voi häiriintyä esimerkiksi fyysisen aktiivisuuden vähenemisen (Mirzoev 2020), tiettyjen sairauksien ilmaantumisen, vajaaravitsemuksen ja ikääntymisen vuoksi (McGlory ym. 2019). Tällaisissa tilanteissa luurankolihasilla on merkittävä tehtävä eri elinjärjestelmien välisenä energiatuotannon ja proteiiniaineenvaihdunnan aktiivisina säätelijöinä, sillä ne toimivat glukoosi- ja aminohappovarastona, joista tarvittaessa vapautetaan energiaa ja proteiinien rakennusaineita muiden elinjärjestelmien käyttöön (Argilés ym. 2016).

Luurankolihasen toiminta, eli lihasten supistuminen ja rentoutuminen, perustuvat lihasten pienimpien toiminnallisten yksiköiden, eli sarkomeerien toimintaan (Mukund & Subramaniam 2019). Lihassolun sisäiset lihassäikeet koostuvat sarkomeerirakenteista, joissa vuorottelevat aktiini- ja myosiinifilamentit (Cooper 2000). Luurankolihasen supistumisen saa aikaan tapahtumaketju, joka käynnistyy aivojen motoriselta aivokuorelta lähtevästä supistumisimpulssista, joka välittyy liikehermosolua ja sen haaraamaa pitkin hermolihasliitoksen kautta lihassoluun (Kauranen 2014, 164). Supistumiskäsky leviää



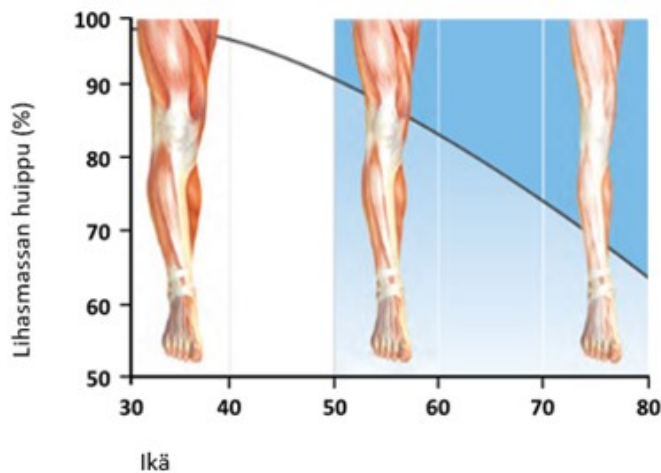
lihassolun verkkomaisella solukalvolla ja lihassolun sisäisten T-putkirakenteiden avulla lihassäikeisiin (Kauranen 2014, 159). Lihaksen sisäisestä solulimakalvostosta vapautuu tämän myötä sarkomeerirakenteeseen kalsiumioneja, jotka kiinnittyvät säätelyproteiineihin (Khodabukus 2021). Näin aktiini filamenttien aktiiviset kohdat vapautuvat reagoimaan myosiinin kanssa, jolloin aktiini- ja myosiinifilamentit liukuvat toistensa lomaan, aikaansaaden lihassäikeen lyhentymisen (Marieb 2015, 207). Lihassäikeiden samanaikainen lyhentymisen näyttäytyy lihassolujen supistumisena, mikä tapahtuu samanaikaisesti kaikissa niissä lihassoluissa, joita prosessin alussa kuvattu liikehermosolu hermottaa (Marieb 2015, 216). Lihassolu säilyttää supistumistilansa, tuottaen samalla voimaa, kunnes kalsiumionien määrä solulimassa laskee tietyn kynnsarvon alle, jolloin filamentit palautuvat lähtötilanteeseen ja lihassolu rentoutuu (Kauranen 2014, 166).

### **3.2 Ikääntymismuutokset luurankolihasissa**

Ikääntymisen myötä kehon fysiologiset toiminnot muuttuvat ja eri kudosten, kuten lihas-, rasva- ja luukudoksen suhteelliset osuudet ja niiden laadulliset ominaisuudet muuttuvat (JafariNasabian ym. 2017), ja kehon koostumus muuttuu (Santanasto ym. 2017). Esimerkiksi lihaskudoksen sisään kertyy täyteaineeksi rasva- ja sidekudosta, mikä vähentää rasvattoman lihassmassan osuutta sekä alentaa luurankolihasien tiheyttä (Goodpaster ym. 2006; Janssen ym. 2000; Newman ym. 2003). Lihaskudokseen kertyvän rasvan määrä lisääntyy entisestään myöhäiskeski-ikäen jälkeen (Akazawa ym. 2021). Ikääntyessä lihassolujen määrä vähenee ja jäljelle jäävien poikkipinta-alat pienentyvät (Aversa ym. 2019; Narici & Maffulli 2010). Nämä muutokset kohdistuvat etenkin nopeisiin lihassoluihin (Murgia ym. 2017). Myös luurankolihasien toiminnalliset ominaisuudet, kuten voimantuotto sekä lihasten koordinaatio heikentyvät, mihin vaikuttavat muun muassa hermoston (Evangelos 2011; Tieland ym. 2018) ja aineenvaihdunnan ikääntymismuutokset (Saedi ym. 2022).

Lihasten luonnolliset ikääntymismuutokset tapahtuvat pitkällä aikajänteellä: asteittainen lihassmassan väheneminen alkaa jo noin 30 ikävuoden jälkeen (Janssen ym. 2000). Keski-ikäen myötä vähentymistä tapahtuu noin prosentin vuodessa (Goodpaster ym. 2006; Tieland ym. 2018; Wilkinson ym. 2018) ja lihassmassan väheneminen kiihtyy 60 ikävuoden jälkeen (Colloca ym. 2019). Arviot siitä, kuinka paljon 80-vuotias on keskimäärin menettänyt lihassmassaansa omaan nuoruuden lihassmassan tilaan verrattuna, vaihtelevat 20–40 % välillä (Carmeli ym. 2002; Walrand ym. 2012, 59). Tätä muutosta on havainnollistettu kuvassa 3.

Lihasmassan ylläpidon kannalta yksilöiden väliset erot voivat olla kuitenkin suuria. Tätä selittää monien taustatekijöiden yhteisvaikutus, kuten geneettiset eroavaisuudet (Khanal ym. 2020), ympäristöön ja elintapoihin liittyvät tekijät, mukaan lukien fyysisen aktiivisuuden määrän (Booth ym. 2011), ravitsemukselliset tekijät (Robinson ym. 2012) sekä mahdolliset akuutit sairaudet ja pitkäaikaissairaudet, joihin liittyy kroonista tulehduksellisuutta sekä neurologisia vaurioita (Powers ym. 2016).



KUVA 3. Lihasmassan heikentyminen kiihtyy keski-ian jälkeen (mukaihen Colloca ym. 2019).

Ikääntymiseen liittyvien lihaskadon prosessien taustalla vaikuttavat useat solubiologiset tekijät ja niiden väliset toimintamekanismit. Esimerkiksi lihassolujen korjaamiseen ja uusiutumiseen vaikuttavien satelliittisolujen määrä vähenee ja jäljelle jäävien satelliittisolujen toiminta heikkenee (Sousa-Victor & Muñoz-Cánoves 2016). Ikääntyminen heijastuu myös lihassolujen aineenvaihdunnallisiin tekijöihin, joiden myötä muun muassa oksidatiivinen stressi yleistyy, tulehdustekijöiden määrät nousevat ja insuliiniresistenssin riski kohoaa (Shou ym. 2020). Näiden myötä tasapaino proteiinisynteesin ja proteiinien hajoamisen välillä voi järkkäytyä. Samaa epätasapainoa havaitaan myös lihassolujen uusiutumisen sekä ohjelmoitujen solukuolemien välillä (Combaret ym. 2009).

Luurankoli hasten rinnakkaisissa elinjärjestelmissä tapahtuu lihassolujen toimintaan vaikuttavia ikääntymismuutoksia (Aversa ym. 2019). Sydän- ja verenkiertoelimistön ikääntymismuutokset heikentävät muun muassa luurankoli hasten sisällä olevien mikroverisuonien toimintaa, rajoittaa veren kuljettamien ravintoaineiden, hapen,

aminohappojen sekä hormonien kulkeutumista lihassolujen käyttöön (Landers-Ramos & Prior 2018). Liikehermosolujen määrä vähentyy, jolloin motoristen yksiköiden koot pienenevät, hermolihasliitoksissa tapahtuu uudelleen järjestymistä ja näiden seurauksena lihassolujen koordinoitua supistumiskäskyä heikentyvät (Hepple & Rice 2016; Larsson ym. 2019). Lisäksi ikääntymiseen liittyvät hormonitoiminnan muutokset heijastuvat lihasten määrällisiin, laadullisiin ja näiden myötä myös toiminnallisiin ominaisuuksiin. Etenkin naisilla menopaussin myötä tapahtuva estrogeenituotannon väheneminen heikentää lihaskudoksen laadullisia ominaisuuksia ja lihasmassan määrää (Collins ym. 2019; Sipilä ym. 2013). Myös ikääntyvillä miehillä testosteronitasot laskevat, mikä osaltaan vähentää heillä lihasmassan ja -toimintojen ylläpitoa (Saad ym. 2017).

Ikääntymiseen liittyvässä lihasmassan poikkipinta-alan pienenemisessä ja lihastiheyden alenemisessä on havaittavissa sukupuolittaisia eroavaisuuksia (Goodpaster ym. 2006). Esimerkiksi Graffyn tutkimusryhmä (2019) vertaili potilasrekisteriaineistossaan 1171 potilaan L3-tason CT-kuvissa havaittavia lihastenpoikkipinta-aloja sekä lihastiheyttä. Tutkimusryhmän muodostettiin niin, että nuorimmat olivat alle 40-vuotiaita ja tätä vanhemmat jaoteltiin täysien vuosikymmenten mukaisesti, vanhimpien ryhmän ollessa yli 90 vuotta täyttäneitä. Analyysissään he havaitsivat, että ikäryhmittäin tarkasteltuna lihasten poikkipinta-alat pienenevät aina sen mukaan, mitä iäkkäämmästä ryhmästä oli kyse. 90 vuotta täyttäneillä miehillä lihasten poikkipinta-ala oli keskiarvoltaan 62,9 cm<sup>2</sup>, eli 32,2 % pienempi, kuin alle 40-vuotiailla miehillä. Naisten vastaavia ikäryhmiä vertailtaessa lihasmassan poikkipinta-alojen pieneneminen oli maltillisempaa (21,4 %). Aiemman tutkimusnäytön perusteella miehet menettävät ikääntymisen myötä naisiin verrattuna enemmän sekä absoluuttista että suhteellista lihasmassaansa (Janssen ym. 2000; Sieber 2012,155; Visser 2012, 4).

Lihastiheyden osalta Graffyn ja kumppaneiden tutkimusaineistossa (2019) ikäryhmittäinen tarkastelu osoitti myös, että naisilla lihastiheys aleni aiemmin kuin miehillä: tilastollisesti merkitsevästi muutos havaittiin naisilla 50- ja 70-vuotiaiden ikäryhmiä vertailtaessa (-30,6 % vs. -18,0 %,  $p < 0.001$ ), kun taas miehillä tilastollisesti erittäin merkitsevä aleneminen havaittiin 70- ja 90-vuotiaiden ikäryhmiä vertailtaessa (-22.4 % vs. -7.5 %). Tämä on linjassa aiemman tutkimusnäytön kanssa, jossa on osoitettu naisten luurankolihasliheiden olevan ikäryhmittäisessä vertailussa miehiä alhaisempaa (Goodpaster ym. 2000; Lafortuna ym. 2013).

Ikääntyvillä ihmisillä luurankolihasien heikkeneminen voi liittyä sekä akuuteissa tilanteissa että pidemmällä aikajänteellä kehittyvissä lihaskadon prosesseissa lihaskatosairauksiin tai -oireyhtymiin, kuten gerasteniaan, sarkopeniaan tai kakeksiaan. Näistä gerastenian oireyhtymä tarkoittaa ikääntyneen ihmisen elinjärjestelmien yleistä toimintakyvyn heikentymistä (Koivukangas ym. 2017), johon voi liittyä fyysisen aktiivisuuden vähentymistä, lihasheikkoutta, tahatonta painonlaskua sekä uupumusta (Alakare & Strandberg 2020). Sarkopenia on puolestaan lihassairaus, jossa keskeisenä oireena on lihasvoiman heikkeneminen, johon liittyy sekä lihasten laadullista ja määrällistä heikkenemistä että fyysisen toimintakyvyn laskua (Cruz-Jentoft, ym. 2019). Sarkopeniasta on tunnistettavissa kolme etenemisvaihetta; alkava, keskivaiheen ja pitkälle edenneen sairauden muoto (Cruz-Jentoft ym. 2019). Pitkälle edennyt sarkopenia on oirekuvaltaan samankaltainen vakava-asteisemmän, progressiivista lihaskatoa aiheuttavan kakeksian oireyhtymän kanssa. Kakeksia on puolestaan monimutkainen aineenvaihduntaa kiihdyttävä oireyhtymä, jonka prosessit käynnistää aina jokin primääri sairaus, kuten syöpä (Evans ym. 2008; Järvinen ym. 2022). Kakeksian myötä potilas menettää lihasmassaansa sekä mahdollisesti myös rasvamassaansa, mikä aiheuttaa merkittävää painon putoamista (Fearon ym. 2011). Potilaan terveydentilaa heikentävät oireyhtymään liittyvät ravitsemukselliset ja psykososiaaliset tekijät sekä primäärisairauden kulku (Fearon ym. 2011). Edellä kuvatut lihaskadon ilmenemistavat voivat esiintyä yksittäisinä sairauksina tai oireyhtyminä, mutta ne voivat ilmetä myös jatkumon kaltaisena kehityskulkuna, jossa erilaiset oirekuvat limittyvät osittain päällekkäin (Dunne ym. 2019).

Luurankolihasien heikentyminen on merkittävä riski ikääntyvän ihmisen toimintakyvylle ja itsenäiselle selviytymiselle (Aversa ym. 2019). Etenkin iäkkäillä naisilla, joilla jo lähtökohtaisesti on miehiin verrattuna vähemmän lihasmassaa, lihasten heikentymisellä on merkittävä yhteys fyysisen toimintakyvyn heikkenemiseen (Janssen ym. 2002). Lihasten heikentyminen altistaa muun muassa kaatumistapaturmille (mm. Gadelha ym. 2018), mikä puolestaan lisää riippuvuutta ulkopuolisen avun tarpeesta (Cruz-Jentoft ym. 2019). Lisäksi se vaikuttaa heikentävästi ikääntyneiden ihmisen kokemaan elämänlaatuun (Beudart ym. 2017) ja suurentaa ennen aikaisen kuoleman riskiä (Arango-Lopera ym. 2013). Luurankolihasissa tapahtuvia ikääntymismuutoksia voidaan pyrkiä ennalta ehkäisemään fyysisesti aktiivisten elämäntapojen (Distefano & Goodpaster 2018) ja monipuolipuolisen, lihasterveyttä tukevan, ravitsemuksen avulla (Tieland ym. 2018; Larsson ym. 2019).

## 4 RASVAKUDOS

Rasvakudos ja sen sisältämät rasvasolut muodostavat elimistön suurimman rasva- ja energia-varaston (Galic ym. 2010). Rasvakudoksen tehtävänä on suojata kehon rakenteita, tukea sisäelimiä ja osallistua kehon lämmönsäätelyyn (Kershaw & Flier 2004; Luo & Liu ym. 2016). Tämän lisäksi rasvakudos toimii yhtenä merkittävänä endokriinisenä, eli umpieritykseen liittyvänä elimenä, joka säätelee elimistön energia- ja glukoosiaineenvaihdunnan tasapainotilaa (Luo & Liu ym. 2016; Pavelka & Roth 2015). Rasvakudoksen toimintaa voidaan pitää muun elimistön toiminnan kannalta välttämättömänä, mutta liiallisella (Hajer ym. 2008; Santillana ym. 2023) sekä liian vähäisellä rasvakudoksen määrällä on haitallinen yhteys terveyteen (Richard ym. 2020).

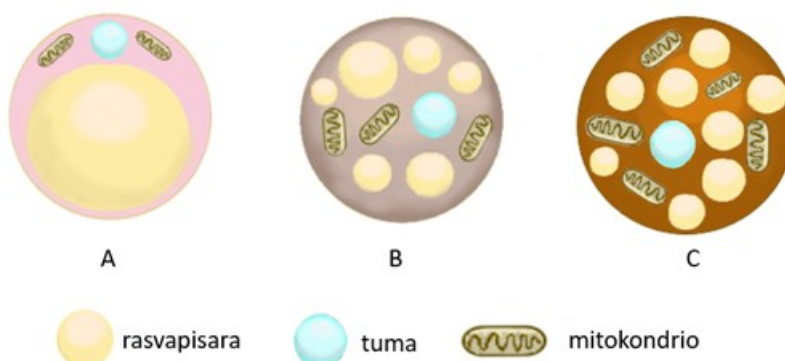
### 4.1 Rasvakudoksen rakenne ja toiminta

Rasvakudos koostuu adiposyyteistä, eli rasvasoluista, hermo- ja endoteelisoluista, sidekudoksessa esiintyvistä fibroblastisoluista sekä immuunisoluista, kuten makrofageista, monosyyteistä sekä kantasoluista (Herold & Kalucka 2021). Rasvakudos kehittyy mesenkymaalisista kantasoluista, jotka erilaistuvat ensin preadiposyyteiksi ja geenien sekä makroympäristötekijöiden ohjaamina tietyksi rasvakudostyypiksi (Shapira & Seale 2019).

Rasvakudostyyppejä on useita, mutta tunnetuimmat niistä ovat valkoinen rasvakudos, ruskea rasvakudos ja näiden välimuotoa edustava beige rasvakudos (Pavelka & Roth 2015; Rui 2017; Virtanen & Nuutila 2015). Valkoinen rasvakudos on kehon yleisin rasvakudostyyppi, joka muodostaa keskimäärin 20 % normaalipainoisen aikuisen kehonpainosta (Park ym. 2014). Histologisissa kudoksenäytteissä valkoisen rasvakudoksen tunnusmerkkeinä ovat pyöreähköt, limittäiset rasvasolut, joiden tilavuudesta suurimman osan täyttää valkea rasvapisara, joka puolestaan painaa muut soluorganellit, kuten tuman ja harvalukuiset mitokondriot, lähelle solukalvon reunaa (Richard ym. 2020; Wronska & Kmiec 2012). Valkoisen rasvakudoksen keskeisenä ominaisuutena on sen mukautumiskyky ja nopea reagointi elimistön energiansaannissa tapahtuviin muutoksiin, (Chouchani & Kajimura 2019; Salo & Itkonen, 2020), sillä se kykenee varastoimaan ravitsemuksen kautta saatavia rasvoja ja tarvittaessa vapauttamaan energiaa muun elimistön käyttöön (Chidozie 2011).

Ruskea rasvakudos poikkeaa rakenteeltaan sekä tehtävänkuvaltaan valkoisesta rasvakudoksesta: ruskean rasvakudoksen sisältämät rasvasolut ovat pienempiä ja ne sisältävät runsaasti pieniä rasvapisaroita sekä enemmän mitokondrioita (Virtanen ym. 2009). Lisäksi ruskean rasvakudoksen verisuonitus on valkeaan rasvakudokseen verrattuna tiheämpää (Virtanen & Nuutila 2015). Ruskea rasvakudos osallistuu elimistön lämmönsäätelyyn vapauttamalla varastoimaansa energiaa ja muuntamalla sen kehonlämmöksi (Cannon & Nedergaard, 2004; Giralt & Villarroya, 2013). Lisäksi ruskea rasvakudos osallistuu rasva-aineenvaihduntaprosesseihin (Laurila ym. 2020). Ruskeaa rasvakudosta esiintyy eniten vastasyntyneillä, mutta kasvun myötä ruskean rasvakudoksen suhteellinen osuus pienenee (Zoico ym. 2019). Aikuisilla ruskeaa rasvakudosta on alle 1 % kehon kokonaispainosta ja sitä sijaitsee pääasiassa kaulan, solisluiden ja rintarangan lähetyvillä (Pilkington ym. 2021).

Beigellä rasvakudoksella puolestaan tarkoitetaan edellä kuvattujen valkoisen ja ruskean rasvakudoksen välimuotoa, jonka toiminnalliset ominaisuudet voivat vaihdella rasvan varastoinnista lämmön tuottamiseen (Wu ym. 2012; Zoico ym. 2019). Beigen rasvakudoksen sisältämien rasvasolujen kehitys voi tapahtua mesenkymaalisista kantasoluista erilaistumalla, mutta myös mukautumalla myöhemmässä vaiheessa valmiista valkoisista rasvasoluista (Shapira & Seale 2019; Wang ym. 2019). Beigen rasvakudoksen rakenteellisiin ja toiminnallisiin ominaisuuksiin vaikuttavat useat taustatekijät, kuten rasvakudoksen sijainti, hormonaaliset-, geneettiset- ja ympäristötekijät (Bartelt & Heeren, 2014; Harms & Seale, 2013). Eri rasvakudostyyppien sisältämien rasvasolujen rakenteellisiä eroavaisuuksia on havainnollistettu kuvassa 4.



KUVA 4. Valkoisen (A), beigen (B) ja ruskean (C) rasvasolun rakenne (mukaiillen Knapp 2020).

Rasvakudoksen keskeisenä tehtävänä on rasva-aineenvaihdunnan prosessien säätely, jonka avulla ylläpidetään elimistön energiatasapainoa sekä vallitsevaa kehon painoa (Lafontan 2014). Rasva-aineenvaihdunnassa vaikuttavat kaksi mekanismia: *lipogeneesin* avulla verenkierrossa oleva ylimääräinen glukoosi muutetaan rasvahapoiksi, joita pystytään varastoimaan rasvakudokseen triglyserideinä ja hyödyntämään niiden sisältämää energiaa myöhemmin (Saponaro ym. 2015). *Lipolyysissä* puolestaan vapautetaan energiaa rasvasoluista muun elimistön käyttöön esimerkiksi paastotilanteissa tai äkillisessä lisäenergian tarpeessa, jolloin triglyseridit hydrolysoidaan, ja vapautuvat rasvahapot hyödynnetään ATP-tuotannossa tai uusien rasvasolujen kalvo- ja varastorasvasynteeseissä (Salo & Ikonen, 2020). Molempia rasva-aineenvaihdunnan prosesseja säätelevät monimutkaiset prosessit, joihin osallistuvat rasvakudoksen lisäksi muun muassa umpieritysrauhasten toiminta, maksa sekä keskushermosto (Scherer ym. 2011).

Rasvakudos toimii lisäksi merkittävänä endokriinisenä elimenä, joka tuottaa lukuisia hormoneja ja sytokiinejä elimistön käyttöön (Richard ym. 2020). Osa näistä osallistuu rasvakudoksen oman toiminnan ylläpitämiseen, kuten leptiini, joka säätelee ruokahalua, aineenvaihduntaa sekä kehoon kertyvän rasvan määrää (Daash ym. 2018). Myös adiponektiini-hormoni osallistuu glukoosiaineenvaihdunnan ja elimistön insuliiniherkkyyden säätelyyn (Stern ym. 2016; Yamauchi ym. 2001). Rasvakudos tuottaa lisäksi elimistön immuunijärjestelmän säätelyyn proinflammatorisia sytokiineja, kuten TNF- $\alpha$ :ta ja IL-6:tta, jotka voivat aktivoitua paikallisesti tai vaikuttaa laajemmin eri elinjärjestelmissä, ylläpitäen esimerkiksi elimistön kroonista matala-asteista tulehdusta (Divella ym. 2016).

Rasvakudoksen toimintahäiriöiden taustalla vaikuttavat aineenvaihdunnalliset ja hormonaaliset muutokset, jotka liittyvät tyypillisesti liialliseen tai riittämättömään energiansaantiin. Ylipaino on keskeinen rasvakudoksen toimintahäiriötä aiheuttava tekijä, joka kehittyy pitkällä aikajänteellä tilanteessa, jossa energiansaanti ylittää elimistön energiatarpeen (Lafontan 2014). Ylimääräinen energia varastoituu rasvasoluihin, jolloin olemassa olevien rasvapisaroiden tilavuus laajenee (Heinonen 2016; Spalding ym. 2008) ja rasvakudokseen voidaan tuottaa uusia rasvasoluja (Kaye ym. 2020; Sun ym. 2011). Ylimääräinen rasva varastoituu tyypillisesti ihonalaiseen rasvakudokseen sekä sisäelinten ympärille, ja näiden lisäksi rasvaa infiltroituu myös sisäelimiin, kuten maksaan ja haimaan sekä luurankoliaksiiniin (Chait & den Hartig, 2020). Rasvakudoksen kertymiseen vaikuttaa osaltaan geneettiset (Mustajoki 2022) sekä sukupuoleen liittyvät tekijät (Chang ym. 2018).

Naisilla kokonaisrasvan määrä on runsaampi miehiin verrattuna (Geer & Shen 2009; Heymsfield ym. 2022). Ylimääräinen rasva varastoituu naisilla ennen vaihdevuotia ihonalaiseen rasvakudokseen reisien ja vyötärön seudulle (Hetemäki ym. 2021). Vaihdevuosien jälkeen rasvakudoksen määrä lisääntyy ja keskittyy viskeraalirasvana keskivartaloon (Leeners ym. 2017; Lovejoy ym. 2008). Ikääntyvillä miehillä testosteronin vähentymisen on osoitettu olevan yhteydessä kehonkoostumusmuutoksiin, joissa rasvattoman massan suhteellinen osuus vähenee ja sisäelinrasvan määrä keskivartalolla kasvaa (Kelly & Jones 2015). Rasvakudoksen kertymään vaikuttavat lisäksi elintapa- ja ympäristötekijät (Wu & Ying 2022).

Lihavuuden myötä rasvakudoksen varastoimiskyky heikkenee (Longo ym. 2019). Lisäksi adipokiini tuotanto häiriintyy ja hormonien, kasvutekijöiden, sytokiiniinien ja entsyymien erittymisessä ilmenee poikkeavuuksia (Lafontan ym. 2014). Nämä muutokset aktivoivat paikallisesti rasvakudoksen tulehduksellisuutta, joka voi ilmetä laajemmin elimistössä matala-asteisena tulehduksena (Ahmed ym. 2021). Rasvakudoksen toimintahäiriöt voivat aiheuttaa pidemmällä aikajänteellä rasvakudoksen sidekudostumista, millä on todettu olevan yhteys alentuneeseen insuliiniherkkyyteen (DeBari & Abbot 2020). Ylipainon ja keskivartalolihavuuden on todettu olevan merkittävä terveysriski, sillä rasvakudoksen toimintahäiriöt edistävät insuliiniresistenssin, aikuistyyppin diabeteksen, metabolisen oireyhtymän sekä sydän- ja verenkiertoelinsairauksien kehittymistä (Al-Mansoori ym. 2022; De Pergola & Sivestris 2013; Ouchi ym. 2011) Lisäksi ylipaino on merkittävä riskitekijä useille eri syöpätyypeille, sillä insuliiniresistenssi, kehon matala-asteinen krooninen tulehdustila (Divella ym. 2016) ja elimistön heikentynyt immuunipuolustus mahdollistavat otollisen kasvuympäristön syöpäsoluille (De Pergola & Silvestris 2013).

Rasvakudoksen toimintahäiriöitä aiheuttaa myös liian vähäinen rasvakudoksen määrä elimistössä (Richard ym. 2020). Tällaisia häiriötiloja esiintyy esimerkiksi anoreksiassa (Xiao ym. 2020) ja syöpään liittyvässä kakeksiassa (Daash ym 2018). Rasvakudos pienenee elimistön energiatasapainon muuttuessa negatiiviseksi, jolloin rasvakudoksesta vapautetaan energiaa keskeisten elintoimintojen ylläpitämiseksi (Xiao ym. 2020). Rasvamassan vähenemistä edistää rasvakudoksen muuttuneet aineenvaihduntaprosessit sekä yleisen tulehdustilan säätelyyn vaikuttavat proinflammatoriset ja anti-inflammatoriset sytokiinit ja kasvutekijät (Daash ym 2018). Toimintahäiriöiden myötä myös rasvakudostyypeissä tapahtuu muutoksia: valkoinen rasvakudos muuttuu osittain beigeiksi rasvakudokseksi, joka osallistuu



ruskean rasvakudoksen kaltaisesti lämmön tuottamiseen (Järvinen ym. 2022, Sun ym. 2020). Tämä osaltaan heikentää entisestään elimistön energiatasapainon tilaa (Argilés ym. 2019; Petruzzelli ym. 2014).

#### **4.2 Ikääntymismuutokset rasvakudoksessa**

Ikääntyessä rasvakudoksen laadulliset ja toiminnalliset ominaisuudet muuttuvat (De Carvalho ym. 2019). Rasvasolujen uusiutuminen heikkenee samalla, kun preadiposyyttien erilaistuminen heikentyy (Tchkonia ym. 2010). Lisäksi rasvakudoksessa yleistyy ohjelmoitua solukuolemaa, jotka keräävät rasvakudokseen tulehduksellisuutta edistäviä makrofageja (Lu ym. 2021; Richard ym. 2020). Rasvakudoksessa tapahtuvat ikääntymismuutokset ilmenevät myös eri elimiin infiltroituneessa rasvassa, mitkä edistävät paikallisen sekä systeemisen tulehduksellisuuden kehittymistä ja sen ylläpitoa (Ou ym. 2022). Myös ruskean rasvakudoksen varastoimiskyky ja sen toiminta heikentyvät ikääntyessä (Laurila ym. 2020; Zoico ym. 2019). Tämä heijastuu rasvakudoksen lämmönsäätelykykyyn ja aiheuttaa epätasapainoa elimistön energian säätelyssä (Tchkonia ym. 2010). Korkean iän saavuttaneilla henkilöillä ihonalaisen rasvakudoksen määrä voi asteittain myös vähentyä, mihin liittyy tyypillisesti rasvakudoksen virhepaikkaisuutta, rasvan kertyessä esimerkiksi luurankolihasiin (Tchkonia ym. 2010; Zoico ym. 2019).

Ikääntymisen myötä kehon rasvoittuminen yleistyy sekä miehillä että naisilla, aiemmasta kehonkoostumuksesta riippumatta (De Carvalho ym. 2019). Taustalla vaikuttavat muun muassa lepoinenvaihdunnan hidastuminen ja fyysisen aktiivisuuden vähentyminen (Ahmed ym. 2021). Ylimääräinen rasvakudos keskittyy ikääntyneillä ihmisillä keskivartalon alueelle sisäelinrasvana, mikä altistaa sydän- ja verenkiertoelinten sairauksille (Cercato & Fonseca 2019), aikuistyyppin diabetekselle (Mokdad ym. 2003) ja useille syöpäsairauksille, kuten esimerkiksi eturauhassyövälle, menopausin jälkeen ilmenevälle rintasyövälle, ruokatorven syövälle, suolistosyövälle (De Pergola & Silvestris 2013).

## 5 KEHONKOOSTUMUKSEN MUUTOKSET MAHASYÖVÄN YHTEYDESSÄ

Luurankoli hasten heikentyminen on mahasyöpään liittyvä yleinen lieveilmiö (Surov & Wienke 2022). Aiempien tutkimusten mukaan 7–73 %:lla mahasyöpää sairastavista todetaan sarkopenia mahasyövän diagnosoinnin yhteydessä (den Boer ym. 2020; Kamarajah ym. 2019; Kudou ym. 2017; Rinninella ym. 2021; Zhang ym. 2021;). Osassa tutkimuksista on havaittu, että mahasyöpäpotilailla, joilla on todettu sarkopenia, on suurempi riski gastrektomialeikkauksen jälkeisiin komplikaatioihin (Matsui ym. 2021), mutta tämä ei ole saanut kaikissa tutkimuksissa vahvistusta (den Boer ym. 2020; Rinninella ym. 2021). Lisäksi näillä potilailla on todettu olevan lyhyempi sairaudesta vapaa selviytymisjakso (Zhuang ym. 2016) sekä heikompi kokonaiselossaoloaika (Kamarajah ym. 2019; Zhuang ym. 2016). Lisäksi mahasyöpää sairastavilla on todettu olevan korkea riski sairastua myös kakeksian oireyhtymään (Dunne ym. 2019). Ankerin ym. (2019) mukaan 70 %:lla mahasyöpää sairastavista on suuri riski kakeksian kehittymiselle ja näistä suuremman riskin potilaista reilulla kolmanneksella arvioidaan ilmenevän kakeksia.

Mahasyöpäpotilailla lihaskadon prosesseja voimistavat osaltaan ravitsemukselliset haasteet (Rosania ym. 2015), kuten ruokailun yhteydessä varhainen kylläisyyden tunne, kasvaimesta aiheutuvat tukkeumat, ruokahaluttomuus ja pahoinvointi (Maconi ym. 2008). Nämä tekijät heikentävät ravitsemuksen kautta saatavan energian määrä, samalla kun syöpäkasvain kiihdyttää elimistön lepoaineenvaihduntaa ja energian kulutusta (Argilés ym. 2014). Aineenvaihduntaprosesseissa tapahtuu myös muita lihaskatoa kiihdyttäviä muutoksia, kuten tulehdustekijöiden (Bano ym. 2017; Baracos ym. 2018) sekä proteiinien autofagia- ja ubikitiini-proteasomi järjestelmien aktivoitumista (Zhang ym. 2020).

Lihaskato mielletään herkästi kuuluvan osaksi fyysisesti hauraan syöpäpotilaan olemusta, mutta lihaskatoa esiintyy myös ylipainoisilla henkilöillä (Muresan ym. 2019, Silveria ym. 2021), joilla lihaskadon prosessit voivat edetä runsaan rasvamassan alla huomattavan pitkälle, ennen kuin ne tunnustetaan. Tämän vuoksi painoindexissä tapahtuvien muutosten seuraamisen sijaan olisi tärkeää tarkastella kehon koostumuksessa tapahtuvia muutoksia. Esimerkiksi Murnanesin tutkimusryhmä (2021) osoitti, että lihasten rasvoittumiseen viittaavaa alhaista lihastiheyttä esiintyi yli puolella (56 %) maha- ja ruokatorven syöpää sairastavista potilaista. Kyseisessä aineistossa alhaisen lihastiheyden omaavat olivat vanhempia kuin muu tutkittavien joukko ( $69.1 \pm 9.1$  vs.  $62.8 \pm 9.8$  vuotta), mutta painoindexiluokituksestaan he

olivat lähellä normaalin lihastiheyden omaavien ryhmää ( $23.4 \pm 5.3$  vs.  $25.9 \pm 6.7$ ) (Murnane ym. 2021).

Mahasyöpäpotilailla lihaskadon riskiä lisää liitännäishoidot, jotka jatkuvat tyypillisesti myös leikkauksen jälkeen (Kuwada ym. 2019). Liitännäishoitojen sivuvaikutukset, kuten voimattomuuden, kivuliaisuuden ja lihasheikkouden kokemukset ovat mahasyöpäpotilaiden raportoimia tekijöitä, jotka voivat rajoittaa fyysisen aktiivisuuden ylläpitämistä tai sen lisäämistä (O'Neill ym. 2019). Osalla potilaista edellä kuvatut tekijät kiihdyttävät entisestään lihaskadonprosessien etenemistä. Esimerkiksi den Boerin tutkimusryhmä (2020) tarkasteli preoperatiivisen neoadjuvanttihoidon vaikutuksia luurankolihasen ja rasvamuuttujien määrällisiin ja laadullisiin muutoksiin sekä niiden vaikutusta leikkauksen jälkeiseen komplikaatoriskiin mahasyöpää ja ruokatorven syöpää sairastavilla potilailla.

Lähtötilanteessa otettujen CT-kuvien perusteella lihasen poikkipinta-alan keskiarvo ja -hajonta olivat  $150.4 \text{ cm}^2$  (33.6). Tuolloin sarkopenian määrittämiseen käytettyjen kynnsarvojen avulla 41 %:lla naisista ja 42 %:lla miehistä todettiin sarkopenia. Lähes kuukautta myöhemmin otettujen, leikkausta edeltävien, kuvien perusteella lihasen poikkipinta-alan keskiarvo oli pienentynyt tilastollisesti erittäin merkitsevästi,  $142.6 \text{ cm}^2$  (31.9), jonka myötä naisista 46 % ja miehistä peräti 89 % olivat sarkopenian kriteerit täyttäviä. Rasvamuuttujissa ei sen sijaan tapahtunut tilastollisesti merkitseviä muutoksia (den Boer ym. 2020).

Mahasyöpää sairastavilla lihasen määrällisiin ja laadullisiin muutoksiin vaikuttavat osaltaan mahasyövän levinneisyysaste: pitkälle edenneiden syöpätapausten (luokat III–IV) on todettu olevan yhteydessä leikkauksen jälkeiseen lihasmassan vähenemiseen (Ferreira ym. 2021).

Lisäksi aiemmissa tutkimuksissa on verrattu eri leikkaustekniikoiden vaikutusta mahasyöpäpotilaiden kehonkoostumukseen (Kiyama ym. 2005; Okamoto ym. 2022).

Esimerkiksi Kiyama kollegoineen (2005) havaitsi, että gastrektomialeikatuilla potilailla rasvamassan väheneminen jatkui vielä kuusi kuukautta leikkauksen jälkeen, kun säästävämällä leikkaustekniikoilla operoiduilla potilailla rasvamassa palautui lähes lähtötilanteen tasolle kuuden kuukauden kontrollimittauksen mennessä. Okamoton tutkimusryhmä (2022) puolestaan osoitti, että potilailla, joilta poistettiin gastrektomialeikkauksen yhteydessä mahalaukku, kehittyi sarkopenia kahden vuoden sisällä leikkauksesta.

Zhangin tutkimusryhmä (2020) sen sijaan tarkasteli neoadjuvanttihoitojen vaikutusta mahasyöpäpotilaisiin, joilla oli todettu paikallisesti levinnyt mahasyöpä. Tutkimustulosten mukaan preoperatiivisia solunsalpaajahoitoja saaneiden potilaiden sisäelinrasvan määrä pienentyi hoitajakson aikana tilastollisesti merkitsevästi (125.6 [79.0] cm<sup>2</sup> vs. 119.5 [77.3] cm<sup>2</sup>). Sen sijaan neoadjuvanttihoitoilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta ihonalaisen rasvan tai lihasten poikkipinta-alan muutokseen. Saman suuntaisia tuloksia on saatu myös Rinninellan ym. (2021) alustavassa tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin uuden perioperatiivisen FLOT-kemoterapian vaikutusta mahasyöpäpotilaiden kehonkoostumuksen muutokseen. Tutkimuksessa havaittiin, että preoperatiivisen hoidon aikana sisäelinrasvan poikkipinta-ala pienentyi tilastollisesti merkitsevästi (141.9 ± 92.2 cm<sup>2</sup> vs. 121.3 ± 70.4 cm<sup>2</sup>, p<0.005).

## 6 TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, mitä muutoksia gastrektomialeikattujen mahasyöpäpotilaiden vartalon alueen kehonkoostumuksessa tapahtuu lähtötilanteen ja seurantamittausten välillä. Tutkimuskysymykset ovat seuraavat:

1. Mitä muutoksia leikattujen mahasyöpäpotilaiden luurankoli hasten poikkipinta- alassa ja tiheydessä sekä rasvamassassa tapahtuu kuuden ja 12 kuukauden seurannassa?
2. Mitä muutoksia leikkaukseen valmistele via neoadjuvanttihoitoja saaneiden potilaiden luurankoli hasten poikkipinta- alassa ja tiheydessä sekä rasvamassassa tapahtuu kuuden ja 12 kuukauden seurannassa ja miten muutokset eroavat niistä potilaista, jotka eivät saaneet neoadjuvanttihoitoja?

## 7 TUTKIELMAN AINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

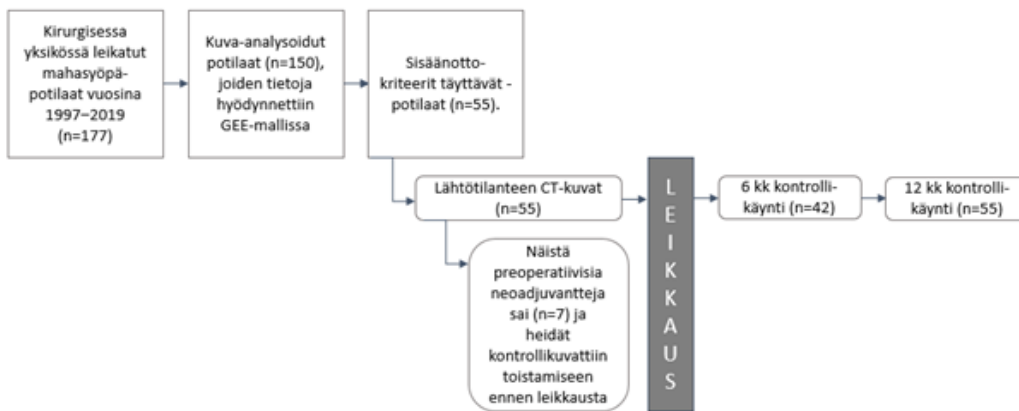
### 7.1 Tutkimusaineisto ja tutkimusasetelma

Tämän pro gradu -tutkielman tutkimusaineisto on osa Keski-Suomen Sairaanhoidopiirin laajempaa tutkimusaineistoa (päättökija dosentti Olli Helminen). Sairaanhoidopiirin tutkimusaineistossa on mukana kaikki vuosien 2/1997–3/2019 välillä Keski-Suomen keskussairaalaassa leikatut mahasuolikanavan syöpää sairastavat potilaat. Tämän tutkielman aineisto koostuu mukana olleiden mahasyöpäpotilaiden hoitoprosessin aikana kertyneistä vartalon alueen tietokonetomografiakuvista sekä heidän potilasasiakirjoistaan kerätyistä taustamuuttujatiedoista.

Gastrektomialeikkauksen läpikäyneitä mahasyöpäpotilaita oli kaiken kaikkiaan 177, joista tutkielmaan valikoitui mukaan 150 potilasta sen perusteella, että heistä oli saatavilla vähintään yksi kuva-analyysikelpoinen CT-kuva alkumittauksesta tai tutkimuksen seurantapisteiltä (kuva 5). Tästä joukosta 55 potilasta täytti tutkielman sisäänottokriteerit, eli heillä oli saatavilla lähtötilanteen CT-kuva sekä 12 kuukauden seurantapisteeseen kontrollikuva. Tarkemmassa aineistoanalyysissä tarkasteltiin edellä mainitusta ryhmästä 42 potilasta, joilla oli lisäksi saatavilla puolenvuoden seurantapisteeltä CT-kuva. Mahasyöpäpotilaiden lähtötilanteen CT-kuva oli otettu hoitoprosessin alussa ennen leikkausta. Osalla potilaista (n=7), jotka saivat leikkaukseen valmistelevia neoadjuvanttihoitoja, oli tämän lisäksi tehty kontrollikuvaus ennen leikkausta, jonka avulla havainnointiin neoadjuvantti kemoterapian vaikutusta kasvaimen kokoon. Tutkimusaineistossa mukana olleilta potilailta poistettiin syöpäkasvaimen sisältävä mahalaukku joko kokonaan tai osittain. Lisäksi osalla potilaista, pääasiassa avoleikkauksissa, poistettiin omentti eli vatsapaita. Tähystysleikkausaikana tästä tavasta oli pääsääntöisesti luovuttu.

Tutkimusaineiston seurantapisteet ajoittuivat kuusi ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen. Seurantakäynnit kuuluivat osaksi potilaiden rutiinihoitoa. Kuvassa 5 on havainnollistettu mahasyöpäpotilaiden hoitoprosessi ja tutkimusaineiston tiedonkeruu. Kontrollimittauksissa CT-kuvien määrä vaihteli jonkin verran, mihin vaikutti osaltaan taudin uusiutumiseriski sekä potilaan kunto. Ylimääräisiä CT-kuvia otettiin esimerkiksi tilanteissa, joissa syövän oli epäilty uusiutuneen. Mikäli potilaalla oli tällaisia ylimääräisiä kuvia, niin niistä valikoitui

tutkimusaineistoon mukaan ne, jotka olivat ajankohtansa puolesta lähimpänä puolivuositaisia seurantapisteitä.



KUVA 5. Tutkimuksessa mukana olevien mahasyöpöpotilaiden vartalon CT-kuvien mittauspisteet ja tutkittavien tapausmäärät (n).

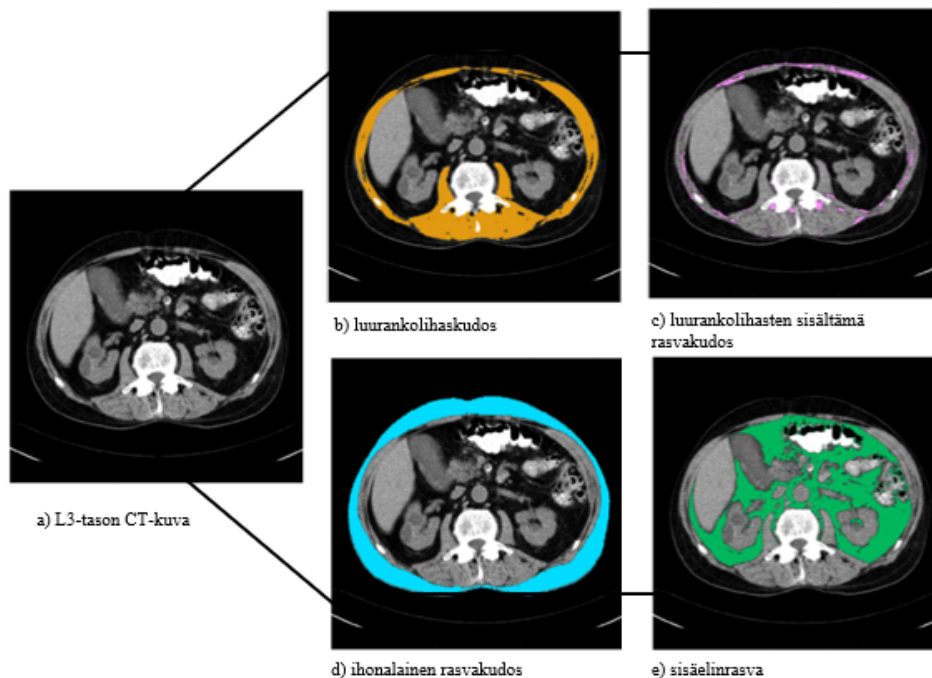
Alkuperäisellä tutkimuksella oli Keski-Suomen sairaanhoitopiirin lupa (4.4.2018). Tämän tutkielman teossa noudatettiin Tutkimuseettisen neuvottelukunnan laatimaa ohjeistusta hyvästä tieteellisestä käytännöstä (TENK 2021). Tutkimusaineiston hallinnassa potilaiden henkilötiedot poistettiin ja korvattiin tutkimusnumerolla. Tutkimusnumeron palauttaminen alkuperäisiin henkilötietoihin oli mahdollista ainoastaan alkuperäistutkimuksen tekijän hallussa olevan koodin avulla.

## 7.2 Mittausmenetelmät

Mahasyöpöpotilaiden tietokonetomografiakuvat otettiin sairaalan kuvantamisyksikössä CT-laiteella, jossa potilas makaa selällään ja tämän keskivartaloalueelle kohdennetaan röntgensäteilykeila samalla, kun tietokonelaitteisto kiertää spiraalimaisesti poikkileikkaussuuntaisesti potilaan ympäri, tutkimuspöydän liikuessa kuvantamislaitteen läpi (Goldman 2007). CT-tutkimus tuottaa sarjan harmaasävyisiä kaksiulotteisia viipalekuvia, joista voidaan määrittää muun muassa luurankolihas- ja rasvakudosten osuudet sen mukaan, miten röntgensäteet vaimentuvat tiheyden vuoksi eri kudostyypeissä (Aichinger ym. 2012; Goldman 2007) (KUVA 6).

Luurankolihasen poikkipinta-ala ja lihasten koostumus analysoitiin kolmannen lanneranganikaman (L3) tasolta otetuista CT-kuvista. Kyseistä kuvaustasoa käytetään yleisesti

alan tutkimuksissa, sillä siinä havaittava lihasmassa korreloi muun kehon lihasmassan kanssa (Mourtzakis ym. 2008; Fearon ym. 2011; Cruz-Jentoft ym. 2019;). Tutkimusaineiston kuvat analysoitiin koneoppimiseen perustuvan kuvantunnistusohjelman avulla (Baracos ym. 2010).



KUVA 6. Esimerkki L3-tason CT-kuvasta (a), jonka kopioihin (b-e) on korostettu eri värein kuvassa havaittavat luurankolihas- ja rasvakudokset niiden sijaintiensä mukaisesti (mukaillen Sierzega ym. 2019).

Tutkimuksen päämuuttujia olivat CT-kuvista määritetyt lihasten poikkipinta-ala ( $\text{cm}^2$ ) ja lihasten tiheys, Hounsfield Unit, HU (Aubrey ym. 2014). Lisäksi laskettiin kokonaisrasvan, ihonalaisen rasvan sekä sisäelinrasvan poikkipinta-alat ( $\text{cm}^2$ ). Tutkielman taustamuuttujien tiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä ja niitä olivat sukupuoli, ikä, kasvaimen levinneisyys- ja erilaistumisaste ja perussairauksien lukumäärä. Tutkimusjoukosta muodostettiin kolme ikäryhmää leikkausajankohtana olleen iän perusteella: varhaiskeski-ikäiset (49-vuotiaat ja sitä nuoremmat), keski-ikäiset (50–64-vuotiaat) ja myöhäiskeski-ikäiset (65 vuotta täyttäneiden ja sitä vanhempien). Tutkielmassa hyödynnettiin WHO:n painoindeksiluokitusta (2022), joka muodostuu kuudesta painoluokasta: alipainoisuus, normaalipainoisuus, ylipainoisuus ja huomattavan lihavuuden luokat I-III. Tutkimusaineiston potilaat jakautuivat WHO:n painoindeksiluokitukseen epätasaisesti niin, että alipainoisten



luokkaan sekä huomattavan lihavuuden luokkiin lukeutui vain muutamia potilaita. Tämän vuoksi painoindeksimuuttuja uudelleen luokiteltiin kaksiluokkaiseksi, jolloin potilaat jakautuivat normaalipainoisten (BMI  $\leq 24.9$ ) ja ylipainoisten (BMI  $\geq 25$ ) luokkiin. Muut mahdolliset pitkäaikaissairaudet luokiteltiin kolmiportaisesti: ”Ei sairauksia”, ”1–2 sairautta”, ”kolme sairautta tai enemmän”.

Tutkimuksessa huomioitiin syöpäkasvaimen koon ja levinneisyyden luokitus, eli Tumor Node Metastasis TNM-luokitus, kuvaa kasvaimen erityispiirteitä (Compton ym. 2012; Smyth ym. 2016). TNM-luokituksessa tuumoria kuvaava T-arvo viittaa kasvaimen kokoon ja sen ulottuvuuteen: T0-luokka kuvaa, ettei paikallista tai pientä kasvainta ole havaittu ja T4-luokka kuvaa suurempia ja syvempiin kudoksetiloihin ulottuvia kasvaimia. Läheisiä imusolmuke-etäpesäkkeitä ja niiden esiintymistä kuvaa N-arvo, jossa N0 viittaa siihen, ettei etäpesäkkeitä ole havaittavissa, kun taas N2-arvo merkitsee laajoja imusolmuke-etäpesäkkeitä. Metastasoitumista kuvaavat M0 ja M1 -arvot kuvaavat muualle elimistöön levinneistä etäpesäkkeistä. Arvo M0 kuvaa tarkoittaa sitä, ettei kauempana sijaitsevia etäpesäkkeitä havaita ja M1 puolestaan, että syöpä on levinnyt myös kauempana oleviin imusolmukkeisiin tai kudoksiin (Compton ym. 2012; Smyth ym. 2016). Yksittäisen potilaan kohdalla syövän levinneisyysluokka ilmoitetaan TNM-luokituksen mukaisella numero- ja kirjainyhdistelmäkoodilla, joka koostuu edellä kuvatuista tekijöistä.

Tässä tutkimusaineistossa syöpäpotilaiden TNM-koodit oli muutettu anatomisiksi syöpäluokiksi (I–IV), missä I-luokka viittasi tarkkarajaiseen ja pieneen kasvaimeen, kun taas IV-luokka laajalle levinneeseen syöpään (Compton ym. 2012). Anatomisen syöpäluokituksen tarkemmat alaryhmät (A–C) yleistettiin osaksi I–IV pääluokkia. Metastaasien, eli etäpesäkkeiden lukumäärä oli alkuperäisessä aineistossa kuvattu neljälukuisena muuttujana, joka uudelleen luokiteltiin kolmilukuiseksi: ensimmäiseen luokkaan kuuluvat ne, joilla ei havaittu etäpesäkkeitä, toiseen luokkaan kuuluvilla todettiin 1–2 etäpesäkettä ja kolmanteen luokkaan kuuluvilla todettiin 3–6 etäpesäkettä.

### 7.3 Tutkimusaineiston analyysit

Tutkimusaineiston tilastoanalyysissä käytettiin SPSS Statistics 26 -ohjelmaa. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi määritettiin  $<0.05$ , luottamusvälien ollessa 95,0 %. Aineiston kuvailevassa osassa tarkasteltiin taustamuuttujien keskiarvoja, keskihajontoja, frekvenssejä ja prosenttiosuuksia. Lisäksi miesten ja naisten välisiä eroavaisuuksia taustamuuttujissa tutkittiin Mann-Whitneyn U-testillä sekä Khiin neliötestillä.

Tutkimusaineistolle tehtiin toistettujen mittausten varianssianalyysi (repeated measures ANOVA) niiden tutkittavien osalta, joilla oli CT-kuvat alkumittauksesta sekä kuuden kuukauden ja 12 kuukauden seurantapisteiltä ( $n=42$ ). Tutkimusaineiston laajemmasta osasta, jossa mukana olivat myös ne tutkittavat, joilla ei ollut rekisteröitynä kaikkia sisäänottokriteerien mukaisia kuvia, tutkittiin eri aikapisteiden välillä tapahtunutta muutosta yleistettyjen estimaattiyhtälöiden (Generalized Estimating Equations) eli GEE-mallin avulla. Kyseinen analyysi toteutettiin jokaiselle tutkimuksen päämuuttujalle erikseen ja malli vakioitiin iällä, sukupuolella, lähtötilanteen painoindeksillä, muiden pitkäaikaissairauksien määrän luokituksella, syövän anatomisella levinneisyysluokituksella sekä metastaasiluokituksella. Alaryhmäanalyysissä selvitettiin toistettujen mittausten varianssianalyysillä, miten leikkaukseen valmistelevia neoadjuvanttihoitoja saaneiden potilaiden ryhmä erosi tutkimuksen päämuuttujien suhteen niistä, jotka eivät näitä hoitoja olleet saaneet. Alaryhmäanalyysissä mukana olevilta tutkittavilta oli käytettävissä tarkat arvot kaikilta mittauspisteilteiltä ja vertailu tehtiin kaikista tutkielman päämuuttujista.

## 8 TULOKSET

Tutkimusaineiston muodosti 55 mahasyöpäpotilasta, joista miehiä oli 34 (62 %) ja naisia 21 (38 %). Tutkittavat olivat leikkausajankohtana iältään 46–74-vuotiaita (keskiarvo 62±12 vuotta). Alaryhmäanalyysissä mukana olevia neoadjuvanttihoitoja saaneita potilaita oli seitsemän, joista naisia oli neljä. Taulukossa 1 on esitetty tutkittavien perustiedot.

TAULUKKO 1. Leikattujen mahasyöpäpotilaiden taustatiedot sukupuoliryhmittäin esitettynä.

	miehet n=34 (62)	naiset n=21 (38)	yhteensä n=55 (100)	p-arvo
Ikä leikkausajankohtana, ±kh	63 ±11	60 ±14	62 ±12	.405 <sup>a</sup>
≤ 49	4 (12)	4 (19)	8 (15)	
50–64	14 (41)	8 (38)	22 (40)	
≥65	16 (47)	9 (43)	25 (46)	
Syöpä uusiutui 12kk seurannan aikana (%)	11 (32) <sup>3</sup>	5 (24) <sup>1</sup>	16 (29) <sup>4</sup>	.431 <sup>b</sup>
BMI ennen leikkausta, kg/m <sup>2</sup> (kh)	27 ±5 <sup>2</sup>	24 ±4	26 ±4 <sup>2</sup>	.150 <sup>b</sup>
alle 25 normaalipainoiset	12 (35)	8 (38)	20 (36)	
≥25 ylipainoiset	20 (59)	13 (62)	33 (60)	
Muut pitkäaikaissairaudet (%)				.117 <sup>b</sup>
Ei muita pitkäaikaissairauksia	13 (38) <sup>2</sup>	14 (67) <sup>1</sup>	27 (49) <sup>3</sup>	
1–2 sairautta	15 (44)	5 (24)	20 (36)	
3–4 sairautta	4 (12)	1 (5)	5 (9)	
Anatomiset levinneisyysluokat (%)				.956 <sup>b</sup>
I: paikallinen, pieni kasvain	6 (18)	5 (24)	11 (20)	
II: kasvaimia 1–2	14 (41)	8 (38)	22 (40)	
III: kasvaimia 3–6	12 (35)	7 (33)	19 (35)	
IV: laajalle levinnyt, kasvaimia yli 7	2 (6)	1 (5)	3 (6)	
Metastaasien määrä				.973 <sup>b</sup>
Ei metastaaseja	9 (27)	5 (24)	14 (26)	
1–2 metastaasia	19 (56)	12 (57)	31 (56)	
3–6 metastaasia	6 (18)	4 (19)	10 (18)	
Neoadjuvanttihoidon saaneet	3 (9)	4 (19)	7 (13)	.269 <sup>b</sup>

<sup>1</sup> yksi puuttuva tieto <sup>2</sup> kaksi puuttuvaa tietoa, <sup>3</sup> kolme puuttuvaa tietoa ja <sup>4</sup> neljä puuttuvaa tietoa

<sup>a</sup>Mann-Whitney, <sup>b</sup>U-testi Khiin neliötesti

Lähtötilanteessa tutkittavat kuuluivat painoindeksiltään normaalipainoisten tai ylipainoisten luokkaan ja 60 % tutkittavista oli ylipainoisia. Lähes puolella tutkittavista ei ollut muita pitkäaikaissairauksia ja ne, joilla sairauksia oli, sairastivat syövän lisäksi yleisimmin yhtä tai kahta pitkäaikaissairautta. Sukupuolittain tarkasteltuna miehillä oli pitkäaikaissairauksia enemmän, kuin naisilla. Syövän levinneisyyden osalta 40 %:lla tutkittavista oli 1–2 kasvainta ja 35 %:lla kasvaimia oli kolmesta kuuteen kappaletta. 56 %:lla tutkittavista havaittiin 1–2 etäpesäkettä ja lähes neljänneksellä potilaista ei todettu etäpesäkkeitä lainkaan. Vuoden seurannan aikana syöpä uusiutui 30 %:lla tutkittavista ja kolme henkilöä kuoli seuranta-ajan puitteissa.

Lihaksen poikkipinta-alan ja tiheyden sekä rasvamuuttujien poikkipinta-alojen muutokset kuvattiin keskiarvoina ja keskihajontoina kaikissa aikapisteissä (taulukko 2). *Lihasten poikkipinta-alassa* tapahtui seurantapisteiden välillä tilastollisesti erittäin merkitsevä muutos ( $p \leq 0.001$ ) niillä tutkittavilla ( $n=42$ ), joilla oli saatavilla mittaustulokset kaikilta mittauspisteiltä. Tilastollisesti erittäin merkitsevä pienentyminen oli havaittavissa myös GEE-mallissa. Muutos säilyi myös sen jälkeen, kun GEE-malli vakioitiin taustamuuttujilla.

*Lihasten tiheys* kasvoi tilastollisesti merkitsevästi seurannan aikana (taulukko 2). Muutos säilyi tilastollisesti melkein merkitseväenä taustamuuttujilla vakioinnon jälkeen. Lihasten tiheyttä kuvaavat keskiarvot ja keskihajonnat käyttäytyivät seurantamittauksissa samankaltaisesti varianssianalysissä sekä GEE-mallissa.

*Kokonaisrasvan, ihonalaisen rasvan sekä sisäelinrasvan poikkipinta-alassa* tapahtui tilastollisesti erittäin merkitsevä pieneminen ( $p \leq 0.001$ ) GEE-mallilla tarkasteltuna (taulukko 2). Tämä vaikutus säilyi kokonaisrasvan poikkipinta-alan osalta tilastollisesti erittäin merkitseväenä ( $p \leq 0.001$ ) ja ihonalaisen rasvan poikkipinta-ala säilyi merkitseväenä ( $p=0.001$ ) myös sen jälkeen, kun malli vakioitiin taustamuuttujilla.

TAULUKKO 2. Lihas- ja rasvamassassa tapahtuneet muutokset eri aikapisteiden välillä GEE-mallilla ja varianssianalyysillä tarkasteltuna. Arvot esitetty keskiarvoina ja keskihajontoina.

	Alkumittaus	6 kk seurantakuva	12 kk seurantakuva	p-arvo
<b>Lihasten PPA (cm<sup>2</sup>)</b>				
GEE	127.3 (31.7) (n=128)	124.2 (25.6) (n=68)	127.1 (28.4) (n=64)	<b>&lt;0.001/0.015*</b>
ANOVA (n=42)	139.3 (31.3)	127.1 (26.5)	128.8 (29.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Lihasten tiheys (HU)</b>				
GEE	35.8 (11.5) (n=128)	38.7 (10.0) (n=68)	39.6 (10.0) (n=64)	<b>&lt;0.001/0.038*</b>
ANOVA (n=42)	37.8 (9.4)	40.1 (9.3)	40.5 (8.7)	<b>0.011</b>
<b>Kokonaisrasvan PPA (cm<sup>2</sup>)</b>				
GEE	290.3 (164.7) (n=128)	170.9 (139.7) (n=68)	172.7 (155.9) (n=64)	<b>&lt;0.001/&lt;0.001*</b>
ANOVA (n=42)	303.3 (204.4)	185.8 (146.4)	177.4 (149.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ihonalaisen rasvan PPA (cm<sup>2</sup>)</b>				
GEE	148.8 (81.6) (n=128)	99.8 (69.9) (n=68)	108.7 (81.8) (n=64)	<b>&lt;0.001/0.001*</b>
ANOVA (n=42)	154.2 (91.4)	111.5 (74.2)	111.1 (81.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sisäelinrasvan PPA (cm<sup>2</sup>)</b>				
GEE	141.5 (109.8) (n=128)	71.1 (82.1) (n=68)	64.0 (84.8) (n=64)	<b>&lt;0.001/0.005*</b>
ANOVA (n=42)	149.0 (131.2)	74.3 (84.5)	66.3 (80.7)	<b>&lt;0.001</b>

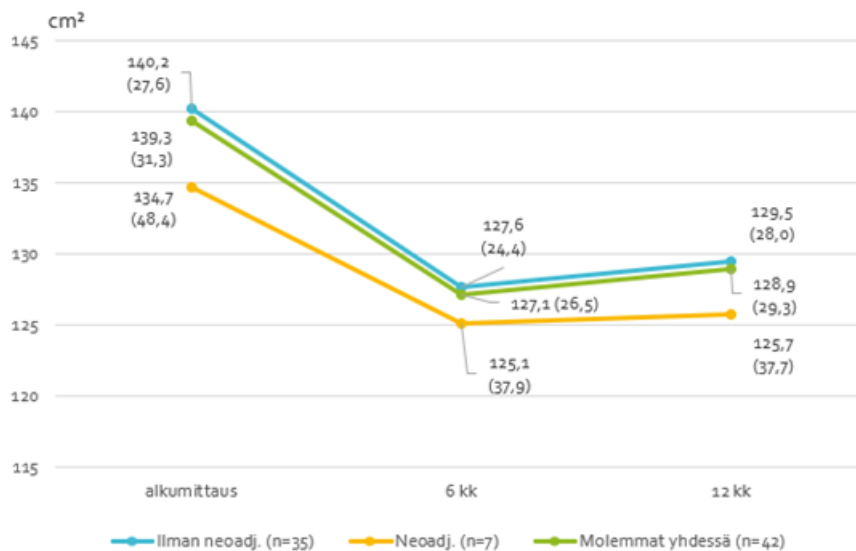
PPA = poikkipinta-ala, HU = Hounsfield Unit

\*Malli vakioitiin iällä, sukupuoli, lähtötilanteen painoindeksillä, TNM-levinneisyysluokituksella, metastaasien lukumäärällä sekä muiden pitkäaikaissairauksien lukumäärällä.

Tutkielman alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin leikkaukseen valmistelevia neoadjuvanttihoitoja saaneen potilasryhmän (n=7) lihas- ja rasvamassassa seuranta-aikana tapahtuneita muutoksia ja verrattiin niitä muiden tutkittavien (n=35) vastaaviin muutoksiin. Ryhmien väliset sukupuoli- ja ikäjakaumat olivat seuraavanlaiset: neoadjuvanttiryhmässä miehiä oli kolme ja naisia neljä, keski-ikä ollessa 56±11 vuotta. Muuhun tutkimusjoukkoon puolestaan kuului 25

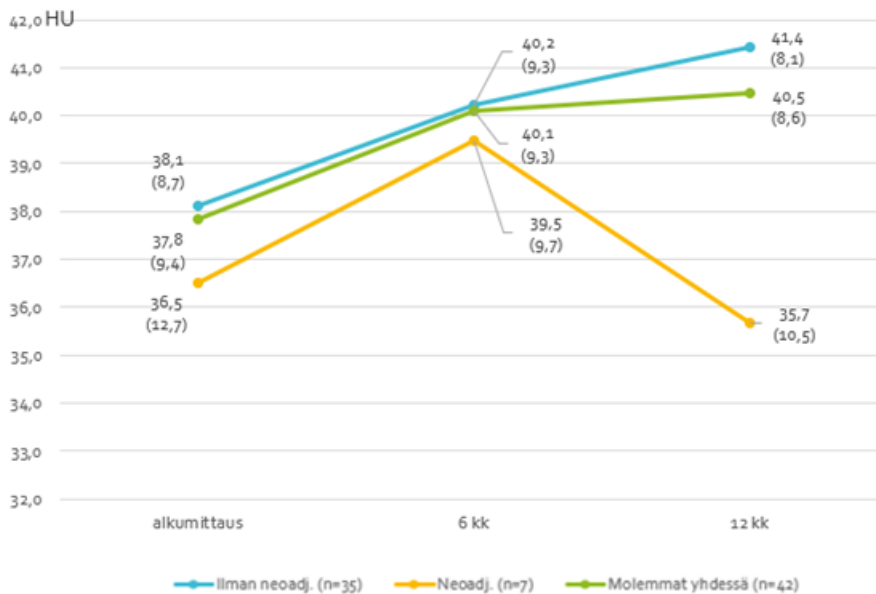
miestä ja 10 naista, jotka olivat neoadjuvanttiryhmää iäkkäämpiä, keski-ikä ollessa 61±13 vuotta.

Neoadjuvanttihoitoja saaneiden lihasten poikkipinta-alan ja tiheyden keskiarvot olivat lähtötilanteessa pienemmät, kuin muilla tutkittavilla (kuva 7 ja 8). Lihasmassan poikkipinta-alassa tapahtuneet muutokset olivat samansuuntaisia muun ryhmän kanssa: kuuden kuukauden seuranta pisteelle tultaessa lihaksen poikkipinta-ala pieneni neoadjuvanttiryhmällä 7 %, kun muulla ryhmällä pientymistä tapahtui 9 % verran. Molemmilla ryhmillä lihaksen poikkipinta-ala kasvoi hieman kuuden kuukauden mittauspisteeltä 12 kuukauden mittauspisteelle tultaessa: neoadjuvanttiryhmällä lisäystä oli 0.5 % ja muulla ryhmällä 1 % verran.



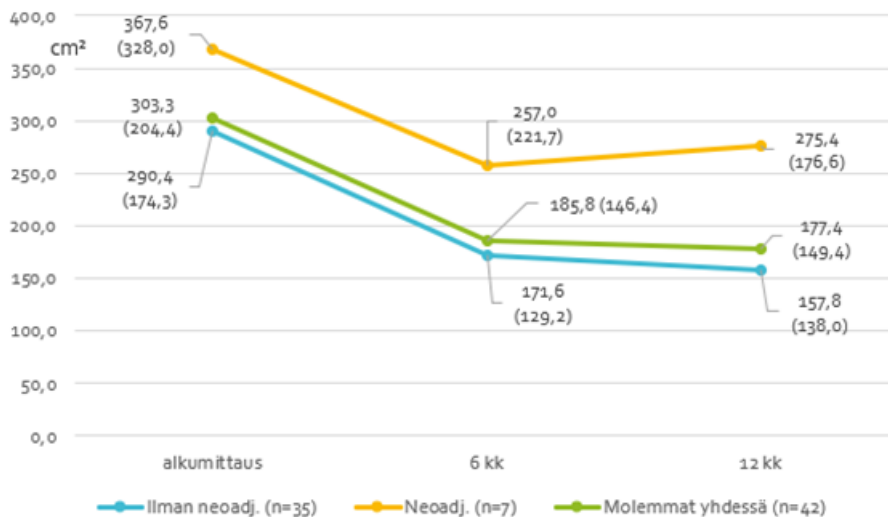
KUVA 7. Lihaksen poikkipinta-alan keskiarvot (keskihajonnat) seuranta-aikana.

Luurankoli hasten tiheys (kuva 6) oli neoadjuvanttiryhmällä lähtökohtaisesti pienempi (36.5 HU), kuin muulla ryhmällä (38.1 HU). Molemmilla ryhmillä lihaksen tiheys kasvoi kuuden kuukauden mittauspisteelle tultaessa; neoadjuvantteja saaneilla 8 % ja muulla ryhmällä 6 %. Tämän jälkeen ryhmien kehityskulut muuttuivat toisiinsa nähden: 12 kuukauden mittauspisteelle tultaessa neoadjuvanttiryhmällä lihasten tiheys väheni 10 %, alittaen lähtötilanteessa olleen arvon (35.7 HU). Muulla ryhmällä tiheys kasvoi vuoden seuranta pisteelle tultaessa (3 %). Molemmissa ryhmissä lihastiheyden keskiarvot ja -hajonnat olivat pieniä, mikä viittaa siihen, ettei yksittäiset mittaustulokset poikenneet merkittävästi todetuista keskiarvoista.



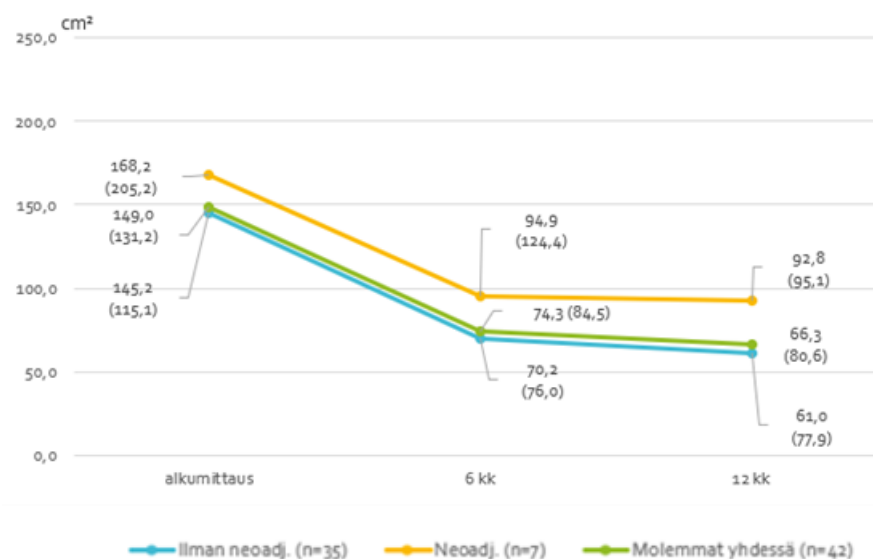
KUVA 8. Lihaksen tiheyden keskiarvot (keskihajonnat) seuranta-aikana.

Neoadjuvanttihoitoja saaneilla potilailla oli vertailuryhmään nähden suuremmat arvot kaikissa rasvamuuttujissa läpi seurantajakson. Merkittävin rasvamuuttujien pienentyminen tapahtui molemmilla ryhmillä ensimmäisen puolivuotisseurannan aikana (kuvat 9–11), muutoksen ollessa molemmilla ryhmillä saman suuntainen. Neoadjuvanttiryhmällä kokonaisrasvan poikkipinta-ala (kuva 9) pieneni ensimmäisen kuuden kuukauden seurantajakson aikana 30,1 %, jonka jälkeen elimistöön alkoi maltillisesti kerääntyä rasvaa (7,2 %). Muulla ryhmällä kokonaisrasvan poikkipinta-ala pienentyi aluksi 40,9 %, jonka jälkeen poikkipinta-alan pienentyminen jatkui 8 % myös jälkimmäisellä seurantajaksoilla. Keskiarvojen ja -hajontojen tarkastelun perusteella molemmissa tutkimusryhmissä olevilla potilailla esiintyi keskiarvoon nähden suurta vaihtelua kokonaisrasvan poikkipinta-alassa.



KUVA 9. Kokonaisrasvan poikkipinta-alan keskiarvot (keskihajonnat) seuranta-aikana.

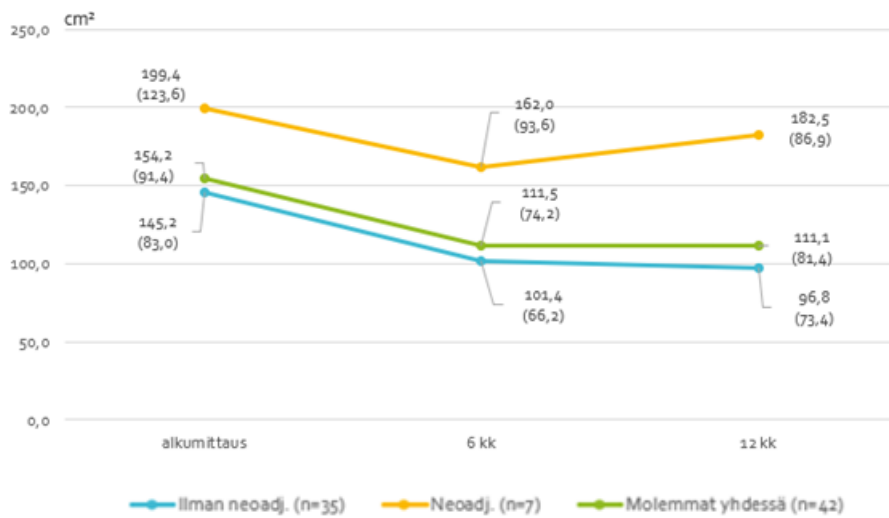
Rasvamuuttujien pinta-aloissa tapahtunutta muutosta vertailtaessa suurin muutos tapahtui molemmilla potilasryhmillä ihonalaisessa rasvassa (kuva 10). Ensimmäisen kuuden kuukauden ajan ihonalaisen rasvan poikkipinta-alassa tapahtui samansuuntainen pieneneminen: neoadjuvanttiryhmällä poikkipinta-alan pieneneyti 43,8 % ja vertailuryhmällä pienenemistä tapahtui 51,7 %. Jälkimmäisellä seurantajaksolla ihonalaisen rasvan poikkipinta-alan pieneneminen hidastui huomattavasti; neoadjuvanttiryhmällä muutos oli -2,2 % ja vertailuryhmällä -2,5 %. Ihonalaisen rasvan poikkipinta-alojen keskiarvojen ja keskihajontojen tarkastelun osoittaa, että etenkin neoadjuvanttiryhmään kuuluvilla potilailla esiintyi keskiarvoon nähden suurempia yksilöllisiä eroavaisuuksia.



KUVA 10. Ihonalaisen rasvan poikkipinta-alan keskiarvot (keskihajonnat) seuranta-aikana.



Sisäelinrasvan poikkipinta-alassa tapahtui edellisten rasvamuuttujien kaltainen kehityskulku ensimmäisen puolen vuoden seurantajaksolla, jolloin sen poikkipinta-ala pieneni neoadjuvanttiryhmällä 19 % sekä vertailuryhmällä 30 % (KUVA 11). Jälkimmäisellä seurantajaksolla neoadjuvanttiryhmällä sisäelinrasvan poikkipinta-alan pienenemisessä tapahtui käänne ja muuttujassa havaittiin lähes 13 % kasvu, kun taas vertailuryhmällä poikkipinta-alan pieneneminen jatkui 4,5 %. Myös tämän muuttujan keskiarvo ja -hajonta lukujen tarkastelu osoitti, että yksilöiden välillä esiintyi suurta vaihtelua keskiarvoon nähden.



KUVA 11. Sisäelin rasvan poikkipinta-alan keskiarvot (keskihajonnat) seuranta-aikana.

## 9 POHDINTA

Tutkielman tarkoituksena oli selvittää, millaisia muutoksia leikattujen mahasyöpäpotilaiden vartalon alueen lihasten poikkipinta-alassa, tiheydessä ja rasvamuuttujien poikkipinta-aloissa tapahtuu ennen leikkausta otetun alkumittauksen, kuuden kuukauden sekä 12 kuukauden seurantapisteen välillä. Lisäksi tutkielmassa tarkasteltiin, miten leikkaukseen valmistelevia neoadjuvanttihoitoja saaneiden potilaiden lihasten poikkipinta-ala, lihastiheys ja rasvamuuttujien poikkipinta-alat erosivat siitä ryhmästä, joka ei saanut kyseistä preoperatiivista hoitoa. Tutkielman tulosten pohjalta voidaan todeta, että mahasyöpäpotilailla luurankolihasen poikkipinta-alassa, lihastiheydessä ja rasvamuuttujien poikkipinta-aloissa tapahtui seuranta-aikana tilastollisesti erittäin merkitsevä muutos. Taustamuuttujilla vakioinnin jälkeen tulokset säilyivät tilastollisesti erittäin merkitsevänä kokonaisrasvan ja ihonalaisen rasvan poikkipinta-alojen osalta ja muissa päämuuttujissa tulokset muuttuivat tilastollisesti merkitseviksi. Luurankolihasmassan ja rasvamassan huomattava väheneminen tapahtui ensimmäisen kuuden kuukauden aikana, jonka jälkeen kaikissa muissa muuttujissa, paitsi sisäelinrasvan määrässä, havaittiin toipumiseen viittaava käänne. Rasvamassan vähenemisellä voidaan olettaa olleen myönteisiä vaikutuksia osalle tutkittavista, sillä lähtötilanteessa 60 % heistä oli ylipainoisia.

Tutkielman alaryhmäanalyysi puolestaan havainnollisti neoadjuvanttihoitoja saaneiden potilaiden kehonkoostumuksessa tapahtuneita eroavaisuuksia muuhun tutkittavien ryhmään nähden. Ryhmien väliset erot jäivät tässä aineistossa pieniksi ja ennakko-oletusten vastaisesti neoadjuvanttihoitoja saaneiden lihasmassa sekä lihastiheys olivat lähtökohtaisesti heikkommat, mitä muulla tutkimusryhmällä, läpi seuranta-ajan. Yllättävää oli myös se, miten neoadjuvanttihoitoja saaneilla lihasten tiheys heikkeni puolen vuoden seurantapisteen jälkeen, mikä käänteisesti osoitti, että lihasten sisään infiltroitui rasvaa jopa siinä määrin, että lähtötilanteen lihasten tiheysarvo alittui ja samanaikaisesti kokonaisrasvan poikkipinta-ala kasvoi. Tutkimuskirjallisuuden mukaan (Goodpaster ym. 2001) nämä tekijät indikoivat yhdessä lihasvoiman heikentymistä. Sen sijaan muilla tutkittavilla lihastiheyden kasvu sekä kaikkien rasvamuuttujien heikentyminen jatkuivat myös jälkimmäisellä seurantajaksolla.

Tutkielman tulokset vahvistavat osaltaan aiempaa tutkimusnäyttöä mahasyöpäpotilaiden kehonkoostumuksessa tapahtuvista muutoksista (Ferreira ym. 2021; Kiyama ym. 2005; Kugimiya ym. 2018; Okamoto ym. 2022). Esimerkiksi Kiyaman tutkimusryhmä (2005)

havaitti gastrektomialeikatuilla potilailla samankaltaisen luurankolihasmassan merkittävän vähentymisen ensimmäisen puolen vuoden aikana. Pro gradu tutkielmassa lihasmassan poikkipinta-alan pientymistä tapahtui huomattavasti enemmän, kuin Kugimiyan ja kumppaneiden (2018) tutkimuksessa (-3.8 %). Sen sijaan eräässä portugalilaisessa tutkimuksessa (Ferreira ym. 2021) mahasyöpäpotilaiden lihasmassan poikkipinta-alan mediaani pienentyi lähtötilanteen ja vuoden seurantamittauksen välillä -10.1 cm<sup>2</sup>, mikä on yhteneväinen tämän pro gradu -tutkielman tuloksen kanssa. Vaikka tässä tutkielmassa lihas- ja rasvamuuttujissa havaittiin toipumiseen viittaava käänne puolen vuoden seurantamittauksen jälkeen, niin aiemmissa tutkimuksissa gastrektomialeikkauksella sekä liitännäishoidoilla on todettu olevan myös pidempiaikaisempia vaikutuksia lihasmassan määrään. Esimerkiksi Okamoto tutkimusryhmä (2022) on osoittanut, että iäkkäämmillä mahasyöpäpotilailla luurankolihasmassaindeksi jatkoi heikentymistään kolmen vuoden ajan, kun taas ihonalaisen rasvan sekä sisäelinrasvan määrän pienentyminen taittui toisesta seuranvuodesta eteenpäin.

Tutkielman tulosten suora vertaaminen aiempiin tutkimuksiin on haastavaa, sillä vastaavaa tutkimusmenetelmää, jossa olisi tarkasteltu lihas- ja rasvamassan poikkipinta-alojen tarkkoja arvoja ja niissä tapahtuneita muutoksia seuranta-aikana, ei ole tietävästi käytetty tieteellisissä julkaisuissa aiemmin. Tutkimuskirjallisuudessa on tyypillisempää, että CT-kuvien tarkat arvot ovat suhteutettu potilaiden pituuden neliöön, jonka avulla on määritetty vertailukelpoisempi luurankolihasindeksi sekä mahdollisesti myös rasvamassaindeksi (Janssen ym. 2002; Kim ym. 2016). Näitä tietoja on puolestaan voitu hyödyntää tutkimuksissa, joissa on haluttu jälkikäteen määrittää aineistossa ilmenevät sarkopeniatapaukset (Nishigori 2018).

Tutkimustulosten vertailtavuutta haastaa myös se, että aiemmissa tutkimuksissa kehonkoostumusta on määritetty CT-kuvien lisäksi magneettikuvauksella, ultraäänitutkimuksilla ja bioimpedanssi -mittauksella (Heymsfield ym. 2015).

Mahasyöpäpotilailla lihas- ja rasvamuuttujien määrällisten ja laadullisten muutosten taustalla vaikuttavat useat tekijät ja niiden aktivoimat lukuisat hienovaraiset solubiologiset prosessit sekä rinnakkaisten elinjärjestelmien väliset yhteydet (Järvinen ym. 2022; McGregory ym. 2014; Sun ym. 2020). Gastrektomialeikkaus on itsessään merkittävä kajoava toimenpide, jonka myötä muun muassa ruoansulatuskanavan anatominen rakenne ja fysiologiset toimintamekanismit muuttuvat (Maksimaityte ym. 2021). Esimerkiksi mahalaukun tuottaman greliini-nimisen peptidihormonin määrä pienenee, mikä tavanomaisessa tilanteessa toimii ruokahalua stimuloivana sekä mahalaukun tyhjenemistä nopeuttavana tekijänä (Ukkola 2003).

Gastrektomialeikatuilla potilailla suun kautta saatavan ravitsemuksen määrä jää niukaksi myös sen vuoksi, että kylläisyyden tunne saavutetaan nopeammin kuin ennen leikkausta (Tegels ym. 2014). Riittämättömän ravitsemuksen tilaa voivat lisäksi heikentää liitännäishoitojen haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja ruokahaluttomuus (Maconi ym. 2008). Nämä tekijät haastavat leikkauksesta toipuvan potilaan painon ylläpitämistä sekä sen kerryttämistä. Myös fyysisen aktiivisuuden lisääminen tai sen palauttaminen ennen leikkausta olleelle tasolle, on usein mahasyöpäleikkauksesta toipuville haastavaa. Tästä esimerkkinä mainittakoon O'Neillin ja kumppaneiden (2019) tutkimus, jonka mukaan ensimmäisen puolen vuoden aikana potilaat raportoivat fyysistä aktiivisuutta heikentäviksi tekijöiksi vaihtelevan terveydentilan, väsymyksen ja voimattomuuden tunteet sekä sen, että he kokevat olevansa liikuntaharjoittelun suhteen riippuvaisia läheistensä tarjoamasta tuesta. Näiden tekijöiden vuoksi elimistön omat, liikunnan avulla aktivoituvat korjaus- ja palautumismekanismit jäävät osittain hyödyntämättä (Bloch ym. 2013).

Kehonkoostumuksen laadulliset ja määrälliset muutokset ovat pitkälle edenneinä merkittävä riski mahasyöpöpotilaiden hoito- ja toipumisennusteelle (Kugimiya ym. 2018; Matsui ym. 2021; Zhang ym. 2021). Keskeisenä haasteena on se, että klinikot tunnistavat lihaskadon prosessit heikosti, minkä vuoksi ne ovat alidiagnosoituja sairauksia ja oireyhtymiä ja sen myötä myös alihoidettuja (Brotto & Abreu 2012; Cruz-Jentoft ym. 2019). Tämän vuoksi olisi tärkeää, että mahasyöpöpotilaiden hoitoprosessissa tunnistettaisiin luurankolihasmassan vähenemiseen viittaavat tekijät mahdollisimman varhaisessa vaiheessa (Anjanappa ym. 2020) ja esimerkiksi kohdennettaisiin ylläpitäviä toimia rasvattoman lihasmassan vähenemisen hillitsemiseksi. Tutkimuskirjallisuuden mukaan moni-interventiomallit, joissa yhdistetään liikunta- ja ravitsemusohjausta sekä lihaskadon prosesseja hillitseviä lääkehoitoja, tukevat osaltaan mahasyöpöpotilaiden lihasterveyden ylläpitämistä ja syöpäsairaudesta toipumista (Anjanappa ym. 2020; Argilés ym. 2012). Moni-interventio tutkimuksiin liittyy useita eettisiä kysymyksiä, kuten toteutuuko tutkimukseen osallistumisessa täysi vapaaehtoisuus (Vuori 2023) tai miten interventioyhdistelmät jakautuvat eri potilaille ja onko heillä riittävästi tietoa interventioiden mahdollisista riskitekijöistä (TENK 2019). Potilaiden lähtökohdat voivat olla hyvin erilaisia, joten yksilöt saattavat hyötyä interventioyhdistelmistä eri tavoin. Tämä voi osaltaan vaikuttaa myös moni-interventiotutkimuksen tulosten yleistettävyyden (Vilka 2007, luku 4.3).

Viime vuosien aikana interventiotutkimuksissa on kiinnostuttu esikuntoutuksen vaiheesta, *prehabilitation*, jolla tarkoitetaan diagnosoinnin ja leikkauksen välistä ajanjaksoa (Lempiäinen ym. 2021). Aiempien tutkimusten mukaan esikuntoutusvaiheessa toteutetuilla moni-interventiomalleilla on osittain pystytty kohentamaan syöpää sairastavien fyysistä ja psyykkistä terveydentilaa sekä tukemaan heidän ravitsemustilaansa (Bolshinsky ym. 2018; Molenaar ym. 2019). Nämä tekijät huomioon ottaen, jatkotutkimuksena olisi mielenkiintoista selvittää prospektiivisellä seurantatutkimuksella, millainen vaikutus laadukkaasti suunnitellulla esikuntoutusvaiheen ravitsemusohjauksella ja ohjatulla lihasvoimaharjoittelulla on mahasyöpäpotilaiden lihasterveyden ylläpitämiseen ja toipumiseen. Jatkotutkimuksissa olisi tärkeää selvittää myös sitä, millainen yhteys lihaskadon prosessien varhaisella tunnistamisella, kohdennetuilla interventioilla sekä säännöllisellä kehonkoostumuksen seurannalla on mahasyöpäpotilaiden luurankolihas- ja rasvamassan määrällisiin ja laadullisiin muutoksiin.

Tämän pro gradu tutkielman vahvuutena on se, että se pohjautui potilasrekisteriaineistoon, joka kerättiin yhdessä kirurgisessa yksikössä. Tämä osaltaan pienensi virheen mahdollisuutta ja tietojen vertailtavuutta, sillä tutkimus-, hoito- ja kirjauskäytänteet olivat yksikön toimintatapojen mukaiset. Tutkimusaineisto oli ainutlaatuinen, sillä se kattoi kaikki gastrektomialeikatut mahasyöpäpotilaat yli 20 vuoden ajalta ja siten se soveltui hyvin retrospektiiviseen aineiston tarkasteluun. Tutkimusasetelman vuoksi potilaita ei kontaktoitu tutkielman puitteissa, eikä siitä aiheutunut heille haittaa. Tutkielman teossa huolehdittiin asianmukaisesti potilaiden tietosuojasta (Vuorela ym. 2014) sekä noudatettiin hyviä tieteellisiä käytänteitä aineiston keruussa ja käsittelyssä sekä yleistä tarkkuutta ja huolellisuutta (TENK 2021).

Tutkielman keskeisenä heikkoutena puolestaan oli se, että analyyseissä hyödynnettävät tarkat kuvantamistiedot löytyivät kaikilta aikapisteiltä vain suhteellisen pieneltä osalta potilaista, mikä osaltaan vaikuttaa tutkielman luotettavuuteen ja heikentää siten tutkimustulosten laajempaa yleistettävyyttä. Toisaalta GEE-mallin käyttö mahdollisti analyyysien teon nojaten aineiston laajempiin kuvantamistietoihin. Analyysimenetelmät tuottivat toisiaan täydentävää tietoa, sillä ANOVA:lla analysoitu ryhmä säilyi seurannan aikana samana, kun taas GEE-mallissa huomioitiin koko aineistossa esiintyneet CT-kuvat kultakin aikapisteeltä. Tutkimukseen sisältyviä sekoittavia tekijöitä ja niiden tuottamaa harhaa (Vuorela ym. 2014) pyrittiin välttämään tässä tutkimuksessa vakioimalla GEE-mallin tulokset tutkimuksen

taustamuuttujilla. Aineistoanalyysissä virhetulkintaa saattoi rasvamuuttujien osalta aiheuttaa myös se, ettei potilasaineistossa ollut erikseen raportoitu sitä, oliko potilaalta poistettu gastrektomialeikkauksen yhteydessä omentti vai ei, joten tätä tietoa ei voitu huomioida analyyseissä.

Myös alaryhmäanalyysin tuloksiin on suhtauduttava varauksella, sillä neoadjuvanttihoitoja saaneiden ryhmä osoittautui hyvin pieneksi, mikä heikentää analyysin luotettavuutta. Mikäli alaryhmäanalyysissä olisi huomioitu sukupuolivakioinnit, olisi ryhmien väliset erot oletettavasti hävinneet. Tätä selittää se, että enemmistö neoadjuvanttiryhmään kuuluvista potilaista oli naisia, jolloin heidän luurankolihasmassansa ja rasvamassansa määrälliset ja laadulliset ominaisuudet olivat myös heidän omalle sukupuolelleen tyypillisemmät (Blaak 2001). Valitut tutkimusmenetelmät vastasivat kuitenkin pro gradu -tutkielman tarkoitukseen ja niiden pohjalta pystyttiin kuvaamaan tässä tutkimusaineistossa tapahtuneita kehon koostumuksen muutoksia. Tutkielman tuomana lisäarvona voidaan pitää sitä, että se tuotti tutkimusalalle havainnollistavaa tietoa laadukkaasta suomalaisesta potilasaineistosta.

Yhteenvetona voidaan todeta, että tässä tutkimusaineistossa mahasyöpäpotilaiden kehonkoostumuksessa tapahtui tilastollisesti merkitseviä ja osittain erittäin merkitseviä määrällisiä ja laadullisia muutoksia. Lihaskadon ilmiöt liittyvät mahasyövän lisäksi useisiin muihin syöpäsairauksiin, minkä vuoksi on tärkeää, että tulevaisuudessa edistetään määrätietoisesti monitieteellistä kehon koostumuksen muutoksiin ja lihaskadon prosesseihin keskittyvää tutkimusta sekä kartoitetaan sekundaari- ja tertiäripreventiivisten interventioiden mahdollisuuksia. Tutkimusalan tuottamaa tietoa on mahdollista soveltaa muun muassa osaksi kansanterveystyötä, jossa lihasterveyden ylläpitämisen teema ansaitsisi enemmän näkyvyyttä sekä vakiintuneen paikan syöpäsairauksia ennaltaehkäisevän työn rinnalla.

## LÄHTEET

- Ahmed, B., Sultana, R. & Greene, M. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 137:111315. doi:10.1016/j.biopha.2021.111315.
- Aichinger, H., Dierker, J., Joite-Barfuß, S. & Säbel, M. (2012). Exposure and Image Quality in X-Ray Diagnostic Radiology. 2. painos. E-kirja. Berlin: Springer-Verlag. Viitattu 8.4.2023.
- Akazawa, N., Kishi, M., Hino, M., Tsuji, R., Tamura, K., Hioka, A. & Morijama, H. (2021). Relationship Between Aging and Intramuscular Adipose Tissue in Older Inpatients. *Journal of the American Medical Directors Association* 22 (6), 1287–1291.
- Alakare, J. & Strandberg, T. (2020). Gerastenia – kuinka tunnistan ja miksi? *Lääkärilehti* 75 (22), 1369–1372.
- Al-Mansoori, L., Al-Jaber, H., Prince, M. & Elrayess, M. (2022). Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation* 45 (1), 31–44.
- Amin, M., Greene, F., Edge, S., Compton, C., Gershenwald, J., Brookland, R., Meyer, L., Gress, D., Byrd, D. & Winchester, D. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67, 93–99.
- Anjanappa, M., Corden, M., Green, A., Roberts, D., Hoskin, P., McWilliam, A. & Choudhury, A. (2020). Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Technical innovations & Patients Support in Radiation Oncology* 16, 50–57.
- Anker, M., Holcomb, R., Muscaritoli, M., von Haeling, S., Haverkamp, W., Jatoi, A., Morley, J., Strasser, F., Landmesser, U., Coats, A. & Anker, S. (2019). Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 10, 22–34.
- Anwar, T. (2019). Autophagosome Biogenesis: ATG4, TRIM17 and Beclin 1 localization. University of Helsinki, Faculty of Biological and Environmental Sciences Doctoral Program in Integrative Life Science. Väitöskirja. Viitattu 3.10.2021. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/307490/autophag.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

- Aoyama, T. (2020). Perioperative body composition changes in the multimodal treatment of gastrointestinal cancer. *Surgery Today* 50, 217–222.
- Arango-Lopera, V., Arroyo, P., Gutiérrez-Robledo, L., Pérez-Zepeda, M. & Cesari, M. (2013). Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 17 (3), 259–262.
- Argilés, J., Busquets S., López-Soriano, Costelli, P., & Penna, F. (2012). Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 3 (2), 73–76.
- Argilés, J., Busquets, S., Stemmler, B., López-Soriano, F. (2014). Cancer Cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews. Cancer* 14 (11), 754–762.
- Argilés, J., Compos, N., Lopez-Pedrosa, J., Rueda, R. & Rpdriquez-Mañas. (2016). Skeletal Muscle Regulates Metabolism via Interorgan Crosstalk: Roles in Health and Disease. *Journal of the American Medical Directors Association* 17 (9), 789–796.
- Argilés, J., López-Soriano, F. & Busquets, S. (2019). Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition* 66, 11–15.
- Aubrey, J., Esfandiari, N, Baracos, V., Buteau, F., Frenette, J., Putman, C. & Mazurak, V. (2014). Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiologica* 210, 489–497.
- Aversa, Z., Zhang, X., Fielding, R., Lanza, I. & LeBrasseur, N. (2019). The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone* 127, 26–36.
- Bae, J.-M. (2021). Sex as an effect modifier in the association between alcohol intake and gastric cancer risk. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 13 (5), 453–461.
- Balakrishnan, M., George, R., Sharma, A. & Graham, D. (2017). Changing Trends in Stomach Cancer Through the World. *Current Gastroenterology Reports* 19:36. doi:10.1007/s11894-017-0575-8.
- Bano, G., Trevisan, C., Carraro, S., Solmi, M., Luchini, C., Stubbs, B., Manzato, E., Sergi, G. & Venonese, N. (2017). Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 96, 10–15.
- Baracos, V., Martin, L., Murray, K., Guttridge, D. & Fearon, K. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nature reviews disease primers* 4, 17105. doi:10.1038/nrdp.2017.105.
- Baracos, V., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I. & Antoun, S. (2010). Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of



- cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91 (4), 1133S–1137S.
- Bartel, A., & Heeren, J. (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology* 10, 24–36.
- Beaudart, C., Zaaria, M., Pasleau, F., Reginster, J.-Y. & Bruyère, O. (2017). Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 17. doi:10.1371/journal.pone.0169548.
- Blaak, E. (2001). Gender differences in fat metabolism. *Nutrition and Physiological Function and Metabolic Care* 4, 499–502.
- Bloch, W., Zopf, E., Zimmer, P. & Bauman, F. (2013). Role of physical activity in tumor patients and possible underlying mechanisms. *European Review of Aging and Physical Activity* 10, 25–32.
- Bolshinsky, V., Li, M., Ismail, H., Burbury, K., Riedel, B., & Heriot, A. 2018. Multimodal Prehabilitation Programs as a Bundle of Care in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Systematic Review. *Diseases of the colon & rectum* 61 (1),124–138.
- Booth, F., Laye, M. & Roberts, M. (2011). Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *Journal of Applied Physiology* 111. 1497–1504. doi:10.1152/jappphysiol.00420.2011.
- Brierley, J., Gospodarowicz, M. & Wittekind, C. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Union for International Cancer Control (UICC). Eighth edition. John Wiley & Sons. Chichester, West Sussex, UK, 63–66.
- Brotto, M. & Abreu, E. (2012). Sarcopenia: Pharmacology of Today and Tomorrow. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 3, 540–456. doi:10.1124/jpet.112.191759.
- Camargo, M., Goto, Y., Zabaleta, J., Morgan, D. Correa, P. & Rabkin, C. (2012) Sex Hormones, Hormonal Interventions, and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 21 (1), 20–38.
- Cannon, B. & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews* 84 (1), 277–359.
- Carmeli, E., Coleman, R. & Reznick, A. (2002). The biochemistry of aging muscle. *Experimental Gerontology* 37, 477–489.

- Carneiro, F., Olicieira, C. & Seruca, R. 2010. Pathology and Genetics of Familial Gastric Cancer. *International Journal of Surgical Pathology* 18 (3), 33S–336S. doi:10.1177/1066896910366463.
- Cercato, C. & Fonseca, F. (2019). Cardiovascular risk and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 11, 74. doi:0.1186/s13098-019-0468-0.
- Chait, A. & den Hartigh (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (22).
- Chang, E., Varghese, M. & Singer, K. (2018). Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. *Current Diabetes Reports* 18 (9), 69. doi:10.1007/s11892-018-1031-3.
- Chidozie, E. (2011): Body composition measurements: principles and practice. Teoksessa Bienertová-Vašků, J. (toim.) Body fat: composition, measurements, and reduction procedures. E-kirja. New York: Nova Science Publishers. Viitattu 4.10.2022.
- Chmiela, M., Karwowska, Z., Gonciarz, W., Allushi, B. & Stączek, P. (2017). Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* 23 (9), 1521–1540.
- Chouchani, E. & Kajimura, S. (2019). Metabolic adaption and maladaptation in adipose tissue. *Nature Metabolism* 1 (2), 189–200.
- Collins, B., Laakkonen, E. & Lowe, D. (2019). Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone* 123, 137–144.
- Colloca, G., Di Capua, B., Bellieni, A., Cesari, M., Marzetti, E., Valentini, V. & Calvani, R. (2019). Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 10, 504–509.
- Combaret, L., Dardevet, D., Béchet, D., Taillandier, D., Mosoni, L. & Attaix, D. (2009). Skeletal muscle proteolysis in aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 12, 37–41.
- Compton, C., Byrd, D., Garcia-Aguilar, J., Kurtzman, S., Olawaiye, A. & Washington, M. (2012) Stomach. Teoksessa (toim.) Compton, C., Byrd, D., Garcia-Aguilar, J., Kurtzman, S., Olawaiye, A. & Washington, M. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook 2*. painos. New York, NY: Springer New York, 140–153.
- Cooper, G. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2. painos. E-kirja. Sunderland (MA): Sinauer Associates. Viitattu 22.5.2022.

- Cruz-Jentoft, A., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A., Schneider, S., Sieber, C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M. & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Aging* 48 (1) 16–31.
- Daash, S., Rizeq, B. & Nasrallah, G. (2018). Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. Journal of Cellular Physiology* 234, 13–22.
- DeBari, M. & Abbot, R. (2022). Adipose Tissue Fibrosis: Mechanism, Models and Importance. *International Journal of Molecular Science* 21 (17), 6030. doi:10.3390/ijms21176030.
- De Carvalho, F., Justice, J., de Freitas, E., Kershaw, E. Sparks, L. (2019). Adipose Tissue Quality in Aging: How Structural and Functional Aspects of Adipose Tissue Impact Skeletal Muscle Quality. *Nutrients* 11, 2553. doi:10.3390/nu11112553.
- De Pergola, G. & Silvestris, F. (2013). Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity* 291546. doi:10.1155/2013/291546.
- den Boer, R., Jones, K., Ash, S., Boxel, G., Gillies, R., Ruurda, J., Sgromo, B., Silva, M. & Maynard, N. (2020). Impact on postoperative complications of changes in skeletal muscle mass during neoadjuvant chemotherapy for gastro-oesophageal cancer. *British Journal of Surgery Open* 4 (5), 847–854.
- Distefano, G. & Goodpaster, B. (2018). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine* 8 (3). doi:10.1101/cshperspect.a029785.
- Divella, R., De Luca, R., Abbate, I., Naglieri, E. & Daniele, A. (2016). Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer* 7 (15), 2346–2359.
- Dong, Q.-T., Cai, H.-Y., Zhang, Z., Zou, H.-B., Dong, W.-X., Wang, W.-B., Song, H.-N., Luo, X., Chen, X.-L. & Huang, D.-D. (2021). Influence of body composition, muscle strength, and physical performance on the postoperative complications and survival after radical gastrectomy for gastric cancer: A comprehensive analysis from a large-scale prospective study. *Clinical Nutrition* 40, 3360–3369.
- Dunne, R., Roussel, B., Culakova, E., Pandya, C., Fleming, F., Hensley, B., Magnuson, A., Loh, K., Gilles, M., Ramsdale, E., Maggiore, R., Jatoi, A., Mustian, K., Dale, W. & Mohile, S. (2019). Characterizing cancer cachexia in the geriatric oncology population. *Journal of Geriatric Oncology* 10 (3), 415–419.

- Eley, H. & Tisdale, M. (2007). Skeletal Muscle Atrophy, a Link between Depression of Protein Synthesis and Increase in Degradation. *The Journal of Biological Chemistry* 282 (19), 7087–7097.
- Evangelos, C. (2011). Aging and Variability of Voluntary Contractions. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 39 (2), 77–84.
- Evans, W., Morley, J., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W., Muscaritoli, M., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R. & Anker, S. (2008). Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* 27, 793–799.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N. Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S. & Baracos, V. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology* 12, 489–495.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D., Piñeros, M., Znaor, A & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer* 149 (4), 778–789).
- Ferreira, M., Barreira, A., Sardinha, F., Costa, J, Rodrigues, J., Goncalves, A. & Costa, P., (2021). Sarcopenia in gastric cancer and body composition changes after gastrectomy. *Revista Portuguesa de Cirurgia* 51, 23–34.
- Frontera, W. & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international* 96 (3), 183–195.
- Gadelha, A., Neri, S., Oliveira, R., Bottaro, M., David A., Vanishelboim, B. & Lima, R. (2018). Severity of sarcopenia is associated with postural balance and risk of falls in community-dwelling older women. *Experimental Aging Research* 44 (3), 1–12.
- Galic, S., Oakhill, J. & Steinberg, G. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2, 129–139.
- Ge, S., Feng, X., Shen, L., Wei, Z., Zhu, Q. & Sun, J. (2012). Association between Habitual Dietary Salt Intake. *Gastroenterology Research and Practice* 2012. doi:10.1155/2012/808120.
- Geer, E. & Shen, W. (2009). Gender Differences in Insuline Resistance, Body Composition, and Energy Balance. *Gender Medicine* 6 (1), 60–75.

- Giralt, M. & Villarroya, F. (2013). White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 154 (9), 2992–3000. doi:10.1210/en.2013-1403.
- Goldman, L. (2007) Principles of CT and CT Technology. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 35 (3), 115–128.
- González-Alonso, J. (2012). Human thermoregulation and the cardiovascular system. *Experimental Physiology* 97.3, 340–346. doi:10.1113/expphysiol.2011.058701.
- Goodpaster, B., Carson, C., Visser, M., Kelley, D., Scherzinger, A., Harris T., Stamm, E. & Newman, A. (2001). Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *Journal of Applied Physiology* 90, 2157–2165.
- Goodpaster, B., Kelley, D., Thaete, L. & Ross, R. (2000). Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *Journal of Applied Physiology* 89 (1), 104–110.
- Goodpaster, B., Park, S., Harris, T., Kritchevsky, S., Nevitt, M., Schwartz, A., Simonsick, E., Tykavsky, F., Visser, M. & Newman, A. (2006). The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 61 (10), 1059–1064.
- Graffy, P., Liu, J., Pickhardt, P., Burns, J., Yao, J. & Summers, R. (2019). Deep learning-based muscle segmentation and qualification at abdominal CT: application to a longitudinal adult screening cohort for sarcopenia assessment. *The British Journal of Radiology* 92: 20190327. doi:10.1259/bjr.20190327.
- Hajer, G., van Haeften, T. & Visseren, F. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 29 (24), 2959–2971. doi:10.1093/eurheartj/ehn387.
- Harms, M. & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 19, 1252–1263.
- Hayashi, N., Ando, Y., Gyawali, B., Shimokata, T., Maeda, O., Fukaya, M., Goto, H., Nagino, M. & Kodera, Y. (2016). Low skeletal muscle density is associated with poor survival in patients who receive chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Oncology Reports* 35, 1727–1731.
- Heinonen, S. (2016). Adipose Tissue Metabolism in Acquired Obesity. University of Helsinki. Faculty of Medicine University of Helsinki. Väitöskirja. Viitattu 3.3.2023. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/168311/adiposet.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

- Helminen, O. (23.7.2019). Gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri Olli Helmisen haastattelu. Keskussairaala, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri.
- Helminen, O. (2.6.2022). Gastroenterologisen kirurgian erikoislääkäri Olli Helmisen sähköposti. Oulun yliopistollinen sairaala.
- Hepple, R. & Rice, C. (2016). Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *The Journal of Physiology* 594 (8), 1965–1978.
- Herold, J. & Kalucka, J. (2020). Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. *Frontiers in Physiology* 11, 624903. doi:10.3389/fphys.2020.624903.
- Hetemäki, N., Mikkola, T., Tikkanen, M., Wang, F., Hämäläinen, E., Turpeinen, U., Haanpää, M., Vihma, V. & Savolainen-Peltonen, H. (2021). Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 209, 105849. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105849.
- Heymsfield, S., Gonzalez, C., Lu, J., Jia, G & Zheng, J. (2015). Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proceedings of the Nutrition Society* 74 (4), 355–366.
- Heymsfield, S., Smith, B., Chung, E., Watts, K., Gonzalez, M., Yang, S., Heo, M., Thomas, D., Turner, D., Bosy-Westphale, A. & Müller, M. (2022). Phenotypic difference between people varying in muscularity. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 13, 1100–1112.
- JafariNasabian, P., Inglis, J., Reilly, W., Kelly, O. & Ilich, J., (2017). Aging human body: changes in bone, muscle, and body fat with consequent changes in nutrient intake. *Journal of Endocrinology* 234, R37–R51. doi:10.1530/JOE-16-0603.
- Janssen, I., Heymsfield, S. & Ross, R. (2002). Low Relative Skeletal Mass (Sarcopenia) in Older Persons is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. *Journal of American Geriatrics Society* 50 (5), 889–896.
- Janssen, I., Heymsfield, S., Wang, Z. & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88. *Journal of Applied Physiology* 89, 81–88.
- Joensuu, H. 2013. Syövän liitännäishoidot. Teoksessa: Joensuu, H., Roberts, P., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Jyrkkiö, S., Kouri, M. & Teppo, L. (toim.). Syöpätaudit. E-kirja. Viitattu: 20.4.2022.

- Järvinen, T., Pöllänen, N., Pirinen, E. & Hulmi, J. (2022). Kakeksian mekanismit ja hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 138 (8), 669–676.
- Kalyani, R., Corriere, M. & Ferrucci, L. (2014). Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2 (10), 819–829.
- Kamarajah, S., Bundred, J. & Tan, B. (2019). Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*: 22, 10–22.
- Karczewski, J., Begier-Krasińska, B., Staszewski, R., Popławska, E., Gulczynzka-Elhadi, K. & Dobrowolska, A. (2019). Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Digestive Diseases and Sciences* 64 (10), 2740–2749.
- Karttunen, T. (2009). Ruokatorven syövä ja mahasyövän syyt ja luonne. *Patologia. Focus Oncologiae, Syöpäsäätiön julkaisuja nro 10. Ruokatorven syöpä ja mahasyöpä*, 22–28.
- Kauranen, K. (2014). *Lihask rakenne, toiminta ja voimaharjoittelu*. Helsinki: Liikuntatieteellinen Seura.
- Kaye, S., Heinonen, S. & Pietiläinen, K. (2020). Kaksosten hankinnallinen lihavuus. *Duodecim* 136, 1880–1888.
- Kelly, D. & Jones, T. (2015). Testosterone and obesity. *Obesity Reviews* 16, 581–606. doi:10.1111/obr.12282.
- Kelsen, D., van he Velde, C. & Minsky, B. (2008). *Gastric cancer: Clinical Management*. Teoksessa Kelsen, D. & Didona, L. (toim.) *Gastrointestinal oncology: principles and practice*. 2. painos. E-kirja. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 285–316. Viitattu 3.3.2023.
- Kershaw, E. & Flier, J. (2004). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinival Endocrinology & Metabolism*. 89 (6), 2548–2556.
- Khanal, P., He, L., Herbert, A., Stebbings, G., Onambele-Pearson, G., Degens, H., Morse, C., Thomis, M. & Williams, A. (2020) *Genes* 11 (12), 1459. doi:10.3390/genes11121459.
- Khodabukus, A. (2021). Tissue-Engineered Skeletal Muscle Models to Study Muscle Function, Plasticity, and Disease. *Frontiers in Physiology* 12, 619710. doi:10.3389/fphys.2021.619710.
- Kim, K., Jang, H. & Lim, S. (2016). Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weigh-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean journal of international medicine* 31 (4), 643–650

- Kiyama, T., Mizutani, T., Okuda, T., Fujita, I., Tokunaga, A., Tajiri, T. & Barbul, A., (2005). Postoperative Changes in Body Composition After Gastrectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* volume 9, 313–319.
- Knapp, S. (2020). Adipose Tissue. <https://biologydictionary.net/adipose-tissue/>. Viitattu 1.5.2023.
- Koivukangas, M., Stranberg, T., Leskinen, R., Keinänen-Kuikaanniemi, S. & Antikainen, R. (2017). Vanhuksen gerastenia – tunnista riskipotilas. *Lääkärilehti* 72 (7), 452–430.
- Kokkola, A. (2022). Mahasyöpä diagnosoidaan usein vasta levinneenä. *Suomen lääkärilehti* 77 (39–40), 1597–1600.
- Kokkola, A. & Salminen, P. (2018). Mahasyövän oireet, diagnostiikka ja levinneisyystutkimukset. Teoksessa Leppäniemi, A., Kuokkanen, H. & Salminen, P. (toim.) *Kirurgia* 3. painos. Helsinki: Duodecim, 110–112.
- Kraemer, W., Ratamees, N., Hymer, W., Nindl, B. & Fragala, M. (2020). Growth Hormone(s), Testosterone, Insuline-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth with Exercise. *Frontiers in Endocrinology* 11, 33. doi:10.3389/fendo.2020.00033.
- Kudou, K., Saeki, H., Nakashima, Y., Edahiro, K., Korehisa, S., Taniguchi, D., Tsutsumi, R., Nishimura, S., Nakaji, Y., Akiyama, S., Tajiri, H., Nakanishi, R., Kurashige, J., Sugiyama, M., Oki, E. & Maehara, Y. (2017). Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Esophagogastric Junction Cancer or Upper Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 24(7), 1804–1810.
- Kugimiya, N., Harada, E., Oka, K., Kawamura, D., Suehiro, Y., Takemoto, Y. & Hamano, K. (2018). Loss of skeletal muscle mass after curative gastrectomy is a poor prognostic factor. *Oncology Letters* 16 (1), 1341–1347.
- Kuwada, K., Kuroda, S., Kikuchi, S., Yoshida, R., Nishizaki, M., Kagawa, S. & Fujiwara, T. (2019). Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Research* 39, 2241–2249.
- Lafontan, M. (2014). Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes & Metabolism* 40, 16–28.
- Lafortuna, C., Tresoldi, D. & Rizzo, Giovanna, G. (2013). Influence of body adiposity on structural characteristics of skeletal muscle in men and women. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 34, 47–55.



- Landers-Ramos, R. & Prior, S. (2018). The Microvasculature and Skeletal Muscle Health in Aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 46(3), 172–179.
- Larsson, L., Dagens, H., Li, M., Salviati, L., Lee, Y., Thompson, W., Kirkland, J. & Sandri, M. (2019). Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiological Reviews* 99(1), 427–511.
- Laurila, S., Lahesmaa, M., Nuutila, P. & Virtanen, K. (2020). Ruskean rasvakudoksen toiminta ja merkitys. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 136 (6), 625–632.
- Lawrence, B., Kidd, M., Svejda, B. & Modlin, I. (2011). A Clinical Perspective on Gastric Neuroendocrine Neoplasia. *Current Gastroenterology Reports* 13, 101–109.
- Lecker, S., Solomon, V., Mitch, W. & Goldberg, A. (1999). Muscle Protein Breakdown and the Critical Role of the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States. *The Journal of Nutrition* 129, 227S–237S. doi:10.1093/jn/129.1.227S.
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P. & Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update* 23 (3), 300–321.
- Leinonen, M. (2016). Harvinaiset syövät. Verkkosivu. Viitattu 14.5.2022.  
<https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/harvinaiset-syovat/>.
- Lempiäinen, S., Jyrkkiö, S., Minn, H. & Heinonen, I. (2021). Liikunnan vaikutukset syövän ehkäisyssä, hoidossa ja kuntoutuksessa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 137 (5), 464–469.
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parillo, L., Formisano, P., Raciti, G., Beguinot, F. (2019). Adipose Tissue Dysfunctions as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (9), 2358. doi:10.3390/ijms20092358.
- Lovejoy, J., Champagne, C., de Jonge, L., Xie, H. & Smith, S. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International journal of Obesity* 32, 949–958.
- Lu, B., Huang, L., Cao, J., Li, L., Wu, W., Chen, X. & Ding, C. (2021). Adipose tissue macrophages in aging-associated adipose tissue function. *The Journal of Physiological Sciences* 71, 38. doi:10.1186/s12576-021-00820-2.
- Luo, L. & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology* 231(3), R77-R99. doi:10.1530/JOE-16-0211.

- Maconi, G., Manes, G. & Porrp. G. (2008). Role of symptoms in diagnosis and outcomes of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* 14 (8), 1149–1155.
- Maksimaityte, V., Bausys, A., Kryzauskas, M., Luksta, M., Stundiene, I., Bickaite, K., Bausys, B., Poskus, T., Bausys, R. & Strupas, K. (2021). Gastrectomy impact on the gut microbiome in patients with gastric cancer: A comprehensive review. *World of Gastrointestinal Surgery* 13 (7), 678–688.
- Marieb, E. (2015). *Essentials of Human Anatomy and Physiology* 11. painos. E-kirja. Harlow: Pearson Education Limited. Viitattu 22.5.2022.
- Marqués, J., González-Pons, M. & Cruz-Correa (2016). Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 45 (3), 413–428.
- Martin, L., Tom, M., Basualdo-Hammond, C., Baracos, V. & Gramlich, L. (2022). Piloting a training program in computed tomography skeletal muscle assessment for registered dietitians. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 46,1317–1325.
- Matsui, R., Inaki, N. & Tsuji, T. (2021). Impact of preoperative muscle quality on postoperative severe complications after radical gastrectomy for gastric cancer patients. *Annals of Gastroenterological Surgery Journal* 5 (4), 510–518.
- McGlory, C., van Viet, S., Stokes, T., Mittendorfer, B. & Phillips, S. (2019). The impact of exercise and nutrition on the regulation of skeletal muscle mass. *The Journal of Physiology* 597 (5), 1251–1258.
- McGregory, R., Cameron-Smith, D. & Poppit, S. (2014). It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longevity & Healthspan* 3 (9). Viitattu 22.5.2022. <http://www.longevityandhealthspan.com/content/3/1/9>.
- Mihor, A., Tomsic, S., Zagar, T., Lokar, K., Zadnik. V. (2020). Socioeconomic Inequalities in Cancer Incidence in Europe: A Comprehensive Review of Population-Based Epidemiological Studies. *Radiology and Oncology* 54 (1), 1–13.
- Mirzoev, T. (2020). Skeletal Muscle Recovery from Disuse Atrophy: Protein Turnover Signaling and Strategies for Accelerating Muscle Regrowth. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (21), 7940. doi:10.3390/ijms21217940.
- Mokdad, A., Browman, E., Dietx, W., Vinicor, F., Bales, V. & Marks J. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama* 289 (1), 76–79.

- Molenaar, C., Papen-Botterhuis, N., Herrle, F. & Slooter, G. (2019). Prehabilitation, making patients fit for surgery – a new frontier in perioperative care. *Innovative surgical science* 4 (4), 132–138.
- Mourtzakis, M. Prado, C., Lieffers, J. Reiman, T., McCargar, L., Baracos, V. (2008). A Practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 33 (5), 997–1006.
- Mukund, K. & Subramaniam, S. (2019). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews. System Biology and Medicine* 12 (1), e1462. doi:10.1002/wsbm.1462.
- Muresan, B., Juan, C., Artero, A., Machancoses, A., Blanco, P., Montoro, A., Ferrando, J., Valdenerobro, R., Ríos, J., del Castillo, J., Cascales, J. & Torrecilla, J. (2019). Measurement of body composition in cancer patients using CT planning scan at the third lumbar vertebra. *Nutrición Hospitalaria* 36 (6), 1307–1314.
- Murgia, M., Toniolo, L., Nagaraj, N., Ciciliot, S., Vindigini, V., Schiaffino, S., Reggiani, C. & Mann, M. (2017). Single Muscle Fiber Proteomics Reveals Fiber-Type-Specific Features of Human Muscle Aging. *Cell Reports* 19 (11), 2396–2409.
- Murnane, L., Forsyth, A., Koukounaras, J., Pilgrim, C., Shaw, K., Brown, W., Mourtzakis, M., Tierney, A. & Burton, P. (2021). Myosteatosi predicts higher complications and reduced overall survival following radical oesophageal and gastric cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 47, 2295–2303.
- Mustajoki, P. (2022). Vyötärölihavuus (keskivartaloliavuus, omenaliavuus). *Lääkärikirja Duodecim*, dlk00890 (032.093). Viitattu 17.3.2023.
- Narici, M. & Maffulli, N. (2010). Sarcopenia: characteristics, mechanism and functional significance. *British Medical Bulletin* 95, 139–159.
- National Institute of Health, National Cancer Institute (2021). Structure of Skeletal Muscle. Viitattu 7.10.2021. <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/muscular/structure.html>.
- Newman, A. Haggerty, C., Goodpaster, B., Harris, T., Kritchevsky, S., Nevitt, M., Miles, T., Visser, M. & Health Aging and Body Composition Research Group (2003). Strength and Muscle Quality in a Well-Functioning Cohort of Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 51, 323–330.

- Nie, X., Xie, R. & Tuo, B. (2018). Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract. *Digestive diseases and sciences* 63 (3), 583–596.
- Nieminen, A. (2021). Gastric Cancer: characterization of early disease, predisposing and modulating factors. Doctoral programme in Clinical Research, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Doctoral dissertation. Väitöskirja. Viitattu: 14.5.2022. [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/324357/nieminen\\_anna\\_dissertation\\_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/324357/nieminen_anna_dissertation_2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- Nishigori, T., Tsunoda, S., Obama, K., Hisamori, S., Hashimoto, K., Itatani, Y., Okada, K. & Sakai, Y. (2018). Optimal Cutoff Values of Skeletal Muscle Index to Define Sarcopenia for Predictor of Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 25, 3596–3603.
- Okamoto, A., Aikou, S., Iwata, R., Oya, S., Kawasaki, K., Okumura, Y., Yagi, K., Yamashita, H., Nomura, S. & Seto, Y. (2022). The type of gastrectomy affects skeletal muscle loss and the long-term outcomes of elderly patients with gastric cancer: a retrospective study using computed tomography images. *Surgery Today* 52, 812–821.
- O’Neill, L., Bennett, A., Guinan, E., Reynolds, J. & Hussey, J. (2019). Physical recovery in the first six months following esophago-gastric cancer surgery. Identifying rehabilitative needs: a qualitative interview study. *Disability and Rehabilitation* 43 (10), 1396–1403.
- O’Neill, L., Moran, J., Guinan, E., Reynolds, J. & Hussey, J. (2018). Physical decline and its implications in the management of esophageal and gastric cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship* 12, 601–618.
- Orditura, M., Galiza, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M., Andreozzi, F., Ventriglia, J., Savastano, B. Mabilia, A., Lieto, E., Ciardiello, F. & De Vita, F. (2014). Treatment of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology* 20 (7), 1635–1649.
- Ou, M.-Y., Zhang, H., Tan, P.-C., Zhou, S.-B. & Li, Q.-F. (2022). Adipose tissue aging: mechanism and therapeutic implications. *Cell Death and Disease* 13, 300. doi:10.1038/s41419-022-04752-6.
- Ouchi, N., Parker, J., Lugus, J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 11 (2), 85–97.

- Palliativinen hoito ja saattohoito. (2019). Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim ja Käypähoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 17.5.2021. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50063>.
- Park, A., Kim, W., Bae, K.-H. (2014). Distinction of white, beige and brown adipocyte derived from mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*. 6 (1), 33–42.
- Park, H., Kim, H., Beom, S., Rha, S., Chung, H., Kim, J., Chun, Y., Lee, S., Choe, E.-A., Heo, S., Noh, S., Hyung, W., Cheong, J.-H., Kim, H.-I., Son, T., Baek, S.-E. & Jung, M. (2018). Marked Loss of Muscle, Visceral Fat, or Subcutaneous Fat After Gastrectomy Predicts Poor Survival in Advanced Gastric Cancer: Single-Centered Study from the CLASSIC Trial. *Annals of Surgical Oncology* 25, 3222–3230.
- Pavelka, M., & Roth, J. (2015). Adipose tissue. Teoksessa: *Functional Ultrastructure: Atlas of Tissue Biology and Pathology*. 3. painos. E-kirja. New York City: Springer Publishing. Viitattu: 3.3.2023.
- Pergola, G. & Sovestris, F. (2013). Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity* 291546. doi:10.1155/2013/291546.
- Petruzzelli, M., Schweiger, M., Schreiber, R., Campos-Olivas, R., Tsoli, M., Allen, J., Swarbrick, M., Rose-John, S., Rincon, M., Robertson, G., Zechner, R. & Wagner, E. (2014). A Switch from White to Brown Fat Increases Energy Expenditure in Cancer-Associated Cachexia. *Cell Metabolism* 20 (3), 433-447.
- Pilkington, A-C., Paz, H. & Wankhade, U. (2021). Beige Adipose Tissue Identification and Marker Specificity - Overview. *Frontiers in Endocrinology*. doi:10.3389/fendo.2021.599134.
- Pilleron, S., Soto-Perez-de-Celis, E., Vignat, J., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Bray, F. & Sarfati, D. (2020). Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *International Journal of Cancer* 148, 601–608.
- Pitkääniemi, J., Malila, N., Tanskanen, T., Dagerlund, H., Heikkinen, S. & Seppä, K. (2022). Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki. Viitattu: 14.5.2022. [https://syoparekisteri.fi/assets/files/2022/06/Syopa-2020-raportti\\_fin.pdf](https://syoparekisteri.fi/assets/files/2022/06/Syopa-2020-raportti_fin.pdf).
- Powers, S., Lynch, G., Murphy, K., Reid, M. & Zijdewind, I. (2016). Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 48 (11), 2307–2319.

- Qaisar, R., Bhaskaran, S. & Van Remmen, H. (2016). Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. *Free Radical Biology and Medicine* 98, 56–67.
- Rasmussen, B. & Volpi, E. (2012). *Muscle biology and mTORC1 Signaling in Aging*. Teoksessa: Cruz-Jentoft, A. & Morley, J. *Sarcopenia*. E-kirja. West Sussex: Wiley-Blackwell. Viitattu: 4.10.2022.
- Raufman J.-P. & Goldberg, E. (2008). *Stomach and duodenum: anatomy and structural anomalies*. Teoksessa: Yamada, T., Alpers, D., Kalloo, A., Kaplowitz, N., Owyang, N. & Powell, D. (toim.) *Textbook of Gastroenterology*. 5. painos. E-kirja. West Sussex: Wiley-Blackwell. Viitattu 14.5.2022.
- Richard, A., White, U., Elks, C. & Stephens, J. (2020). *Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction*. Teoksessa: Endotex. (toim.) Feingold, K., Anawalt, B., Blackman, M., Boyce, A., Chrousos, G., Corpas, E., de Herder, W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Kapoor, N., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E., McLachlan, R., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Shah, A., Singer, F., Sperling, M., Stratakis, C., Trencé, D. & Wilson, D. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MD Text.com. Inc. PMID: 25905160. Viitattu 1.5.2023.
- Rinninella, E., Strippoli, A., Cintoni, M., Raoul, P., Vivolo, R., Di Savatore, M., Genco, E., Manfredi, R., Bria, E., Tortora, G., Gasbarrini, A., Pozzo, C. & Mele, M. (2021). Body Composition Changes in Gastric Cancer Patients during Preoperative FLOT Therapy: Preliminary Results of an Italian Cohort Study. *Nutrients* 13 (3), 960. doi:10.3390/nu13030960.
- Ristamäki, R., Salminen, P., Kokkola, A. & Ristamäki, A. (2010) Mahasyövän muuttuva ennuste ja hoito. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 126 (20), 2363–2371.
- Robinson, S., Cooper, C. & Sayer, A. (2012). Nutrition and Sarcopenia: A Review of the Evidence and Implications for Preventive Strategies. *Journal of Aging Research*, 510801. doi:10.1155/2012/510801.
- Roman, W. & Gomes, E. (2018). Nuclear positioning in skeletal muscle. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 82, 51–56.
- Rosania, R., Chiapponi, C., Malfertheiner, P. & Venerito, M. (2015). Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointestinal Tumors* 2, 178–187. doi:10.1159/000445188.

- Rui, L. (2017). Brown and Beige adipose tissue in health and disease. *Comprehensive Physiology* 7 (4), 1281–1306.
- Ryan, A., Prado, C., Sullivan, E., Power, D. & Daly, L. (2019). Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition* 67–68, 110539. doi:10.1016/j.nut.2019.06.020.
- Saad, F., Röhrig, G., von Haehlings, S. & Traish, A. (2017). Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology* 63, 144–156.
- Saedi, A., Debruin, D., Hayes, A. & Hamrick, M. (2022) Lipid metabolism in sarcopenia. *Bone* 164, 116539. doi:10.1016/j.bone.2022.116539.
- Sakuma, K. & Yamaguchi, A. (2013). Cellular and molecular mechanisms regulating the hypertrophy and atrophy of skeletal muscle. Teoksessa: Willems, M. *Skeletal Muscle: Physiology, Classification and Disease*. E-kirja. New York: Nova Science. Viitattu: 7.5.2023.
- Salo, V. & Ikonen, E. (2020). Kuinka solut varastoivat rasvaa? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 136 (5), 487–495.
- Sandri, M. (2013). Protein Breakdown in muscle wasting: Role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45 (10), 2121–2129.
- Santanasto, A., Goodbaster, B., Kritchevsky, Miljkovic, I., Satterfield, S., Schwartz, A., Cummings, S., Boudreau, R., Harris, T. & Newman, A. (2017). Body Composition Remodeling and Mortality: The Health Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 513–519.
- Santillana, N. Astudillo-Guerrero, C., D'Espessailles, A. & Cruz, G. (2023). White Adipose Tissue Dysfunction: Pathophysiology and Emergent Measurements. *Nutrients* 15 (7), 1722. doi:10.3390/nu15071722.
- Saponaro, C., Gaggini, M., Carli, F. & Gastaldelli, A. (2015). The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients* 7 (11), 9453–9474.
- Schiaffino, S. (2018). Muscle fiber type diversity revealed by anti-myosin heavy chain antibodies. *The FEBS Journal* 285, 3688–3694.
- Schiaffino, S., Dyar, K., Ciciliot, S., Blaauw, B. & Sandri, M. (2013). Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *The FEBS Journal* 280 (17), 4292–4314.

- Scherer, T., O'Hare, J., Diggs-Andrews, K., Schweiger, M., Cheng, B., Lindtner, C., Zielinski, E., Vempati, P., Su, K., Dighe, S., Milsom, T., Puchowicz, M., Scheja, L., Zechner, R., Fisher, S., Previs, S. & Buettner, C. (2011). Brain Insulin Controls Adipose Tissue Lipolysis and Lipogenesis. *Cell Metabolism* 13 (2), 183–194.
- Scott, W., Stevens, J. & Binder-Macleod, S. (2001). Human Skeletal Muscle Fiber Type Classifications. *Physiotherapy & Rehabilitation Journal* 81 (11), 1810–1816.
- Shapira, S. & Seale, P. (2019). Transcriptional Control of Brown and Beige Fat Development and Function. *Obesity* 27 (1), 13–21.
- Shou, J., Chen, P.-J. & Xiao, W.-H. (2020). Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12. doi:10.1186/s13098-020-0523-x.
- Sieber, C. (2012). Sarcopenia and Frailty. Teoksessa: Cruz-Jentoft, A. & Morley, J. Sarcopenia. Chichester, West Sussex; Wiley-Blackwell. E-kirja. 154–167. Viitattu 22.5.2022.
- Siegel, R., Miller, K., Wagle, N. & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2023. *A Cancer Journal for Clinicians* 17, 17–48. doi:10.3322/caac.21708.
- Sierzega, M., Chrzan, R., Wiktorowicz, M., Kolodziejczyk, P. & Richter, P. (2019). Prognostic and predictive implications of sarcopenia in Western patients undergoing gastric resections for carcinoma of the stomach. *Journal of Surgical Oncology* 120. 473–482.
- Silveira, E., Da Silva Filho, R., Spexoto, M., Haghghatdoost, F., Sarrafzadegan, N. & de Oliveira, C. (2021). The Roles of Sarcopenic Obesity in Cancer and Cardiovascular Disease: A Synthesis of the Evidence on Pathophysiological Aspects and Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (9), 4339. doi:10.3390/ijms22094339.
- Silvennoinen, O. & Hurme, M. (2003). Uutta sytokiineistä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 119 (8), 773–779.
- Sipilä, S., Narici, M., Kjaer, M., Pöllänen, E., Atkinson, R., Hansen, M. & Kovanen, V. (2013). Sex hormones and skeletal muscle weakness. *Biogerontology* 14, 231–245.
- Smyth, E., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A. & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (5), v38–v49. doi:10.1093/annonc/mdw350.



- Sousa-Victor, P. & Muñoz-Cánoves, P. (2016). Regenerative decline of stem cells in sarcopenia. *Molecular Aspects of Medicine* 50, 109–117.
- Spalding, K., Arnet, E., Westermarck, P., Bernard, S., Buchholz, B., Bergmann, O., Blomqvist, L., Hoffstedt, J., Näslund, E., Britton, T., Concha, H., Hassan, M., Rydén, M., Frisén, J. & Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453 (5), 783–787.
- Stern, J., Rutkowski, J. & Scherer, P. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism* 23 (5), 770–784.
- Sun, K., Kusminsk, C. & Scherer, P. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation* 121 (6), 2094–2101.
- Sun, X., Feng, X., Wu, X., Lu, Y., Chen, K. & Ye, Y. (2020). Fat Wasting Is Damaging: Role of Adipose Tissue in Cancer-Associated Cachexia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8: 33. doi:10.3389/fcell.2020.00033.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M. & Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians* 71(3), 209–249.
- Surov, A. & Wienke, A. (2022). Prevalence of sarcopenia in patients with solid tumors: A meta-analysis based on 81,814 patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 46, 1761–1768.
- Syöpäjärjestöt 2022. Tietoa syövästä. Viitattu 16.8.2022. <http://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa/syovasta>.
- Talbot, J. & Maves, L. (2016). Skeletal muscle fiber type: using insights from muscle developmental biology to dissect targets for susceptibility and resistance to muscle disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews Developmental Biology* 5 (4), 518–534.
- Tchkonia, T., Morbeck, D., von Zglinicki, T., Deursen, J., Lustgarten, J., Scrable, H., Khosla, S., Jensen, M., Kirkland, J. (2010). Fat tissue, aging and cellular senescence. *Aging Cell* 9 (5), 667–684.
- Tegels, J., Maat, M., Hulsewé, K., Hoofwijk, A. & Stoot, J. (2014). Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World Journal of Gastroenterology* 20 (38), 13692–13704.
- Tekesin, K., Gunes, M., Tural, D., Akar, E., Zirtiloglu, A., Kraca, M.m, Slecukbiricik, F., Bayrak, S. & Ozet, A. (2019). Clinicopathological characteristics, prognosis and

- survival outcome of gastric cancer in young patients: A large cohort retrospective study. *Journal of B.U.ON.* 24 (2), 672–678.
- Tieland, M., Trouwborst, I. & Clark, B. (2018). Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 9 (1), 3–19.
- Tieteen termipankki. (2022) *Biologia: somaattinen solu*. Verkkosivu. Viitattu 5.6.2022.  
[https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:somaattinen\\_solu](https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:somaattinen_solu)
- Tobias, J. & Hochhauser, D. (2015). *Cancer and its treatment*. 7. painos. E-kirja. West Sussex: Wiley. Viitattu 15.5.2022.
- Tomovision (2017). *Segment*. Viitattu 17.10.2021.  
[https://tomovision.com/Sarcopenia\\_Help/index.htm?context=310](https://tomovision.com/Sarcopenia_Help/index.htm?context=310).
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (2019). Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakoarviointi Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 3/2019.  
[https://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/Ihmistieteiden\\_eettisen\\_ennakoarvioinnin\\_ohje\\_2019.pdf](https://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/Ihmistieteiden_eettisen_ennakoarvioinnin_ohje_2019.pdf). Viitattu 7.5.2023.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (2021). Hyvä tieteellinen käytäntö (HTK).  
<https://tenk.fi/fi/tiedevilppi/hyva-tieteellinen-kaytanta-htk>. Viitattu 21.6.2021.
- Uchida, T., Sekine, R., Matsuo, K., Kigawa, G., Umemoto, T., Kihima, K., Harada, Y., Wakabayashi, T., Takahashi, Y., Shiozawam T., Oyama, H., Shibata, S. & Tanaka, K. (2021). Association between low preoperative skeletal muscle quality and infectious complications following gastrectomy for gastric cancer. *Surgery Today* 51 (7), 1135–1143.
- Ukkola, O. (2003). Syömisen hormonaalinen säätely. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 119 (5), 381–387.
- Vilka, H. (2007). *Tutki ja mittaa*. E-kirja. Helsinki, Tammi. Viitattu: 12.5.2023.
- Virtanen, K., Lindell, M., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., Taittonen, M., Laine, J., Savisto, N.-J., Enerbäck, S. & Nuutila, P. (2009). Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *The New England Journal of Medicine* 360, 1518–1525.
- Virtanen, K. & Nuutila, P. (2015). Ihmisen ruskea rasvakudos. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 131 (22), 2075–2082.
- Visser, M. (2012). Epidemiology of Muscle Mass Loss with Age. Teoksessa: Cruz-Jentoft, A. & Morley, J. (Toim.) *Sarcopenia*. E-kirja. West Sussex: Wiley-Blackwell. Viitattu: 22.5.2022.

- Voutilainen, M. (2010). Barretin ruokatorven tähystysseuranta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 126 (5), 507–514.
- Vuori, J. (2023). Tutkimusetiikka ihmistieteissä. Teoksessa Vuori, J. (toim.) *Laadullisen tutkimuksen verkkokäsikirja*. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoaarkisto ylläpitäjä ja tuottaja.  
<https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/kvali/tutkimusetiikka/tutkimusetiikka-ihmistieteissa/>. Viitattu 7.5.2023.
- Vuorela, P., Malmivaara, A., Komulainen, J. & Jousilahti, P. (2014). Miten arvioin ja hyödynnän havainnoivan tutkimuksen tuottamaan tietoa? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 130 (15), 1545–1550.
- Walrand, S., Guillet, C. & Boirie, Y. (2012). Nutrition, Protein Turnover and Muscle Mass. Teoksessa: Cruz-Jentoft, A. & Morley, J. *Sarcopenia*. West Sussex: Wiley-Blackwell 2012. Viitattu: 4.10.2022.
- Wang, W.-B., Song, H.-N., Huang, D.-D., Luo, X., Cai, H.-Y., Yan, J.-Y., Chen, W.-Z., Xing, C.-G., Dong, Q.-T. & Chen, X.-L. (2022). Impact of Body Composition and Physical function on Quality of Life After Gastrectomy for Gastric Cancer. *Frontiers in Surgery*. doi.org/10.3389/fsurg.2021.832351.
- Wang, S.-L., Zhuang, C.-L., Huang, D.-D., Pang, W.-Y., Lou, N., Cheng, F.-F., Zhou, C.-J., Shen, X. & Yu, Z. (2016). Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 23, 556–564.
- Wang, S., Pan, M.-H., Hung, W.-L., Tung, Y.-C. & Ho, C.-T. (2019). From white to beige adipocytes therapeutic potential of dietary molecules against obesity and their molecular mechanisms. *Food & Function* 10 (3), 1263-1279.  
doi:10.1039/C8FO02154F.
- Wilkinson, D., Piasecki, M. & Atherton, P. (2018). The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing research review* 47, 123–132.
- World Health Organization (2020a). Cancer today. Verkkosivu. Viitattu 6.5.2022.  
[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&populati](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&populati)

- on\_group=0&ages\_group%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=7&group\_cancer=1&include\_nmssc=1&include\_nmssc\_other=1&half\_pie=0&donut=0.
- World Health Organization (2020b). Mongolia. Globocan. Verkkosivu. Viitattu 14.5.2022.  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/496-mongolia-fact-sheets.pdf>.
- World Health Organization (2020c). Japan. Globocan. Verkkosivu. Viitattu 14.5.2022.  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/392-japan-fact-sheets.pdf>.
- World Health Organization (2020d). Stomach. Globocan. Verkkosivu. Viitattu 14.5.2022.  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>.
- World Health Organization (2022). Body mass index – BMI. Verkkosivu. Viitattu 22.5.2022.  
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- Wronska, A. & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica* 205, 194–208.
- Wu, C.-X. & Zhu, Z.-H. (2014). Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World Journal of Gastroenterology* 20 (16), 4574–4585.
- Wu, F.-Y. & Yin, R.-X. (2022). Recent progress in epigenetics of obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 14, 171. doi:10.1186/s13098-022-00947-1.
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L., Ye, L., Choi, J., Giang, A.-H., Khandekar, M., Virtanen, K., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., Lichtenbelt, W., Hoeks, J., Enerbäck, S., Schrauwen, P. & Spiegelman, B. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell* 150 (2), 366–376.
- Xiao, Y., Liu, D., Cline, M. & Gilbert (2020). Chronic stress and adipose tissue in the anorexic state: endocrine and epigenetic mechanisms. *Adipocyte* 9 (1), 472–483. doi:10.1080/21623945.2020.1803643.
- Yamaoka, Y., Fujitani, K., Tsujinaka, T., Yamamoto, K., Hirao, M. & Sekioto, M. (2015). Skeletal muscle loss after total gastrectomy, exacerbate by adjuvant chemotherapy. *Gastric Cancer* 18, 382–389.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M. Froguel, P. & Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 7 (8), 941–946.

- Yang, D., Hendifarm A., Lenz, C., Togawa, K., Lenz, F., Lurje, G., Pohl, A., Winder, T., Ning, Y., Groshen, S. & Lenz, H.-J. (2011). Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2 (2), 77–84.
- Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan H.-W., Jia, G.-Q., Bai, H.-L. & Wu, X.-T. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer* 45 (16), 2867–2873.
- Zhang, Y., Li, Z., Jiang, L., Xue, Z., Ma, Z., Kang, W., Ye, X., Jin, Z. (2021). Impact of body composition on clinical outcomes in people with gastric cancer undergoing radical gastrectomy after neoadjuvant treatment. *Nutrition* 85, 111135. doi:10.1016/j.nut.2020.111135.
- Zhang, Y., Wang, J., Wang, X., Gao, T., Tian, H., Zhou, D, Zhang, L., Li, G. & Wang, X. (2020). The Autophagic-lysosomal and ubiquitin proteasome systems are simultaneously activated in the skeletal muscle of gastric cancer patients with cachexia. *The American journal of clinical nutrition* 111, 570–579.
- Zhou, C.-J., Zhang, F.-M., Zhang, F.-Y., Yu, Z., Chen, X.-L., Shen, X., Zhuang, C. Chen, X.-X. (2017). Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy. *Journal of Surgical Research*, 137–146. doi:10.1016/j.jss.2016.12.014.
- Zhou, J., Liu, B., Liang, C., Li, Y. & Song, Y.-H. (2016). Cytokine Signaling in Skeletal Muscle Wasting. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 27 (5), 335–347.
- Zhu, H., Yang, X., Zhu, C., Tao, G., Zhao, L., Tang, S., Shu, Z., Cai, J., Dai, S., Qin, Q., Xu, L., Cheng, H. & Sun, X. (2013). Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 8 (8), e 70955. doi:10.1371/journal.pone.0070955.
- Zhuang, C.-L., Huang, D.-D., Pang, W.-Y. Zhou, C.-J., Wang, S.-L., Lou, N., Ma, L.-L., Yu, Z. & Shen, X. (2016). Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 95 (13), e3164.
- Zoico, E., Rubele, S., De Caro, A., Nori, N., Mazzali, F., Rossi, A. & Zamboni, M. (2019). Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Frontiers in Endocrinology* 10, 368 doi:10.3389/fendo.2019.003.

