

Nýrnafrumukrabbamein greind við krufningu á Íslandi 1971-2005: Samanburður við æxli greind í sjúklingum á lífi

Ágrip

**Ármann
Jónsson¹**
læknanemi

**Sverrir
Harðarson²**
meinafræðingur

**Vigdís
Pétursdóttir²**
meinafræðingur

**Helga Björk
Pálsdóttir¹**
læknanemi

**Eiríkur
Jónsson^{1,3}**
þvagfæraskurðlæknir

**Guðmundur V.
Einarsson³**
þvagfæraskurðlæknir

**Tómas
Guðbjartsson^{1,4}**
brjóstholsskurðlæknir

Lykilorð: Nýrnafrumukrabbamein,
krufningagreining, krufningatiðni,
tilviljanagreining, nýgengi,
vefjagerð.

¹Læknadeild HÍ,
²rannsóknarstofu
Landspítala í meinafræði,
³þvagfæraskurðeild,
⁴hjarta- og
lungnaskurðeild
Landspítala

Fyrirspurnir og
bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
skurðeild Landspítala
Hringbraut,
101 Reykjavík

tomasgud@landspitali.is

Inngangur: Nýgengi nýrnafrumukrabbameins hefur aukist hér á landi, einkum síðasta áratug, og er með því hæsta sem þekktist í heiminum. Aukninguna má að hluta skýra með því að fleiri æxli greinast fyrir tilviljun í sjúklingum á lífi vegna vaxandi notkunar myndgreiningartækja. Megintilgangur þessarar rannsóknar var að rannsaka nýrnafrumukrabbamein sem greind eru við krufningu og bera þau saman við æxli sem greind eru í sjúklingum á lífi. Einnig að kanna hvort tíðni æxla sem greind eru við krufningu gæti haft áhrif á nýgengi nýrnafrumukrabbameins á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Krufningagreind nýrnafrumukrabbamein greind árabilið 1971-2005 voru borin saman við æxli greind í sjúklingum á lífi á sama tímabili. Tíðni krufningagreindra æxla var stöðluð með því að reikna út tíðni á hverjar 1000 krufningar og með því leiðrétt fyrir auknum fólksfjölda á tímabilinu og fyrir helmings fækkun krufninga. Vefjasýni beggja hópa voru yfirfarin og upplýsingar um fjölda krufninga og mannfjölda fengust frá Hagstofu Íslands.

Niðurstöður: Alls greindist nýrnafrumukrabbamein hjá 110 einstaklingum við krufningu eða í 7,1 einstaklingi/1000 krufningar. Alls greindust 913 á lífi, þar af 255 fyrir tilviljun án einkenna. Meðalaldur þeirra sem greindust við krufningu var hærri en hjá sjúklingum sem greindust á lífi (74,4/65 ár). Kynjahlutfall og hlutfall æxla í hægri og vinstra nýra voru hins vegar áþekkt. Æxli greind við krufningu voru marktækt minni en hjá þeim sem greindust á lífi (3,7/7,3 cm) og hlutfallslega oft af totumyndandi gerð. Krufningagreindu æxlin reyndust á lægra sjúkdómsstigi (88%/42% á stigum I+II) og með lægri æxlisgráðu (85%/56% á gráðu I+II) ($p < 0,001$). Ekki var marktæk breyting á tíðni krufningagreindra æxla á rannsóknatímabilinu, þótt tilhneiging til lækkunar hafi sést síðasta áratuginn.

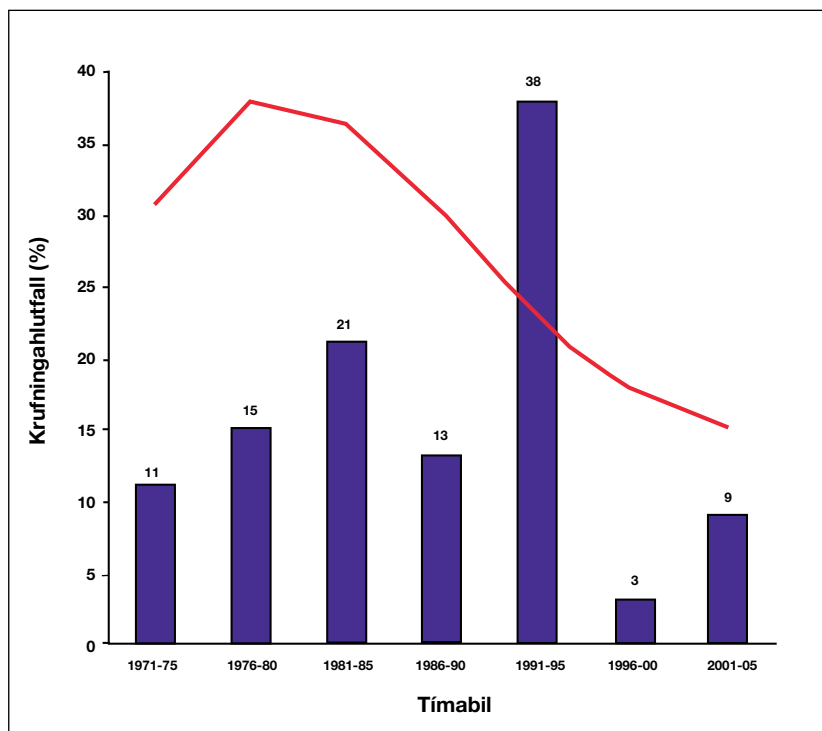
Ályktun: Nýrnafrumukrabbamein sem greind eru við krufningu greinast á lægra sjúkdómsstigi, með lægri æxlisgráðu og hjá eldri sjúklingum en æxli sem greind eru hjá sjúklingum á lífi. Sama á við þegar krufningagreindu æxlin eru borin saman við æxli greind fyrir tilviljun hjá sjúklingum á lífi þótt

þar sé munurinn minni. Tíðni krufningagreindra æxla hefur staðið í stað á síðustu árum. Aukið nýgengi nýrnafrumukrabbameins virðist því ekki skýrast af fjölgun krufningagreindra tilfella.

Inngangur

Á síðasta áratug hefur nýgengi nýrnafrumukrabbameins aukist umtalsvert hér á landi og er nú með því hæsta sem þekktist í heiminum.¹⁻³ Árlega greinast um 27 karlar og 17 konur með sjúkdóminn hér á landi samkvæmt Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Aukningin hefur aðallega verið rakin til svokallaðrar tilviljanagreiningar hjá sjúklingum sem greinast á lífi, sem aðallega skýrist af vaxandi notkun ómskoðana og tölvusneiðmynda við uppvinnslu óskyldra sjúkdóma í kvíðarholi.^{4,5} Til dæmis greindist rúmlega helmingur nýrnafrumukrabbameinstilfella hér á landi fyrir tilviljun árið 2005⁶, en sambærileg þróun hefur einnig sést erlendis.⁷⁻⁹ Aukið nýgengi verður þó líklega ekki skýrt með tilviljanagreiningu einni saman, til dæmis hefur í íslenskum rannsóknum verið sýnt fram á að tilviljanagreining hefur aukist hjá báðum kynjum en nýgengi fyrst og fremst hjá körlum⁴. Svipuð þróun hefur sést annars staðar, til dæmis í Japan, þó í flestum löndum hafi nýgengi aukist hjá báðum kynjum.^{5, 10, 11}

Aukningin á tilviljanagreindum æxlum í sjúklingum á lífi getur gefið skakka mynd af þróun sjúkdómsins. Þannig þarf nýgengi ekki að hækka vegna fjölgunar nýrra krabbameina heldur getur það skýrst af auknum fjölda greindra tilfella (detection bias). Nýrnafrumukrabbamein greind við krufningu geta geymt mikilvægar upplýsingar um hegðun sjúkdómsins. Þótt fækkun krufninga gæti leitt til lækkunar á nýgengi sjúkdómsins gætu breytingar á tíðni nýrnafrumukrabbameins, greindum við krufningu hjá einkennalausum einstaklingum, gefið hugmynd um hvort aukið nýgengi sé vegna fjölgunar æxla eða vegna tilviljanagreindra æxla. Þegar til lengri tíma er litið má þó gera ráð fyrir að krufningagreindum æxlum fækki eftir því sem fleiri mein greinast í sjúklingum á lífi.



Mynd 1. Fjöldi krufningagreindra nýrnafrumukrabbameina (bláar súlur, fjöldi tilfella) samanborið við krufningahlutfall (%; rauð lína) árin 1971-2005.

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna nánar krufningagreindu tilfelli og bera þau saman við nýrnafrumukrabbamein sem greindust í sjúklingum á lífi, bæði tilviljanagreind og með einkennum. Einnig var kannað hvort krufningagreind nýrnafrumukrabbamein gætu varpað skýrara ljósi á breytingar í nýngengi nýrnafrumukrabbameins.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra Íslendinga sem greindust með nýrnafrumukrabbamein við krufningu á Íslandi frá 1. janúar 1971 til

31. desember 2005. Skrá yfir greind tilfelli fékkst úr Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands og upplýsingar um sjúklinga úr sjúkraskrá og gögnum rannsóknarstofu HÍ í meinafræði og meinafræðideildar Sjúkrahússins á Akureyri. Skráðar voru eftirtaldar breytur: kyn, aldur, greiningarár og mánuður, vöxtur í nýrnabláæð, stærð, staðsetning í hægri eða vinstra nýra, TNM stigun^{12,13}, meinvörp, vefjagerð og gráða. Öll vefjagengni voru yfirfarin af meinafræðingum (SH og VP) með tilliti til vefjagerðar (flokknarkerfi WHO¹⁴), æxlisstærðar, Fuhrman-gráðu¹⁵ og TNM-stigunar. Þessir sjúklingar höfðu ekki haft einkenni sem bentu til nýrnakrabbameins.

Frá Hagstofu Íslands fengust upplýsingar um heildarfjölda krufninga á hverju ári auk upplýsinga um heildarfjölda látinna á tímabilinu 1971-2005. Þannig var hægt að meta krufningatíðni á rannsóknartímabilinu.

Rannsóknartímabilinu var skipt í 7 fimm ára tímabil og athugaðar breytingar á tíðni krufningagreindra æsla á þessum tímabilum. Einnig voru kannaðar breytingar á stærð, gerð og gráðu æxlanna. Krufningahlutfall (gefið upp í %) fékkst með því að deila heildarfjölda látinna í fjölda krufninga á hverju tímabili. Tíðni krufningagreindra æsla var stöðluð með því að reikna út tíðni á hverjar 1000 krufningar og með því leiðrétt fyrir auknum fólksfjölda á tímabilinu. Um nálgun er að ræða og gengið út frá því að ábendingar fyrir krufningu hafi ekki breyst á tímabilinu.

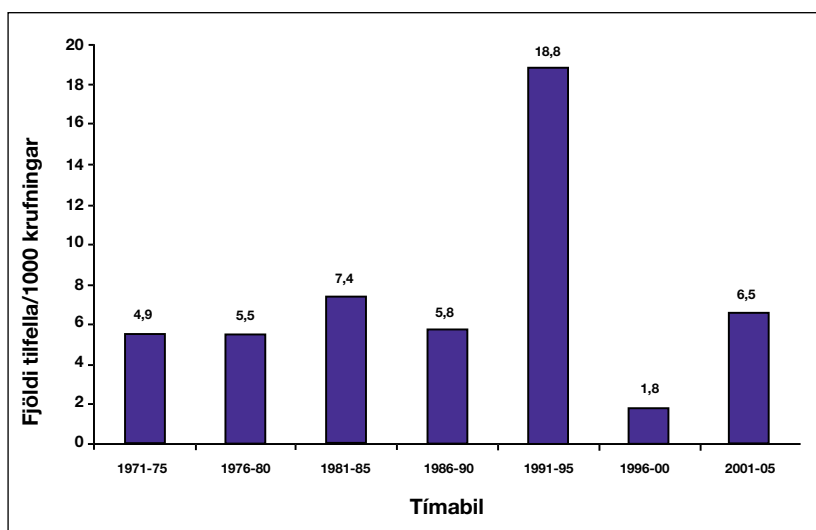
Krufningagreindu tilfelli voru annars vegar borin saman við tilfelli sem greind voru í lifandi sjúklingum frá árunum 1971-2005 og hins vegar við þann hluta þess hóps sem greindist án einkenna á sama tímabili. Samanburðarhópar voru fundnir á sama hátt og krufningagreindu tilfelli og hefur áður verið lýst í ágripi í *Læknablaðinu*⁶ og að hluta til í tveimur öðrum rannsóknum.^{4, 16} Vefjagerð allra æxlanna var endurskoðuð og æxlin gráðuð og stíguð líkt og krufningagreindu æxlin.

Forritið Excel var notað við úrvinnslu gagna en tölfræðiúrvinnsla var unnin í samvinnu við Helga Sigvaldason, verkfræðing. Við samanburð hópa var stuðst við t-próf fyrir samfelldar breytur og Fischer Exact eða Kí-kvaðrat fyrir hlutfallsbreytur. Þegar borin voru saman fimm ára tímabil var notast við ANOVA fyrir samfelldar breytur og Kí-kvaðrat með 6 frelsisgráðum fyrir hlutfallsbreytur. Marktæki miðaðist við p-gildi <0,05.

Áður en rannsóknin hófst fengust öll tilskilin leyfi frá Persónuvernd og Vísindasiðanefnd.

Niðurstöður

Alls greindust 110 nýrnafrumukrabbamein á rannsóknartímabilinu í samtals 15.594 krufning-



Mynd 2. Tíðni krufningagreindra nýrnafrumukrabbameina miðað við 1000 krufningar á sjö 5 ára tímabilum.

Tafla I. TNM stigun krufningagreindra nýrnafrumu-krabbameina 1971-2005. Gefinn er upp fjöldi tilfella og % í sviga.

*TNM-stigun	n (%)
I	89 (83,2)
II	5 (4,7)
III	6 (5,6)
IV	7 (6,5)

*Upplýsingar vantaði fyrir þrjú æxli.

um sem er 0,71% krufninga eða 7,1 tilfelli/1000 krufningar. Á sama tímabili greindust í heild 1023 nýrnafrumukrabbamein og voru krufningagreindu tilfelli 10,8% þeirra, lægst 1,9% á árunum 1996-2000 og hæst 20,5% á árunum 1991-1995. Alls greindust 913 sjúklingar á lífi á þessu tímabili, þar af 255 fyrir tilviljun, oftast vegna myndrannsókna á kviði sem framkvæmdar voru vegna óskyldra sjúkdóma.

Skipting 110 krufningagreindu tilfellanna ásamt krufningahlutfalli á fimm ára tímabilum er sýnd á mynd 1. Krufningahlutfallið hækkaði fyrstu 10 ár rannsóknarinnar úr 30,7% í 38% ($p<0,001$) en lækkaði aftur frá 1981-2005 úr 36,4% í 15,2% ($p<0,001$). Fjöldi tilfella var breytilegur og sem dæmi voru 11 tilfelli greind 1971-75, 38 tilfelli 1991-1995 og 9 tilfelli 2001-2005. Á mynd 2 er sýnd hlutfallsleg tíðni krufningagreininga (fjöldi tilfella/1000 krufningar) sem einnig var breytileg á fimm ára tímabilum ($p<0,001$), 1,8-18,8/1000 krufningar frá 1971-2005. Tvö tímabil skera sig úr, 1991-1995 þegar tíðnin er há (18,8/1000 krufningar) og 1996-2000 þegar tíðnin er lág (1,8/1000 krufningar) ($p<0,001$). Breytingar á tíðni eru þó ekki tölfræðilega marktækar yfir 10 ára tímabil.

Meðalaldur krufningagreindra sjúklinga var 74,4 ár. Heldur fleiri karlar greindust en konur og var hlutfall karla og kvenna 1,6 ($p=0,87$). Alls fundust 52 (49,1%) æxli í hægra nýra og 50 (47,2%) í því vinstra ($p=0,84$). Fjórir (3,8%) sjúklingar voru með æxli í báðum nýrum og hjá fjórum vantaði upplýsingar um staðsetningu. Stærð krufningagreindra æxla var að meðaltali 3,7 cm (bil 0,4-18 cm) og voru 58 þeirra (61,1%) undir 4 cm og 9 (9,5%) yfir 7 cm. Hjá 15 sjúklingum vantaði upplýsingar um stærð. TNM-stigun krufningagreindu æxlanna er sýnd í töflu I. Langflest æxlanna voru á stigi I.

Flest æxli voru af tærfrumugerð eða 80 (74,1%) talsins, 23 (21,3%) totumyndandi, þrjú (2,8%) af litfælugerð og tvö (1,9%) reyndist ekki unnt að flokka. Meirihluti æxlanna var af gráðu 2 eða 72 (67,3%), 19 (17,8%) voru af gráðu 1, 13 (12,1%) af gráðu 3 og þrjú (2,8%) af gráðu 4. Í þremur tilfellum var ekki hægt að meta gráðu. Í sjö (6,5%) tilfellum voru meinvörp til staðar, oftast í eitlum.

Ekki voru marktækar breytingar á stærð, stigun, gráðun, vefjagerð eða aldri sjúklinga á fimm ára tímabilum ($p>0,1$).

Tafla II sýnir samanburð á krufningagreindum æxlum og þeim sem greindust í sjúklingum á lífi. Kynjahlutfall var sambærilegt, einnig hlutfall æxla í hægra og vinstra nýra. Krufningagreindu tilfelli voru marktækt minni eða 3,7 cm samanborið við 7,3 cm ($p<0,001$). Totumyndandi æxli voru hlutfallslega algengari meðal þeirra sem greindust við krufningu ($p<0,001$). Aftur á móti var tærfrumugerð algengari meðal þeirra sem greindust í lifandi lífi ($p<0,001$). Krufningagreindu æxlin reyndust á lægri stigum og gráðum ($p<0,001$).

Í töflu III er sýndur samanburður á nýrnafrumukrabbameini greindu við krufningu og hjá lifandi sjúklingum sem greindust fyrir tilviljun. Þeir sem greindust við krufningu voru marktækt eldri en hinir en æxlin voru hins vegar marktækt minni og munaði 1,7 cm ($p<0,001$). Auk þess voru þau á lægri stigum ($p=0,0001$) og gráðum ($p=0,04$) en tilviljanagreindu æxlin, enda þótt munurinn væri ekki jafnmikill og fyrir allan hópinn sem greindur var lifandi. Totumyndandi æxlisgerð var sömuleiðis hlutfallslega algengari í krufningagreinda hópnum en tærfrumugerð sjaldgæfari.

Tafla II. Samanburður á nýrnafrumukrabbameinum greindum við krufningu og hjá þeim sjúklingum sem greindir voru lifandi.

	Lifandi greindir	Krufningagreindir	p-gildi
Fjöldi	913	110	
Meðalaldur	65,0	74,4	<0,001
Hlutfall karla/kvenna	1,6	1,6	0,96
Æxli hægra megin ^a	471 (51,8)	52 (49,1)	0,45
Meðalstærð (cm) ^b	7,3	3,7	<0,001
Vefjagerð ^c			
Tærfrumuæxli	743 (89,4)	80 (74,1)	<0,001
Totumyndandi æxli	66 (7,9)	23 (21,3)	
Annað	22 (2,6)	5 (4,6)	
Fuhrman gráðun ^d			
1	53 (6,4)	19 (17,8)	<0,001
2	413 (49,9)	72 (67,3)	
3	277 (33,5)	13 (12,1)	
4	85 (10,3)	3 (2,8)	
TNM stig ^e			
I	269 (29,5)	89 (83,2)	<0,001
II	113 (12,4)	5 (4,7)	
III	216 (23,7)	6 (5,6)	
IV	313 (34,4)	7 (6,5)	

^aUpplýsingar vantaði fyrir fjögur æxli í báðum hópum. ^bUpplýsingar vantaði fyrir 67 og 15 æxli í hópnum tveimur. ^cUpplýsingar vantaði fyrir 82 og tvö æxli. ^dUpplýsingar vantaði fyrir 85 og þrjú æxli. ^eUpplýsingar vantaði fyrir tvö og þrjú æxli í hópnum tveimur.

Tafla III. Samanburður á krufningagreindum og tilviljanagreindum nýrnafrumu-krabbameinum.

	Krufningagreining	Tilviljanagreining	p-gildi
Fjöldi	110	255	
Meðalaldur (ár)	74,4	65,6	<0,0001
Hlutfall karla/kvenna	1,6	1,6	0,98
Æxli hægra megin ^a	52 (49,1)	146 (57,3)	0,49
Meðalstærð (cm) ^b	3,7	5,4	<0,0001
Vefjagerð ^c			
Tærfrumuæxli	80 (74,1)	214 (89,2)	
Totumyndandi æxli	23 (21,3)	23 (9,6)	<0,0001
Litfælugerð	3 (2,8)	1 (0,4)	
Fuhrman gráðun ^d			
1 + 2	91 (85,1)	181 (75,4)	
3 + 4	16 (14,9)	59 (24,6)	<0,04
TNM stig ^e			
I + II	94 (87,9)	175 (68,7)	
III + IV	13 (12,1)	80 (31,3)	p=0,0001

^aUpplýsingar vantaði fyrir fjögur æxli í krufningagreinda hópnum. ^bUpplýsingar vantaði fyrir 15 og sex æxli í hópnum tveimur. ^cUpplýsingar vantaði fyrir tvö og 15 æxli. ^dUpplýsingar vantaði fyrir þrjú og 15 æxli. ^eUpplýsingar vantaði fyrir þrjú æxli í krufningagreinda hópnum.

Umræða

Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna athyglisverðan mun á krufningagreindum æxlum og þeim sem greinast í lifandi sjúklingum.

Samanborið við sjúklinga sem greindust lifandi fundust æxlin við krufningu í eldra fólki, þau voru smærri og af lægri gráðu og stigi. Til dæmis voru aðeins 6,3% krufningagreindu sjúklinganna með meinvörp samanborið við rúman þriðjung sjúklinganna sem greindust lifandi. Þetta kemur ekki á óvart þar sem krufningagreindu sjúklingarnir voru án einkenna fyrir andlát. Sambærilegar niðurstöður hafa sést í öðrum rannsóknum, þar á meðal í japanskri rannsókn frá 1991.¹⁷ Þegar krufningagreindu tilfelli eru borin saman við tilviljanagreind æxli eingöngu (tafla III) sést að áfram er munur til staðar enda þótt hann sé ekki jafnmikill og fyrir allan hóp þeirra sem greindust á lífi. Krufningagreindu æxlin eru á lægri gráðum og stigan en tilviljanagreindu æxlin og þvermál þeirra er 1,7 cm minna. Krufningagreindu æxlin líkjast því að mörgu leyti nýrnafrumukrabbameinum sem greinast fyrir tilviljun í lifandi sjúklingum.

Í krufningagreinda hópnum voru totumyndandi æxli heldur algengari en hjá lifandi greindum. Þetta er viðbúið þar sem sýnt hefur verið fram á að þau sýni af sér meira góðkynja hegðun en æxli af tærfrumugerð, til dæmis eru meinvörp sjaldgæfari. Í nýlegri pólskri rannsókn fengust svipaðar niðurstöður en þar voru góðkynja æxli í nýrum allt að helmingur krufningagreindu æxlanna og hlutfall totumyndandi nýrna-

frumukrabbameins algengara.¹⁸ Í okkar rannsókn höfðum við ekki upplýsingar um góðkynja nýrna-æxli enda skráning þeirra ekki eins nákvæm og fyrir krabbamein. Íslensk rannsókn hefur þó sýnt að 31% af 45 rauðkirningaæxlum (oncocyoma), nú flokkuð með góðkynja nýrnaæxlum, sem greindust hér á landi á 30 ára tímabili voru greind við krufningu.¹⁹

Samkvæmt okkar niðurstöðum er tíðni nýrnafrumukrabbameina sem greind eru við krufningu á Íslandi á rannsóknartímabilinu 7,1/1000 krufningar. Þessi tala er ívið hærri en tíðnitölur í tveimur öðrum rannsóknum á krufningagreindum nýrnafrumukrabbameinum, í nýlegri bandarískri rannsókn (4,5-5,4/1000 krufningar)²⁰ og í japönsku rannsókninni frá 1991 (3,1/1000 krufningar).¹⁷ Þó verður að hafa í huga að í þessum löndum er nýgengi nýrnafrumukrabbameins umtalsvert lægra en hér á landi og því viðbúið að tíðni krufningagreindra tilfella sé einnig lægri.

Breyting á tíðni krufningagreindra nýrnafrumukrabbameina á þeim 35 árum sem rannsóknin náði til er ekki tölfræðilega marktæk. Á síðasta 10 ára tímabilinu sést þó viss tilhneiging til lækkandi tíðni en ekki ef litið er á síðustu 15 árin. Út frá niðurstöðunum má draga þá ályktun að tíðni nýrnafrumukrabbameina sem greinast við krufningu sé ekki vaxandi hér á landi og að þau skýri ekki hækkandi nýgengi sjúkdómsins.

Tíðni krufningagreindra nýrnafrumukrabbameina hélst nokkuð stöðug fram til 1990, eða 4,9-7,4 tilfelli/1000 krufningar. Frá 1991 til 1995 kom kippur upp á við og greindust þá 18,8 tilfelli/1000 krufningar. Tíðnin lækkaði síðan í aðeins 1,8 tilfelli/1000 krufningar næstu fimm árin á eftir en á síðasta fimm ára tímabilinu (2001-2005) var hún aftur komin í svipað horf og fyrir 1991, eða 6,5 tilfelli/1000 krufningar. Ekki er augljós skýring á þessum mun og á hárri tíðni 1991-1995. Fræðilega gæti verið um „náttúrulega sveiflu“ að ræða sem oft sést í sjúklingahópum af þessari stærð enda þótt munurinn sé tölfræðilega marktækur (p-gildi <0,001 fyrir fimm ára tímabil). Þessi munur jafnast út að mestu ef litið er á 10 eða 15 ára tímabil í stað fimm og ekki hefur sést sambærilegur toppur í nýgengi hjá þeim sem greinast á lífi.^{4,6} Í fljótu bragði virðist ekki vera hægt að skýra þessa sveiflu út frá þekktum áhættu- og umhverfisþáttum. Skýringa má einnig leita í mismunandi aðstæðum eða breyttum vinnubrögðum við framkvæmd krufninganna, til dæmis ef hlutfall krufninga sem takmarkast við ákveðin líffærakerfi hefði breyst á tímabilinu. Langflestar krufningar á Íslandi eru og hafa verið gerðar á rannsóknastofu Landspítala í meinafræði. Þar hefur í gegnum tíðina mikill minnihluti krufninga verið takmarkaður

við einstök líffæraakerfi og afgerandi áherslubreyingar við framkvæmd krufninga hafa ekki orðið á tímabilinu. Hins vegar hefur sjúkráhuskrufningum fækkað verulega og hlutfall réttarkrufninga þar með hækkað þótt nákvæmar tölur um þetta liggi ekki fyrir. Gera má ráð fyrir að meðalaldur í réttarkrufningum sé lægri en í sjúkráhuskrufningum. Því er ekki hægt að útiloka að þetta gæti haft áhrif á niðurstöður okkar til einhvern lækunar á tíðni krufningagreindra nýrnafrumkrabbameina á síðari hluta tímabilsins.

Í nýlegri evrópski rannsókn²¹ á krufningagreindum nýrnafrumkrabbameinum var sýnt fram á vaxandi tíðni sjúkdómsins sem er andstætt okkar niðurstöðum. Ofangreind rannsókn var þó ekki án vankanta, til dæmis náði hún eingöngu til tilfella frá tveimur sjúkráhusum á 10 ára tímabili. Auk þess voru vefjasýni ekki yfirfarin og greiningar því aðeins byggðar á krufningaskýrslum.

Niðurstöður okkar eru betur í takt við niðurstöður rannsóknar frá Iowa í Bandaríkjunum.²⁰ Þar var sýnt fram á óbreytta tíðni krufningagreindra nýrnafrumkrabbameina á tveimur tímabilum, annars vegar fyrir tíma tölvusneiðmynda og ómskoðana (1955-1960) og hins vegar eftir að þessar rannsóknir komu til sögunnar (1991-2001). Líkt og í rannsókn okkar var leiðrétt fyrir fækkun krufninga. Tilgáta höfunda var sú að vegna aukningar í tilviljanagreiningu ætti krufningagreindum æxlum að fækka þar sem æxlin ættu að hafa greinst í auknum mæli fyrir andlát. Í ljós kom að tíðni krufningagreindu æxlanna hafði ekki lækkað. Ályktuðu höfundar því að í raun væri um að ræða aukningu í nýgengi nýrnafrumkrabbameins. Veikleiki við þessa rannsókn er að hún náði ekki til heillar þjóðar heldur byggðist eingöngu á tilfellum frá einni stofnun.

Tíðni krufningagreindra æsla hefur haldist nánast óbreytt hér á landi á sama tíma og tilviljanagreining hefur tekið stökk upp á við. Til dæmis greindist helmingur tilfella fyrir tilviljun árið 2005.⁶ Því má færa rök fyrir því, líkt og í bandarísku rannsókninni, að nýgengi nýrnafrumkrabbameins, óháð tilviljanagreiningu í lifandi greindum, sé vaxandi hér á landi. Þessi aukning er þó lítil og skýrir ekki nema hluta af þeirri aukningu sem orðið hefur í nýgengi sjúkdómsins hér á landi á síðustu tveimur áratugum. Aukið nýgengi verður því að langmestu leyti skýrt með æxlum sem greinast fyrir tilviljun, aðallega vegna tölvusneiðmyndatöku og ómskoðana á kviðarholi. Áður hefur verið sýnt fram á að tilviljanagreindu æxlin eru minni og greinast á lægri stigum og gráðu en einkennagreind tilfelli.⁴ Þar sem dánarhlutfall (mortality) nýrnafrumkrabbameins hefur nánast staðið í stað á síðustu

áratugum hafa lífshorfur þessara sjúklinga vænkast. Í eldri rannsóknum hér á landi hefur ekki tekist að sýna fram á að tilviljanagreining *per se* sé sjálfstæður áhættuþáttur lífshorfa þessara sjúklinga.²² Frumniðurstöður á stærri sjúklingaefniviði (n=913) virðast þó benda til þess að svo geti verið,⁶ en svipuðum niðurstöðum hefur verið lýst erlendis.^{8, 23} Þetta gæti rennt stoðum undir þá tilgátu að einhver eðlismunur sé á æxlum eða hluta þeirra æsla sem greinast fyrir tilviljun og þeim sem greinast vegna einkenna.

Lokaorð

Rannsóknin sýnir að nýrnafrumkrabbamein greinast á lægri stigum og gráðum við krufningu en æxli sem greinast hjá lifandi sjúklingum. Sama á við þegar krufningagreindu æxlin eru borin saman við æxli greind fyrir tilviljun hjá lifandi sjúklingum, enda þótt þar sé munurinn minni. Tíðni krufningagreindra nýrnafrumkrabbameina hefur að mestu staðið í stað síðustu áratuginna. Aukið nýgengi nýrnafrumkrabbameina á síðasta áratug skýrist því ekki af aukningu tilfella sem greinast við krufningu.

Pakkir

Pakkir fær Gunnhildur Jóhannsdóttir, skrifstofustjóri á skurðeild Landspítala, fyrir hjálp við öflun gagna, Helgi Sigvaldason verkfræðingur og Martin Ingi Sigurðsson læknanemi fyrir aðstoð við tölfraediúrvinnslu og Jón Gunnlaugur Jónasson, prófessor í meinafræði, fyrir gagnlegar ábendingar.

Heimildir

1. Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Cancer in Iceland. The 50th Anniversary of The Icelandic Cancer Registry. Reykjavík: Icelandic Cancer Society, 2004.
2. Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase No.5. Lyon: IARC Press, 2001.
3. Thoroddsen Á, Einarsson GV, Guðbjartsson T. Nýrnafrumkrabbamein á Íslandi – yfirlitgrein. Læknablaðið 2007; 93: 283-97.
4. Guðbjartsson T, Thoroddsen A, Pétursdóttir V, Harðarson S, Magnússon J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. Urology 2005; 66: 1186-91.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. Jama 1999; 281: 1628-31.
6. Pálsdóttir HB, Harðarson S, Pétursdóttir V, et al. Tilviljanagreining er sjálfstæður forspárþáttur lífshorfa hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein: Niðurstöður úr íslenskrí rannsókn sem nær til 913 sjúklinga á 35 ára tímabili (ágrip). Læknablaðið 2008; 94/ Fylgirit, E-36.
7. Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985; 134: 1094-6.
8. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002; 7: 135-40.

9. Bretheau D, Koutani A, Lechevallier E, Coulange C. A French national epidemiologic survey on renal cell carcinoma. Oncology Committee of the Association Francaise d'Urologie. Cancer 1998; 82: 538-44.
10. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004; 93: 88-96.
11. Guðbjartsson T. Renal Cell Carcinoma in Iceland: Incidence, prognosis, inheritance and treatment. Reykjavik: University of Iceland, 2005.
12. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997; 80: 992-3.
13. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. editors. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, 2002.
14. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA, editors. World Health Organization International Classification of Tumours. Tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon 2004.
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 655-63.
16. Guðbjartsson T, Harðarson S, Pétursdóttir V, Thoroddsen A, Magnússon J, Einarsson GV. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. Eur Urol 2005; 48: 593-600.
17. Kihira T, Shiraishi T, Yatani R, Roa I, Liu PI. Pathological features of renal cell carcinoma incidentally discovered at autopsy. Acta Pathol Jpn 1991; 41: 680-4.
18. Kozłowska, J. og K. Okon. Renal tumors in postmortem material. Pol J Pathol 2008; 59: 21-5.
19. Guðbjartsson T, Harðarson S, Pétursdóttir V, Thoroddsen A, Magnússon J, Einarsson GV. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. BJU Int 2005; 96: 1275-9.
20. Mindrup SR, Pierre JS, Dahmouch L, Konety BR. The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy. BJU Int 2005; 95: 31-3.
21. Wunderlich H, Schumann S, Janitzky V, et al. [Increased incidence of renal cell carcinoma in central Europe. Does diagnostic increase reflect a true increase in incidence?]. Urologe A 1999; 38: 252-7.
22. Guðbjartsson T, Einarsson GV, Magnússon J. A population-based analysis of survival and incidental diagnosing of renal cell carcinoma patients in Iceland, 1971-1990. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 451-5.
23. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumors. BJU Int 2002; 90: 358-63.

Renal cell carcinoma diagnosed at autopsy in Iceland 1971-2005

Introduction: The incidence of renal cell carcinoma (RCC) is rising in Iceland. This has been attributed to increased diagnostic activity, such as abdominal imaging of unrelated diseases, rather than changes in the behavior of the disease. The aim of this study was to compare RCCs diagnosed in living patients and at autopsy, but also to investigate the relationship between the incidence of RCC and autopsy findings.

Material and Methods: RCC found incidentally in individuals at autopsy was compared to patients diagnosed alive over three decades in Iceland (1971-2005). Stage at diagnosis and tumor histology was reviewed.

Results: 110 tumors were diagnosed at autopsy with a rate of 7.1/1000 autopsies. When compared to patients diagnosed alive (n = 913) the mean age at diagnosis was higher in the autopsy group (74.4 vs. 65 yrs.) while male to female ratio and laterality was similar. Tumors

found at autopsy were smaller (3.7 vs. 7.3 cm), at lower stage (88% at stage I+II vs. 42%) and at lower tumor grade (85% at grade I+II vs. 56%). A difference, although smaller, is present when the autopsy detected cases are compared to only incidentally detected RCCs in living patients. Furthermore the autopsy detected tumors were more frequently of papillary cell type (21% vs. 8%). After correcting for declining autopsy rate (>50%), a slight trend for a reduced rate of autopsy detected RCC cases was seen during the last 10 years of the period but the difference was not significant.

Conclusion: RCCs diagnosed at autopsy are at a lower stage and tumor grade than in patients diagnosed alive. The autopsy-rate is declining in Iceland with fewer RCCs found per autopsy. After correcting for the decline in autopsy rate, the rate of RCC detected at autopsy is relatively unchanged. The increase in incidence of RCC is

Key words: Renal cell carcinoma, autopsy diagnosis, autopsy rate, incidental diagnosis, incidence, histopathology.

Jonsson A, Hardarson S, Petursdottir V, Palsdottir HB, Jonsson E, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Renal cell carcinoma diagnosed at autopsy in Iceland 1971-2005. Icel Med J 2008; 94: 807-12.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is

Barst: 1. ágúst 2008, - samþykkt til birtingar: 3. nóvember 2008.