

# Faraldsfræði tveggja flokka kirtilfrumu-krabbameina í maga á Íslandi samkvæmt vefjaflokkunarkerfi Laurén árin 1990-2009

Halla Sif Ólafsdóttir<sup>1</sup> lækni, Kristín K. Alexíusdóttir<sup>1,2</sup> hjúkrunarfræðingur, Sigrún Helga Lund<sup>3</sup> tölfræðingur, Jón Gunnlaugur Jónasson<sup>2,4,5</sup> lækni, Þorvaldur Jónsson<sup>6</sup> lækni, Halla Skúladóttir<sup>7</sup> lækni

## ÁGRIP

**Inngangur:** Magakrabbamein var algengasta krabbameinið á Íslandi upp úr miðri 20. öld en er nú einungis 2-3% krabbameina. Markmið þessarar rannsóknar var að gera faraldsfræðilegan samanburð á tveimur meginflokkum kirtilfrumukrabbameina í maga samkvæmt Laurén-vefjaflokkunarkerfinu, svokölluðum garnafrumu- og dreifkrabbameinum, á tímabilinu 1990-2009.

**Efniviður og aðferðir:** Rannsóknin er afturskyggn. Frá Krabbameinsskrá voru fengnar upplýsingar um alla sem greindust með magakrabbamein á árunum 1990-2009. Lýsingar meinafræðings í vefjasvörum tekinna sýna og brottnuminna æxla voru yfirfarnar og flokkaðar samkvæmt Laurén-vefjaflokkunarkerfinu. Sjúkrskrár tilfella sem flokkuðust með annaðhvort garnafrumu- eða dreifkrabbamein voru síðan yfirfarnar með tilliti til faraldsfræðilegra þátta.

**Niðurstöður:** Alls greindust 730 einstaklingar með kirtilfrumukrabbamein í maga á tímabilinu. Þar af voru 447 flokkuð sem garnafrumukrabbamein og 168 sem dreifkrabbamein. Greiningaraldur tilfella með dreif-

krabbamein var marktækt lægri en tilfella með garnafrumukrabbamein. Kynjahlutfall í hópi garnafrumukrabbameina var 2,3:1 (kk:kvk), en í hópi dreifkrabbameina 1,1:1 (kk:kvk). Útreiknað aldursstaðlað nýgengi garnafrumukrabbameina lækkaði um 0,92/100.000 íbúa á ári en nýgengi dreifkrabbameina um 0,12/100.000 íbúa á ári og var um marktækan mun að ræða. Miðgildi lifunar í hópi garnafrumukrabbameina var 23,7 mánuðir og í hópi dreifkrabbameina 20,6 mánuðir. Munur á lifun eftir Laurén-flokki var marktækur. Áhættuhlutfall andláts hjá sjúklingum með dreifkrabbamein borið saman við garnafrumukrabbamein var 1,31 (öryggisbil 1,03-1,67), leiðrétt fyrir aldri, kyni, stigi, greiningarári og niðurstöðu aðgerðar (róttæk, ekki róttæk eða ekki).

**Ályktun:** Verulega hefur dregið úr nýgengi kirtilfrumukrabbameina í maga, en sú lækkun virðist að mestu bundin við Laurén-flokk garnafrumukrabbameina. Laurén-flokkun hefur forspárgildi varðandi horfur, þar sem horfur sjúklinga með dreifkrabbamein eru verri.

## Inngangur

<sup>1</sup>Lyflæknissviði,  
<sup>2</sup>Krabbameinsskrá  
Krabbameinsfélags  
Íslands, <sup>3</sup>Miðstöð í  
lýðheilsuvísindum,  
Háskóla Íslands,  
<sup>4</sup>meinafræðideild  
Landspítala,  
<sup>5</sup>læknadeild Háskóla  
Íslands, <sup>6</sup>skurðsviði  
Landspítala,  
<sup>7</sup>krabbameinsdeild  
sjúkrahúsins í  
Herning, Danmörku.

Magakrabbamein er fimmta algengast krabbameinið í heiminum og þriðja algengasta dánarorsökin af völdum krabbameina. Árlega greinist um ein milljón nýrra tilfella og um þrjár fjórðu sjúklinganna deyja af völdum meinsins.<sup>1</sup> Magakrabbamein er nú 2-3% af krabbameinum á Íslandi en var algengasta krabbameinið á Íslandi upp úr miðri síðustu öld.<sup>2,3</sup> Horfur magakrabbameinssjúklinga á Íslandi hafa batnað og sjúkdómsbyrðin minnkað.<sup>2,4</sup> Á tímabilinu 1957-2011 dró verulega úr nýgengi magakrabbameina á Íslandi, það lækkaði úr 70,2/100.000 í 6,9/100.000 á ári í karlmönnum og úr 32,0/100.000 í 4,2/100.000 á ári í konum.<sup>2</sup> Á sama tíma tæplega tvöfaldaðist hlutfallsleg fimm ára lifun hjá körlum (14-27%) og rúmlega fimmfaldaðist hjá konum (8-42%).<sup>2</sup> Nýgengi magakrabbameina á Íslandi er nú mjög svipað og á hinum Norðurlöndunum þar sem það er um 8/100.000 á ári meðal karla og 4/100.000 á ári meðal kvenna.<sup>5</sup>

Kirtilfrumukrabbamein (*adenocarcinoma*) er langalgengasta vefjagerð krabbameina í maga, eða um 90%.<sup>6</sup> Kirtilfrumukrabbameinum í maga er skipt í tvo flokka samkvæmt svokölluðu Laurén-vefjaflokkunarkerfi.<sup>7</sup> Flokkarnir tveir eru garnafrumukrabbamein (Laurén-flokkur 1, *intestinal adenocarcinoma*) og dreifkrabbamein (Laurén-flokkur 2, *diffuse adenocarcinoma*). Laurén-flokk-

unin byggir á útliti krabbameinsvefsins við smásjárskoðun. Garnafrumukrabbamein einkennist af misvel þroskuðum píplum. Dreifkrabbamein samanstendur hins vegar af stökum frumum eða minni hópum og breiðum af frumum og inn á milli eru svokallaðar sigðfrumur (*signed ring cells*).<sup>7,8</sup> Klínískur og faraldsfræðilegur munur er á þessum tveimur vefjagerðum sem styður flokkun samkvæmt kerfinu.<sup>8-10</sup> Blönduð mein þar sem báðar vefjagerðir finnast eða óflokkanleg mein samkvæmt Laurén-flokkunarkerfinu eru 10-20%.<sup>8</sup>

Garnafrumukrabbamein eru talin koma frá garnafrumumyndun (*intestinal metaplasia*). Hins vegar virðist sambandið milli dreifkrabbameina og garnafrumumyndunar og rýrnunar magabólgu (*atrophic gastritis*) veikt eða ekki til staðar.<sup>11</sup> Mikilvægasti áhættuþáttur magakrabbameins er bakterían *Helicobacter pylori*. Hún veldur magabólgu, magasárum og er jafnvel talin orsök um 300.000 magakrabbameinstillfella á ári.<sup>12</sup> *Helicobacter pylori* magabólgur tengjast bæði garnafrumu- og dreifkrabbameinum í maga, en tengslin eru sterkari við garnafrumukrabbamein.<sup>8,13</sup>

Markmið rannsóknarinnar var að gera faraldsfræðilegan samanburð á tveimur meginflokkum kirtilfrumukrabbameina í maga samkvæmt Laurén-vefjaflokkunarkerfinu á Íslandi árin 1990-2009. Megin-

Greinin barst  
2. september 2015,  
samþykkt til birtingar  
8. febrúar 2016.

Höfundar hafa  
útfyllt eyðublað um  
hagsmunatengsl.

Fyrirspurnir:  
Halla Sif Ólafsdóttir  
hsolafsdottir@gmail.com

**Tafla I.** Laurén-flokkun kirtilfrumukrabbameina í maga á Íslandi árin 1990-2009.

Laurén-flokkun	Fjöldi	%
Garnafrumukrabbamein	447	61,2
Dreifkrabbamein	168	23,0
Blönduð kirtilfrumukrabbamein	82	11,2
Klínísk greining	9	1,2
Óflokkanleg	24	3,3
Samtals	730	

tilgátan var sú að munur sé á horfum og lifun magakrabbameins-sjúklinga út frá flokkunum tveimur og horfur dreifkrabbameina verri. Auk þess var ætlunin að athuga mun á flokkunum með tilliti til faraldsfræðilegra breytna, svo sem aldurs og kynjahlutfalls og svo stigunar við greiningu og staðsetningar meinsins í maga. Fyrri rannsóknir á faraldsfræði magakrabbameina á Íslandi hafa sýnt að lækandi nýgengi magakrabbameina skýrist nær eingöngu af lækun í nýgengi garnafrumukrabbameina.<sup>4,14</sup> Markmiðið var einnig að athuga hvort sú þróun hefði haldið áfram.

**Efniviður og aðferðir**

Sjúklingar greindir með magakrabbamein á tímabilinu 1. janúar 1990 til 31. desember 2009 samkvæmt Krabbameinsskránni voru rannsakaðir. Krabbameinsskráin er lýðgrunduð, það er að segja hún tekur til allrar íslensku þjóðarinnar. Upplýsingar um nöfn og kennitölur sjúklinga, greiningardag, greiningaraldur, dánardag og dánarorsök fengust úr Krabbameinsskránni.

Lýsingar meinafræðings í vefjasvörum tekinnna sýna og brottnuminna æxla voru yfirfarnar og flokkaðar samkvæmt Laurén-vefjaflokkunarkerfinu. Garnafrumukrabbamein (Laurén-flokkur 1) einkennast af kirtlum eða píplulaga formgerð og geta verið vel, meðalvel eða illa sérhæfð. Dreifkrabbamein (Laurén-flokkur 2) einkennast af hópum eða röðum af stökum frumum og dreifðri íferð í magaveggnum. Algengt er að það sjáist svokallaðar sigðfrumur, þar sem slímifyllt umfrymið ýtir kjarnanum út í jaðar frumunnar. Kirtilsérhæfing er lítil eða ekki greinanleg. Ef greina mátti báðar vefjagerðir í æxli flokkaðist það sem blandað. Æxli sem voru það illa sérhæfð að hvorug vefjagerðin var greinanleg töldust óflokkanleg.<sup>7,8</sup> Sýni sem voru ekki flokkanleg út frá lýsingum meinafræðingsins sem skoðaði þau upphaflega voru endurskoðuð og metin með tilliti til Laurén-flokkunar af meinafræðingi með sérstakan áhuga á og reynslu í meinafræði meltingarfærásjúkdóma. Sýnin fengust frá meinafræðideildum Landspítala og Sjúkrahúss Akureyrar. Æxli klínískt greindra sjúklinga voru ekki flokkuð samkvæmt Laurén-flokkunarkerfinu.

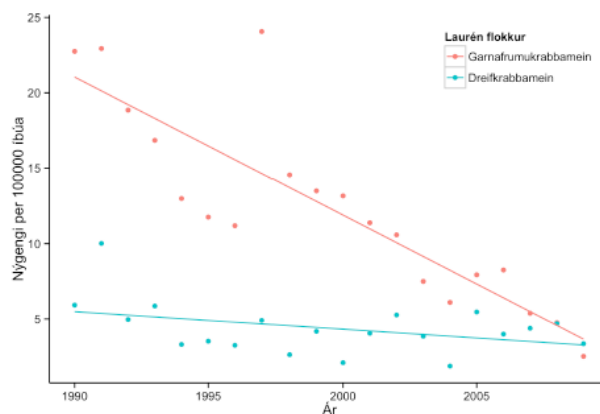
Sjúkraskrár tilfella með mein sem flokkuðust annaðhvort sem garnafrumukrabbamein eða dreifkrabbamein voru yfirfarnar. Úr sjúkraskrár voru skráðar upplýsingar um staðsetningu meins í maga og gerð líffærabrottnáms, það er hvort um magabrottnám, hluta magabrottnám og/eða brottnám á öðrum líffærum var að ræða. Eitlabrottnám var einnig skráð, nánar tiltekið fjöldi eitla og fjöldi eitla með meinvarpi magakrabbameins og hvort skurðbrúnir væru fríar af æxlisvexti eða ekki. Meinin voru stiguð samkvæmt 7. útgáfu AJCC Cancer Staging Manual.<sup>15,16</sup> Við stigun var stuðst við

**Tafla II.** Sjúklingaeinkenni, stigun og staðsetning garnafrumu- og dreifkrabbameina í maga á Íslandi, árin 1990-2009.

Laurén-flokkur	Garnafrumu-krabbamein		Dreifkrabbamein		p-gildi
	Fjöldi	%	Fjöldi	%	
<b>Aldur</b>					<b>&lt;0,0001</b>
Meðalaldur, ár	73,7		68,6		
≤59 ára	56	12,5	41	24,4	
60-69 ára	84	18,8	38	22,6	
≥70 ára	307	68,7	89	53,0	
<b>Kyn</b>					<b>&lt;0,0001</b>
Konur	136	30,4	81	48,2	
Karlar	311	69,6	87	51,8	
<b>Stig</b>					<b>0,0191</b>
Stig I	65	14,5	15	8,9	
Stig II	49	11	23	13,7	
Stig III	62	13,9	32	19	
Stig IV	147	32,9	67	39,9	
Óstigað	124	27,7	31	18,5	
<b>Staðsetning</b>					<b>0,0035</b>
Magamunni	83	18,6	15	8,9	
Staðsetning í maga önnur en magamunni	186	41,6	66	39,3	
Staðsetning ekki flokkanleg	178	39,8	87	51,8	

niðurstöðu úr myndgreiningarrannsóknum og lýsingu meinafræðings í vefjasvörum brottnuminna æxla og/eða tekinnna sýna.

Árlegt aldursstaðlað nýgengi á 100.000 íbúa var metið og leiðrétt fyrir fjölsfjöldaþróun samkvæmt Hagstofu Íslands. Munur á breytingu á nýgengi var metinn með Poisson-aðhvarfsgreiningu. Munur á hlutföllum var metinn með kí-kvaðratprófi en munur á meðaltölum með t-prófi. Munur á lifun var metinn með log-rank prófi og áhættuhlutföll metin með Cox-aðhvarfsgreiningarlíkani.



**Mynd 1.** Aldursstaðlað nýgengi garnafrumu- og dreifkrabbameina á hverja 100.000 íbúa á ári á Íslandi árin 1990-2009. Dreigið hefur marktækt meira úr nýgengi garnafrumukrabbameins samanborið við dreifkrabbamein, metið með Poisson-aðhvarfsgreiningu, p-gildi <0,0001.

**Tafla III.** Niðurstaða aðgerða vegna garnafrumu- eða dreifkrabbameina í maga á Íslandi, árin 1990-2009.

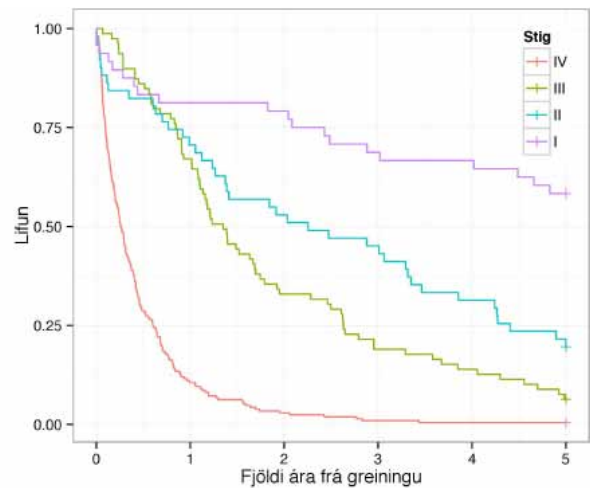
Laurén-flokkur	Garnafrumu-krabbamein		Dreifkrabbamein		p-gildi
	Fjöldi	%	Fjöldi	%	
<b>Róttæki aðgerðar</b>					<b>0,0034</b>
Róttæk	164	36,7	53	31,5	
Ekki róttæk	43	9,6	33	19,6	
Ekki aðgerð/óþekkt róttæki	240	53,7	82	48,9	
<b>Gerð aðgerðar</b>					<b>0,1188</b>
Staðbundið brott nám meins	3	0,7	1	0,6	
Hluta magabrottnám	101	22,6	29	17,3	
Hluta vélindabrottnám	1	0,2	1	0,6	
Hluta maga- og vélindabrottnám	21	4,7	6	3,6	
Magabrottnám	90	20,1	51	30,4	
Magabrottnám og hluta vélindabrottnám	7	1,6	4	2,4	
Ekki aðgerð/aðgerð á öðru líffæri/óþekkt	224	50,1	76	45,2	
<b>Skurðbrúnir</b>					<b>0,0002</b>
Fríar	203	45,4	70	41,7	
Ekki fríar	15	3,4	20	11,9	
Ekki aðgerð/óþekkt	229	51,2	78	46,4	

Kaplan Meier-gröf eru sýnd og metillinn notaður til að meta miðgildi lifunar. Notaðar voru 5% villulíkur í öllum tilgátuprófum og 95% öryggisbil reiknuð þegar við átti.

Tilskilin leyfi voru fengin frá Vísindasíðanefnd (tilvísun 99/096) og Persónuvernd (tilvísun 2001120906). Framkvæmdastjóri lækninga á Landspítala veitti leyfi fyrir hönd spítalans og framkvæmdastjóri lækninga á Sjúkrahúsinu á Akureyri leyfi fyrir sjúkrahúsið.

**Niðurstöður**

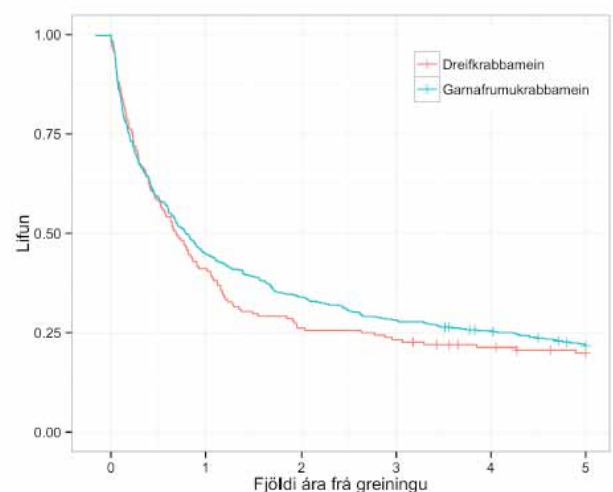
Á tímabilinu 1990-2009 greindust 730 einstaklingar með kirtilfrumukrabbamein í maga, 480 karlar (66%) og 250 konur (34%). Meðalaldur sjúklinganna við greiningu var 72 ár (spönn 21 árs – 100 ára). Tæplega tveir þriðju hlutar tilfella voru flokkanleg í flokk garnafrumukrabbameina, eða 447 (61,2%), og 168 (23,0) í flokk dreifkrabbameina. Sýni sem voru flokkuð sem blönduð eða óflokkanleg kirtilfrumukrabbamein voru 14,5%. Klínískt greindir voru samtals 9 (tafla I). Sjúkrskrár þeirra sem voru með mein sem flokkuðust sem annaðhvort garnafrumukrabbamein eða dreifkrabbamein voru skoðaðar sérstaklega. Kynjahlutfall í hópi garnafrumukrabbameina var 2,3:1 (kk:kvk), en í hópi dreifkrabbameina 1,1:1 (kk:kvk) og var munurinn á kynjahlutfalli hópanna marktækur (p<0,0001). Greiningaraldur í hópi garnafrumukrabbameina var marktækt hærri (73,7 ára) en í hópi dreifkrabbameina (68,6 ára; p<0,0001; tafla II).



**Mynd 2.** 5-ára lifun frá greininu eftir TNM-stigi. Munur á lifun eftir TNM-stigi var marktækur, mældur með log-rank-prófi, p-gildi <0,0001.

Ef tímabilinu er skipt í tvennt, greindust færri með kirtilfrumukrabbamein í maga á ári á seinni hluta tímabilsins en fyrri hluta þess, eða 30 á ári árin 2000-2009 en 43 tilfelli á ári á tímabilinu 1990-1999. Fyrri áratuginn greindust að meðaltali 29 með garnafrumukrabbamein í maga á ári, en seinni áratuginn 16 að meðaltali á ári. Enginn munur var á fjölda þeirra sem greindust með dreifkrabbamein í maga á fyrri og seinni helmingi tímabilsins, að meðaltali greindust 8 á ári með dreifkrabbamein í maga. Útreiknað aldursstaðlað nýgengi garnafrumukrabbameina lækkaði um 0,92/100.000 íbúa á ári á tímabilinu og var um marktæka lækun að ræða, en ekki var marktæk lækun við útreikning á aldursstöðluðu nýgengi dreifkrabbameina, sem lækkaði um 0,12/100.000 íbúa á ári. Marktækur munur var á breytingu á nýgengi í hópunum tveimur sem var metin með Poisson-aðhvarfsgreiningu (p<0,0001; mynd 1).

Helmingur (49,9%) sjúklinga með garnafrumukrabbamein gekkst undir aðgerð þar sem tilraun var gerð til brottnáms meins, en rúmlega helmingur (54,9%) sjúklinga með dreifkrabbamein (tafla III). Fleiri töldust hafa gengist undir róttæka aðgerð meðal



**Mynd 3.** 5-ára lifun frá greininu eftir Laurén-flokki. Lifun dreifkrabbameina var marktækt verr en garnafrumukrabbameina, metið með log-rank-prófi, p-gildi 0,0367.

þeirra sem voru með garnafrumukrabbamein, eða 36,7% sam-  
anborið við 31,5% þeirra sem voru með dreifkrabbamein, og var  
marktækur munur á róttæki aðgerða milli hópanna ( $p=0,0034$ ).  
Hlutfallslega fleiri garnafrumukrabbamein voru með fríar skurð-  
brúnir, eða 45,4% meinanna, en 41,7% dreifkrabbameina, og var  
munurinn marktækur ( $p=0,0002$ ).

Af þeim 615 tilfellum sem greindust með garnafrumukrabbamein eða dreifkrabbamein voru 460 stiganleg, eða 75%. Í þeim tilfellum þar sem ekki var unnt að stiga, var það annað af tvennu, að sjúkraskráin fannst ekki eða upplýsingar í sjúkraskránni voru ekki fullnægjandi. Stigun garnafrumukrabbameina var marktækt ólík stigun dreifkrabbameina ( $p=0,0191$ ). Hlutfallslega fleiri tilfelli með garnafrumukrabbamein skorti nægjanlegar upplýsingar til að hægt væri að stiga meinin (27,7% á móti 18,5%) og af þeim garnafrumukrabbameinum sem hægt var að stiga var herra hlutfall á lægra stigi við greiningu (tafla II). Skipting garnafrumu- og dreifkrabbameina eftir staðsetningu var ólík og var munurinn marktækur ( $p=0,0035$ ). Hlutfall meina í magamunni var herra í hópi garnafrumukrabbameina, 18,6% samanborið við 8,9% dreifkrabbameina (tafla II).

Munur á lifun sjúklinga eftir stigun var marktækur, mældur með log-rank prófi ( $p$ -gildi  $<0,0001$ ; mynd 2). Miðgildi lifunar var 23,7 mánuðir í hópi garnafrumukrabbameina og 20,6 mánuðir í hópi dreifkrabbameina. Munur á lifun eftir Laurén-flokki var marktækur, mælt með log-rank prófi ( $p=0,0367$ ; mynd 3). Sjúklingar með dreifkrabbamein höfðu marktækt verri lifun en sjúklingar með garnafrumukrabbamein, áhættuhlutfall andláts var 1,31 (ör-yggisbil 1,03-1,67) metið með Cox-aðhvarfsgreiningu, leiðrétt fyrir aldri, kyni, stigi, greiningarári og niðurstöðu aðgerðar (róttæk, ekki róttæk eða ekki).

## Umræður

Á tímabili rannsóknarinnar dró verulega úr nýgengi magakrabbameina en nær eingöngu í hópi garnafrumukrabbameina. Nýgengi dreifkrabbameina stóð í stað. Hlutfall garnafrumukrabbameina í okkar rannsókn var 61%. Þegar Laurén setti fyrst fram flokkunina í Finnlandi voru 53% meina flokkuð sem garnafrumukrabbamein.<sup>7</sup> Í rannsókn Sigfúsar Nikulássonar og félagar á magakrabbameinum á Íslandi árin 1955-1984 var hlutfall garnafrumukrabbameina enn herra, eða 75%.<sup>4</sup> Sýnt hefur verið fram á að á svæðum þar sem magakrabbamein voru áður algeng hefur einkum dregið úr hlutfalli garnafrumukrabbameina<sup>6,17,18</sup> en einnig sést sama þróun á öðrum landsvæðum.<sup>4,10,14,19</sup> Rannsóknir eru þó ekki allar alveg samhljóma og hafa sumar sýnt fram á fækkun í báðum hópunum.<sup>20,21</sup>

Líkt og aðrir hafa sýnt fram á, þar með talið Laurén sjálfur, voru þeir sem greindust með dreifkrabbamein í okkar rannsókn yngri<sup>10,22,23</sup> og kynjahlutfallið í hópi dreifkrabbameina jafnara.<sup>22,23</sup> Fyrri rannsóknir hafa þegar sýnt verri lifun sjúklinga með dreifkrabbamein en þó ekki allar eftir að leiðrétt hefur verið fyrir öðrum samverkandi þáttum.<sup>24,25</sup> Rannsókn okkar leiddi hins vegar í ljós marktækan mun á lifun útfrá Laurén-flokkun eftir leiðréttingu fyrir ýmsum samverkandi þáttum, þar með talið stigi og niðurstöðu aðgerðar. Rannsóknin er því samhljóma nýlegum rannsóknum sem benda til þess að það að greinast með dreifkrabbamein

samkvæmt Laurén-flokkun sé sjálfstæður áhættuþáttur fyrir verri horfum.<sup>22,23,26</sup>

Talsverður hluti af meinunum var ekki stiganlegur, eða 25%, annaðhvort vegna þess að sjúkraskrárnar fundust ekki eða upplýsingarnar í sjúkraskránum voru ekki fullnægjandi. Stigun byggir á myndgreiningu með tilliti til fjarmeinvarpa og lýsingu meinafræðings í vefjasvörum brottnumins maga sem lýsir dýpt æxlis og því hvort meinvörp séu til staðar í eitlum. Hafi sjúklingurinn ekki gengist undir aðgerð byggir stigunin á myndgreiningu og lýsingu meinafræðings í vefjasvörum tekinnna sýna frá meininu sjálfu og/ eða meinvörpum. Vefjasýnin lágu öll fyrir en frekari upplýsingar skorti í þeim tilfellum þar sem ekki var hægt að fullstiga. Óstuguð garnafrumukrabbamein voru 27,7% og óstuguð dreifkrabbamein 18,5%. Herra hlutfall garnafrumukrabbameina en dreifkrabbameina var á lægra stigi. Þrátt fyrir það var marktækur munur á lifun eftir Laurén-flokki eftir að leiðrétt hafði verið fyrir stigi. Ef til vill hefði niðurstaðan orðið önnur og munurinn á lifun eftir Laurén-flokki ekki reynst marktækur ef öll meinin hefðu verið stiguð.

Það hvort aðgerð verður róttæk byggist á því hvort æxlisvöxtur er í skurðbrúnum fjarlægðs meins og hvort fjarmeinvörp eru til staðar. Ef annaðhvort eða hvorttveggja er til staðar telst aðgerðin ekki róttæk. Til fjarmeinvarpa teljast meinvörp í eitlum utan svokallaðra svæðiseitla eða meinvörp í lífhimnu og/eða öðrum líffærum, svo sem lifur, lungum og/eða beinum. Við aðgerð geta komið í ljós meinvörp sem voru ekki þekkt fyrir. Í öðrum tilfellum er lagt upp með líknandi aðgerð þar sem fjarmeinvörp voru til staðar við greiningu en aðgerðin gerð í einkennastillandi tilgangi, til dæmis vegna yfirvofandi lokunar á maga. Hvorugt myndi teljast róttæk aðgerð.

Marktækur munur var á hópunum hvað varðar róttæki aðgerðar. Æxlin reyndust róttækt brottnumin hjá stærri hluta garnafrumukrabbameina en dreifkrabbameina. Færri dreifkrabbamein voru með fríar skurðbrúnir. Auknar líkur eru á staðbundinni endurkomu meins ef æxlisbrúnir eru ekki fríar. Þeir sem teljast með óróttækt brottnumið æxli vegna fjarmeinvarpa stigast herra og eru með verri horfur. Þessir þættir hafa vafalaust áhrif á muninn á lifun þessara tveggja flokka, en leiðrétt var fyrir niðurstöðu aðgerðar við útreikning á áhættuhlutfalli andláts.

Stiekema og félagar komust að sömu niðurstöðu þegar þeir skoðuðu maga sjúklinga sem gengist höfðu undir magabrottnám með tilliti til Laurén-flokkunar í Hollandi á árunum 1995-2011, það er að segja færri dreifkrabbamein voru róttækt brottnumin.<sup>22</sup> Meðferðarleiddbeiningar í Þýskalandi leggja til meiri fjarlægð frá æxli til skurðbrúna ef vefjagreiningin sýnir dreifkrabbamein.<sup>27,28</sup> Þetta mætti eflaust skoða nánar á Íslandi í ljósi mögulega verri horfa og lægra hlutfalls dreifkrabbameina en garnafrumukrabbameina sem voru með fríar skurðbrúnir í okkar rannsókn. Ef til vill er ástæða til að endurskoða leiðbeiningar um ásættanlega fjarlægð frá æxli til skurðbrúna út frá Laurén-flokkun við magabrottnám vegna magakrabbameins á Íslandi.

Þessi rannsókn náði til allra sem greindust með kirtilfrumugerð magakrabbameins á tímabilinu, óháð því hvort þeir gengust undir magabrottnám eða ekki. Rannsóknir hafa sýnt fram á nokkurt ósamræmi í Laurén-flokkun milli vefjasýnatökusýnis og brottnumins æxlis.<sup>29,30</sup> Vefjagreiningu samkvæmt Laurén-flokkun er

jafnvel breytt í fjórðungi tilfella eftir að maginn hefur verið fjarlægður og skoðaður af meinafræðingi. Oftar er þá greiningunni breytt úr garnafrumkrabbameini í dreifkrabbamein eða í blandað kirtilfrumkrabbamein.<sup>30</sup> Í miklum meirihluta er þó réttilega flokkað og rannsóknin náði til mun stærri sjúklingahóps með því að skilgreina rannsóknarhópin sem einstaklinga sem greindust með kirtilfrumkrabbamein í maga á tímabilinu, óháð aðgerð.

Rannsókn okkar rennir stoðum undir það að þeir sem greinast með kirtilfrumkrabbamein af undirflokki dreifkrabbameina hafi verri horfur. Einnig styður hún flokkun samkvæmt Laurén-flokkunarkerfi þar sem marktækur munur var á hópnum hvað aldur, kyn, stigun og staðsetningu varðar. Verulega hefur dregið úr kirtilfrumkrabbameinum í maga á Íslandi. Það virðist þó nær eingöngu bundið við Laurén-flokk garnafrumkrabbameina. Meinin virðast ekki haga sér eins og því ef til vill mögulegt að laga meðferð við magakrabbameini að þessari flokkun, samanber það

sem áður hefur komið fram um fjarlægð frá æxli til skurðbrúna við brotnám maga. Það væri einnig efni í aðra rannsókn að athuga áhrif mismunandi krabbameinslyfja eftir Laurén-flokkun.

## Þakkir

Þórunn Rafnar, sameindalíffræðingur hjá deCODE, fær sérstakar þakkir fyrir góðar ábendingar við greinaskrif og gagnaúrvinnslu. Þakkir fyrir aðstoð við gagnaöflun fær starfsfólk Krabbameinskrár Íslands, einkum Guðríður Helga Ólafsdóttir. Einnig fær Halldóra F. Sigurgeirsdóttir, ritari á krabbameinsdeild Landspítala, þakkir fyrir aðstoð við sjúkaskrárleit. Fyrir yfirlestur og ábendingar við greinaskrif vil ég þakka Margréti Gísladóttur og Þóri Gunnarssyni. Hauður Freyja Ólafsdóttir, taugalífeflisfræðingur hjá University College of London, fær sérstakar þakkir fyrir yfirlestur á enskum texta.

## Heimildir

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86.
2. Tryggvadóttir L, Ólafsdóttir EJ, Jónasson JG. Ísland. Krabbameinsskrá Íslands hjá Krabbameinsfélagi Íslands. [krabbameinsskra.is](http://krabbameinsskra.is) - apríl 2014.
3. Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi - Upplýsingar úr Krabbameinsskrá fyrir tímabilið 1955-2010. Krabbameinsfélagið, Reykjavík 2012.
4. Nikulásson S, Hallgrímsson J, Tulinius H, Sigvaldason H, Ólafsdóttir G. Tumours in Iceland. 16. Malignant tumours of the stomach. Histological classification and description of epidemiological changes in a high-risk population during 30 years. *APMIS* 1992; 100: 930-41.
5. Klint A, Engholm G, Storm HH, Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, et al. Trends in survival of patients diagnosed with cancer of the digestive organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49: 578-607.
6. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1-9.
7. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64 :31-49.
8. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-74.
9. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Laborat Med* 2004; 128: 765-70.
10. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Brit J Cancer* 2001; 84: 400-5.
11. Sipponen P, Riihela M, Hyvarinen H, Seppala K. Chronic nonatropic ('superficial') gastritis increases the risk of gastric carcinoma. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 336-40.
12. Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. Helicobacter pylori and its effects on human health and disease. *Arch Iranian Med* 2011; 14: 192-9.
13. Parsonnet J, Vandersteen D, Coates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 640-3.
14. Jonasson L, Hallgrímsson J, Sigvaldason H, Ólafsdóttir G, Tulinius H. Gastric cancer in Iceland: a retrospective study of resected gastric specimens in a high-risk country during 30 years (1960-1989). *Int J Cancer* 1994; 57: 793-8.
15. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1721-4.
16. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3077-9.
17. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993; 71: 2926-33.
18. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 572-9.
19. Sipponen P, Jarvi O, Kekki M, Siurala M. Decreased incidences of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in Finland during a 20-year period. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 865-71.
20. Lundegardh G, Lindgren A, Rohul A, Nyren O, Hansson LE, Bergstrom R, et al. Intestinal and diffuse types of gastric cancer: secular trends in Sweden since 1951. *Brit J Cancer* 1991; 64: 1182-6.
21. Ekstrom AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergstrom R, Nyren O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma—a population-based study in Sweden. *Brit J Cancer* 2000; 83: 391-6.
22. Stiekema J, Cats A, Kuipers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, et al. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 686-93.
23. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med* 2013; 11: 58.
24. Garnier P, Vielh P, Asselain B, Durand JC, Girodet J, Pilleron JP, et al. [Prognostic value of the Lauren and Ming classifications in gastric adenocarcinoma. Multidimensional analysis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12: 553-8.
25. Monig S, Baldus SE, Collet PH, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, et al. Histological grading in gastric cancer by Goseki classification: correlation with histopathological subtypes and prognosis. *Anticancer Res* 2001; 21: 617-20.
26. Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 2013; 31: 263-71.
27. Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F, Messmann H, Möning S, Schumacher C, et al. [Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma]. *Chirurg* 2012; 83: 31-7.
28. Berlth F, Bollschweiler E, Drebbler U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5679-84.
29. Hansson LE, Lindgren A, Nyren O. Can endoscopic biopsy specimens be used for reliable Lauren classification of gastric cancer? *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 711-5.
30. Flucke U, Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, et al. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26: 137-40.

## ENGLISH SUMMARY

**Epidemiology of the two types of gastric adenocarcinoma in Iceland according to the Laurén histological classification 1990-2009**

Halla Sif Ólafsdóttir<sup>1</sup>, Kristín K. Alexiusdóttir<sup>1,2</sup>, Sigrún Helga Lund<sup>3</sup>, Jón Gunnlaugur Jónasson<sup>2,4</sup>, Þorvaldur Jónsson<sup>5,6</sup>, Halla Skúladóttir<sup>7</sup>

**Background:** In the mid twentieth century gastric cancer was the most common type of cancer in Iceland. In recent decades, however, the incidence rate of gastric cancer has decreased markedly and currently only represents 2-3% of cancer cases. The Laurén classification system classifies adenocarcinoma into two types, intestinal and diffuse. The main purpose of our study was to describe the epidemiology of the two types of gastric adenocarcinoma in Iceland between the years 1990-2009.

**Methods:** This is a retrospective cohort study. Information on patients diagnosed with gastric cancer in Iceland between 1990 and 2009 was collected from the population based Cancer Registry. Histological descriptions were reviewed and classified according to the Laurén classification system. The records of patients diagnosed with either having intestinal or diffuse adenocarcinomas were reviewed and epidemiological information gathered.

**Results:** Between 1990 and 2009, 730 patients were diagnosed with gastric adenocarcinoma in Iceland, 447 had intestinal adenocarcinoma and 168 diffuse adenocarcinoma. Patients diagnosed with diffuse

adenocarcinoma were significantly younger at diagnosis than those diagnosed with intestinal adenocarcinoma. The sex ratio for intestinal adenocarcinoma was 2.3:1 (M:F) and 1.1:1 (M:F) for diffuse adenocarcinoma. The incidence of intestinal adenocarcinoma decreased more rapidly than that of diffuse adenocarcinoma during this period (0.92/100,000 vs. 0.12/100,000). Median survival rates of intestinal and diffuse adenocarcinomas were 23.7 and 20.6 months, respectively. The difference in survival was found to be statistically significant. The hazard ratio between the two groups was 1.31 (CI 1.03-1.67), corrected for age, sex, stage, year of diagnosis and surgical outcome (radical, non-radical or no operation).

**Conclusion:** The overall incidence rate of gastric cancer has decreased dramatically in the past 20 years. However, the reduction is largely limited to the intestinal adenocarcinoma sub-group. We conclude that the Laurén classification predicts prognosis in gastric adenocarcinoma with diffuse adenocarcinoma having worse prognosis.

<sup>1</sup>Landspítali University Hospital, Department of Internal medicine, <sup>2</sup>Icelandic Cancer Registry, Icelandic Cancer Society, <sup>3</sup>Centre of Public Health Sciences, University of Iceland, <sup>4</sup>Department of Pathology, Landspítali University Hospital, <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland, <sup>6</sup>Landspítali University Hospital, Department of surgery, <sup>7</sup>Regional Hospital West Jutland, Herning, Denmark, Department of Oncology.

**Key words:** gastric cancer, Laurén classification, survival, incidence.

**Correspondence:** Halla Sif Ólafsdóttir, [hsolafsdottir@gmail.com](mailto:hsolafsdottir@gmail.com)