

Ristilkrabbamein á Íslandi árin 1955-2004

Faraldsfræðileg og meinafræðileg athugun og samanburður á kynjum

Ágrip

**Pétur
Snæbjörnsson**^{1, 2, 3}
læknir

Lárus Jónasson²
meinafræðingur

**Porvaldur
Jónsson**^{1, 5}
skurðlæknir

Páll Helgi Möller^{1, 5}
skurðlæknir

Ásgeir Theodórs⁶
meltingarfærasérfræðingur

**Jón Gunnlaugur
Jónasson**^{1, 2, 4}
meinafræðingur

Lykilorð: ristilkrabbamein,
meinafræði, faraldsfræði, kyn,
lýðgrunduð.

Inngangur: Krabbamein í ristli er þriðja algengasta krabbamein á Íslandi. Þessi rannsókn gerir grein fyrir faralds- og meinafræði ristilkrabbameins á Íslandi, skurðtíðni og kynjamun.

Efniviður og aðferðir: Vefjasvör og krufninga-skýrslur þeirra sem greindust með ristilkrabbamein á árunum 1955-2004 voru yfirfarin. Vefjasýni sjúklinga voru endurskoðuð og meinafræðilegir og lýðfræðilegir þættir skráðir. Aldursstaðlað nýgengi var reiknað fyrir bæði kyn. Meinafræðilegir þættir voru athugaðir með tilliti til kyns. Breyting yfir tíma var skoðuð með línulegri aðhvarfsgreiningu og kynjamunur með kí-kvaðratsprófi.

Niðurstöður: Eftir endurmat urðu eftir 2293 ristilkrabbamein (karlar 1148, konur 1145). Nýgengi jókst hjá körlum úr 7,5 í 22,2/10⁵ og hjá konum úr 8,6 í 15,1/10⁵. Flest æxlin voru í bugaristli (35%). Skurðtíðni jókst úr 50% í 85%. Kirtilkrabbamein voru 84% æxla en slímkirtilkrabbamein 7%. Alls voru 7% sjúklinga á TNM-stigi I, 32% á stigi II, 24% á stigi III, 21% á stigi IV en stig var óþekkt hjá 16%. Lítilsháttar kynjamunur var á gráðu, æðaíferð, íferðardýpt og staðsetningu.

Ályktun: Nýgengi ristilkrabbameins jókst verulega á tímabilinu, aðallega hjá körlum. Skurðtíðni og meinafræðileg birtingarmynd er svipuð því sem lýst hefur verið erlendis fyrir utan heldur færri tilfelli á TNM-stigi I. Lítil munur er á kynjum með tilliti til einstakra meinafræðiþátta.

Inngangur

Krabbamein í ristli er verulega alvarlegt heilsufarsvandamál á Vesturlöndum og er nú þriðja algengasta krabbamein karla og kvenna á Íslandi.¹ Birtar voru tvær greinar í Læknablaðinu 2001 og 2002 um ristilkrabbamein á Íslandi fyrir tímabilið 1955-1989.^{2, 3} Ráðist var í framhaldsvinnu á þessum efnivið til að mynda heildstæða rannsókn yfir 50 ára tímabil (1955-2004). Hér eru birtar fyrstu niðurstöður úr þessari lýðgrunduðu rannsókn þar sem öll vefjasýni og meinafræðiniðurstöður voru endurmetin með samhæfðri aðferð. Markmið

þessarar rannsóknar var að gera grein fyrir faraldsfræði og meinafræði ristilkrabbameins auk skurðtíðni. Einnig að gera samanburð á kynjum með tilliti til þeirra þátta sem voru skoðaðir og athuga hvort meinafræðileg birtingarmynd ristilkrabbameins sé frábrugðin því sem fram hefur komið í erlendum rannsóknum.

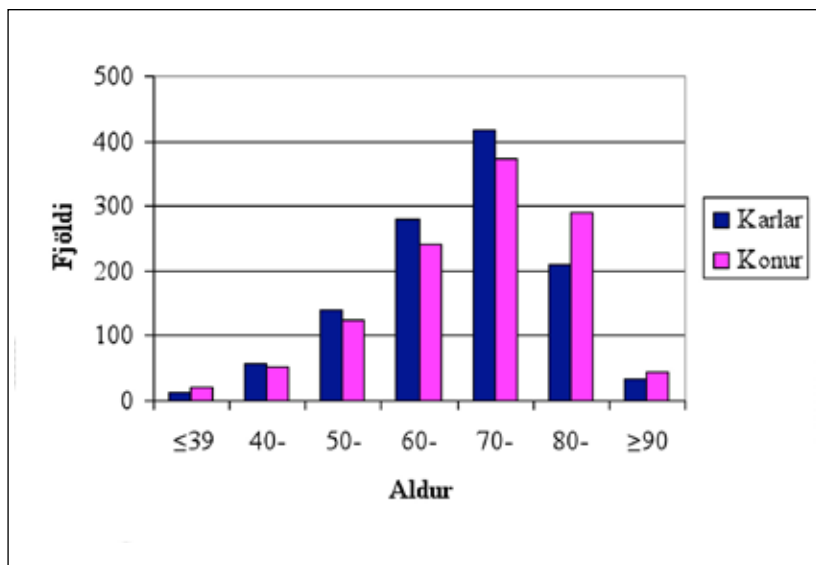
Efni og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn og nær til sjúklinga með ristilkrabbamein sem skráðir höfðu verið í Krabbameinsskrá Íslands (KÍ) á 50 ára tímabili, 1955-2004. Æxlisvöxtur þurfti að vera af þekju-uppruna og ná niður í slímubeð (tela submucosa) eða dýpra til að teljast ristilkrabbamein og þar með komast inn í rannsóknina.⁴ Rannsóknin byggir á upplýsingum frá öllum skráðum ristilkrabbameinssjúklingum í heilu þýði og telst því lýðgrunduð. Vefjasvör, smásjárgler vefjasýna og vefjakubbar voru fengin úr söfnum rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala, meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri og Vefjarannsóknastofunni Álfheimum 74.

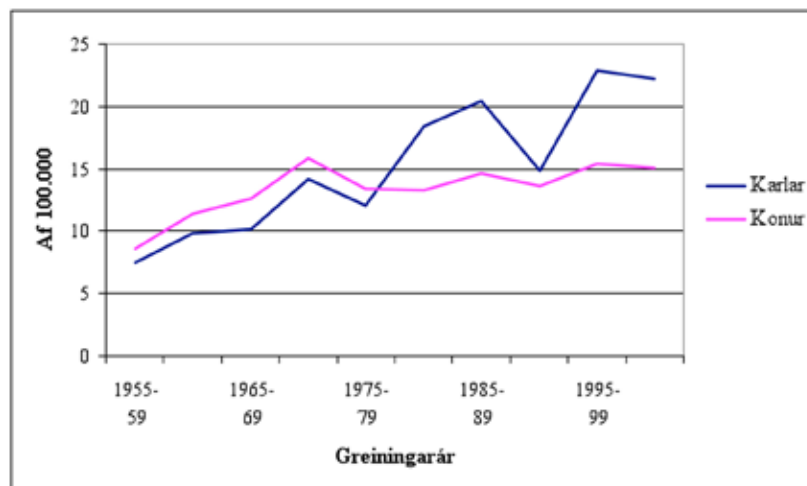
Skráðar voru eftirfarandi upplýsingar: fæðingardagur, kyn, greiningardagsetning, aldur við greiningu, grundvöllur greiningar (ristilúrnám, sepataka, sýnataka úr frumæxli, sýnataka úr meinvarpi, krufning, klínísk greining, annað/óþekkt), staðsetning æxlis innan ristils (hægri hluti: botnristill, risristill, hægri ristilbeygja, þverristill; vinstri ristill: vinstri ristilbeygja, fallristill, bugaristill; óþekkt), stórsætt útlit (sepalaga, sármyndandi, sepalaga og sármyndandi, dreifður æxlisvöxtur, óþekkt), hringvöxtur/æxlisvöxtur nær yfir allan hringferil garnar (til staðar, ekki til staðar, óþekkt), stærð æxlis (námunnað að 0,5 cm), vefjagerð samkvæmt skilmerkjum Alþjóðaheillbrigðismálastofnunar (WHO),⁴ þroskunargráða (G1-3, GX),^{4, 6} gerð æxlisjaðars (ýtandi, ísmjúgandi, óþekkt),^{7, 8} eitifrumuiferð við æxlisjaðar (áberandi bólga, lítil/engin bólga, óþekkt),^{7, 8} staðbundin íferðardýpt æxlisvaxtar (T1-4, TX), ástand

¹Læknadeild HÍ,
²rannsóknastofu í
meinafræði á Landspítala,
³meinafræðideild
VU Medical Center,
Amsterdam,
⁴Krabbameinsskrá Íslands,
⁵skurðeild Landspítala,
⁶meltingarsjúkdómadeild
Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Jón Gunnlaugur Jónasson,
meinafræðingur,
rannsóknastofu í
meinafræði á Landspítala,
húsi 8 við Barónstíg,
101 Reykjavík.
jongj@landspitali.is



Mynd 1. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: dreifing tilfella eftir aldri og kyni.



Mynd 2. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: breytingar á aldursstöðluðu nýgengi (heimsstaðall) karla og kvenna.

svæðiseitla með tilliti til meinvarpa (N0-2, NX) og fjarmeinvörp (M0-1, MX) samkvæmt skilgreiningum American Joint Committee on Cancer,^{9, 10} æxlisvöxtur í sogæðum/bláæðum (til staðar, ekki til staðar, óþekkt)⁵ og ástand hliðarskurðbrúnar með tilliti til æxlisvaxtar (til staðar, ekki til staðar, óþekkt).⁵ Loks var stig skráð samkvæmt TNM-kerfinu (I-IV, óþekkt) með undirflokkum fyrir tímabilið 1980-2004 (IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC).⁹ Ítarlegri sundurgreining á íferðardýpt (T4a, þvert inn í annað líffæri; T4b, gegnum lífhimnu; T4a+b, hvoru tveggja) var gerð fyrir tímabilið 1980-2004.¹⁰ Öll vefjagler sjúklinga voru endurskoðuð og endurmetin með tilliti til framangreindra meinafræðipátta, auk þess sem vefjasvör og krufningarskýrslur voru jafnframt yfirfarin sem og fengnar upplýsingar af vefjarannsóknarbeiðnum. Í þeim tilfellum þar sem gler vantaði

eða gæði þeirra voru ófullnægjandi voru paraffínkubbar með vefjasýnum fundnir fram og ný vefjagler skorin og lituð með Hematoxylin/Eosin litun. Gerðar voru mótefnalitanir (CK7 og CK20) í þeim tilvikum þar sem slíkt var talið nauðsynlegt til flokkunar eða greiningar, meðal annars á öllum tilfellum þar sem aðeins var til vefur úr meinvarpi eða vafi lék á að æxlisvöxtur væri úr ristli. Hvað varðar sundurgreiningu á æxlum í ristli og endaparmi var stuðst við leiðbeiningar frá International Union Against Cancer.¹¹ Ekki var ákvörðuð gráða fyrir afbrigði af hefðbundnu kirtilkrabbameini, svo sem slímkirtilkrabbamein.

Nýgengi og aldursstöðlun var ákvarðað samkvæmt heimsstaðli (world standard population). Kí-kvaðratsprófi var beitt til ákvörðunar marktarmismunar á hlutföllum fyrir þekkt gildi. Fyrir samfelldar tölur var beitt T-prófi. Til að ákvarða tilhneigingu með tíma var beitt línulegri aðhvarfsgreiningu og skoðuð breyting á nýgengi fyrir aldurshópa. Marktækni var miðuð við 5% mark. Tölfræðiforritið SPSS var notað til útreikninga.

Vísindasiðanefnd hefur samþykkt rannsóknina (tilvísun 00/118 afg.). Persónuvernd hefur verið tilkynnt um rannsóknaráætlunina (nr. 484). Þá voru fengin leyfi frá KÍ og framkvæmdastjórum lækninga á Landspítala, Vefjarannsóknarstofunni Álfheimum 74 og Sjúkrahúsinu á Akureyri.

Um þýði: Alls voru 2521 ristilkrabbameinstilfelli skráð á tímabilinu 1955-2004. Samanlagt voru 142 tilfelli útilokuð þar sem álitíð var að uppruni væri utan ristils. Í 32 tilvikum náði æxlisvöxtur ekki niður fyrir vöðvaþynnu ristilslímhúðar, í fjórum tilfellum var ekki um illkynja æxlisvöxt að ræða og þrjú ristilkrabbamein voru ekki af þekjuuppruna. Jafnframt var 47 samtíma (synchronous) og síðara tíma (metachronous) ristilkrabbameinum sleppt. Það voru því 2293 tilfelli, 1145 konur (49,9%) og 1148 karlar (50,1%), sem mynduðu grunn þessarar rannsóknar. Til grundvallar greiningu voru til vefjasýni í 93% tilvika (ristilúrnám 79%, sepataka 1%, sýnataka úr frumæxli 3%, sýnataka úr meinvarpi 3%, krufning 6%) en í 7% tilvika var greining byggð á klínískum upplýsingum.

Niðurstöður

Skurðtíðni jókst úr 49% tímabilið 1955-1964 í 86% tímabilið 1995-2004. Fyrir sama árabil fækkaði hlutfallslega tilfellum sem greindust með krufningu úr 14% í 3% og klínískum geiningum úr 31% í 1%.

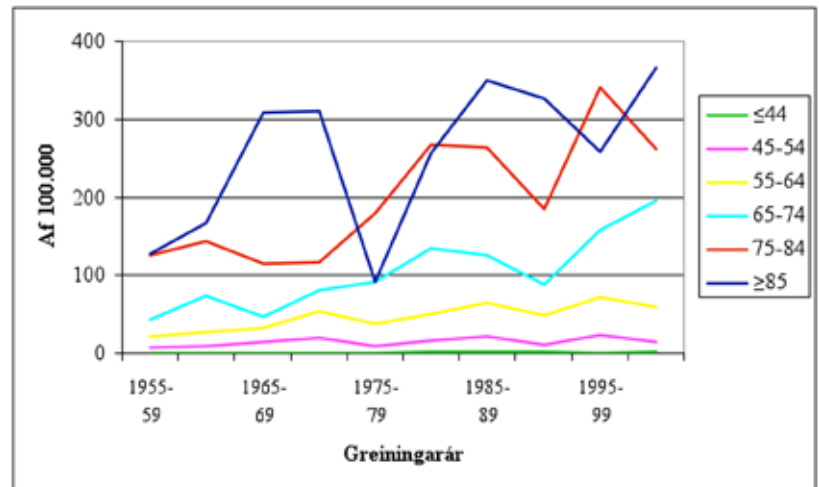
Konur voru fleiri en karlar í aldurshópnum 80 ára og eldri ($p=0,001$), karlar fleiri en konur í aldurshópnum 60-79 ára ($p=0,001$) en ekki var

marktækur munur á kynjum í aldurshópnum 59 ára og yngri (mynd 1). Meðalaldur karla var 69 ár fyrir tímabilið 1955-1965 en 71 ár tímabilið 1995-2004 (munur ómarktækur). Hjá konum hækkaði meðalaldur fyrir sömu árabíl úr 71 ári hið fyrri í 72 ár hið síðara (munur ómarktækur). Sjúklingar undir 50 ára aldri voru 6% sjúklingahópsins hjá körlum og 7% hjá konum.

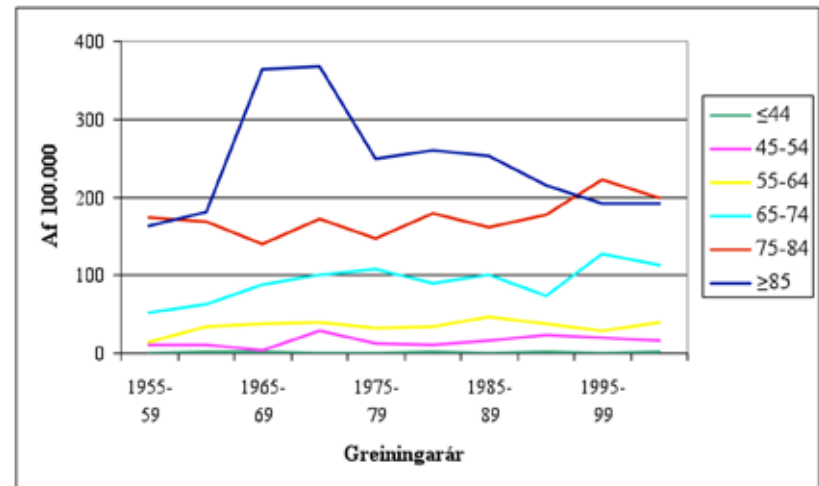
Mynd 2 sýnir breytingu á aldursstöðluðu nýgengi ristilkrabbameins meðal karla og kvenna miðað við heimsstaðal. Hjá körlum er marktæk línuleg nýgengisaukning ($p=0,001$; 95% CI 1,032-2,256) yfir allt tímabilið eða 1,6 af 100.000 persónuárum í áhættu fyrir hvert fimm ára tímabil. Hjá konum er línuleg nýgengisaukning lægri en hjá körlum eða 0,527 af 100.000 persónuárum í áhættu fyrir hvert fimm ára tímabil ($p=0,05$; 95% CI 0,136-0,919). Þegar fyrstu fimm árin eru undanskilin hjá konum fæst ekki marktæk línuleg nýgengisaukning yfir tímabilið ($p>0,05$; 95% CI -0,039-0,689).

Mynd 3 sýnir tímabreytingar á nýgengi meðal karla eftir aldurshópum. Marktæk línuleg nýgengisaukning kom fram hjá körlum í aldurshópnum milli 55 og 84 ára ($p<0,01$) en mest var hún hjá körlum milli 75 og 84 ára. Hjá konum var einungis marktæk línuleg aukning í aldurshópnum 65-74 ára ($p<0,05$) (mynd 4). Aldursbundið nýgengi jókst með hækkanði aldri hjá báðum kynjum og var hæst í aldurshópnum 85 ára og eldri (mynd 5).

Tafla I sýnir dreifingu tilfella á ristilhuta í heild og með tilliti til kynja. Í heildina voru nærri jafnmörg æxli hægra megin og vinstra megin en í undirflokkun voru flest æxli í bugaristli en næstflest í botnrístli. Ekki kom fram marktækur



Mynd 3. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: breytingar á nýgengi meðal karla eftir aldurshópum.



Mynd 4. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: breytingar á nýgengi meðal kvenna eftir aldurshópum.

Tafla I. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: tilfelli flokkuð eftir staðsetningu innan ristils og kyni. Fjöldi, hlutfall (%) og p-gildi fyrir kynjamun sýnt.

	Karlar	Konur	Allir	p-gildi
Fjöldi	1148 (%)	1145 (%)	2293 (%)	
Staðsetning				
Hægri hluti ristils	522 (45)	554 (48)	1076 (47)	0,06 ^a
Botnrístill	204 (18)	249 (22)	453 (20)	0,002 ^b
Risrístill	178 (16)	156 (14)	334 (15)	
Hægri ristilbeygja	56 (5)	34 (3)	90 (4)	
Þverrístill	84 (7)	115 (10)	199 (9)	
Vinstri hluti ristils	556 (48)	501 (44)	1057 (46)	
Vinstri ristilbeygja	35 (3)	38 (3)	73 (3)	
Fallrístill	95 (8)	86 (8)	181 (8)	
Bugarístill	426 (37)	377 (33)	803 (35)	
Staðsetning óþekkt	70 (6)	90 (8)	160 (7)	

^aMunur á kynjum eftir dreifingu á hægri og vinstri ristil reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki tekin með í útreikninga. ^bMunur á kynjum samkvæmt dreifingu á undirflokkum staðsetningar (botnrístill, risrístill, hægri ristilbeygja, þverrístill, vinstri ristilbeygja, fallrístill, bugarístill) reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki höfð með í útreikningum.

Tafla II. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: tilfelli flokkuð eftir störsæju útliti, hringvexti, æxlisstærð og kyni. Fjöldi tilfella, hlutfall (%) og p-gildi fyrir kynjamun sýnt.

	Karlar	Konur	Allir	p-gildi
Fjöldi	1148 (%)	1145 (%)	2293 (%)	
Störsætt útlit				0,52 ^a
Sepalaga	219 (19)	212 (19)	431 (19)	
Sármyndandi	653 (57)	651 (57)	1304 (57)	
Sepalaga og sárm.	31 (3)	45 (4)	76 (3)	
Dreifður æxlisvöxtur	2 (0)	1 (0)	3 (0)	
Óþekkt	243 (21)	236 (21)	479 (21)	
Hringvöxtur				0,47 ^a
Til staðar	310 (27)	326 (28)	636 (28)	
Ekki til staðar	595 (52)	583 (51)	1178 (51)	
Óþekkt	243 (21)	236 (21)	479 (21)	
Stærð				0,93 ^b
Meðaltal í cm; SD	5,0; 2,4	5,0; 2,6	5,0; 2,5	
Miðgildi í cm	4,5	4,5	4,5	
Stærð óþekkt, fjöldi	211 (18)	235 (21)	446 (19)	

SD, staðalfrávik, sárm., sármyndandi.

^aMunur á kynjum reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki höfð með í útreikningum. ^bMunur á kynjum (meðalstærð) reiknaður með T-prófi.**Tafla III.** Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: tilfelli flokkuð eftir vefjagerð, gráðu, gerð æxlisjaðars, eitilfrumuiferð við æxlisjaðar og kyni. Fjöldi tilfella, hlutfall (%) og p-gildi fyrir kynjamun sýnt.

	Karlar	Konur	Allir	p-gildi ^a
Fjöldi	1148 (%)	1145 (%)	2293 (%)	
Vefjagerð				0,049 ^b
Kirtilkrabbamein	985 (86)	936 (82)	1921 (84)	
G1	133 (12)	113 (10)	246 (11)	<0,001 ^c
G2	751 (65)	668 (58)	1419 (62)	
G3	97 (8)	152 (13)	249 (11)	
GX	4 (0)	3 (0)	7 (0)	
Slímkrabbamein	73 (6)	87 (8)	160 (7)	
Aðrar vefjagerðir	19 (2)	33 (3)	52 (2)	
Signethringsfk.	11 (1)	17 (1)	28 (1)	
Flöguþekju- og kfk.	4 (0)	0 (0)	4 (0)	
Smáfrumuk.	1 (0)	1 (1)	2 (0)	
Flöguþekjuk.	0 (0)	1 (0)	1 (0)	
Ósérhæft k.	3 (0)	6 (1)	9 (0)	
Krabbalíki	0 (0)	8 (1)	8 (0)	
Óþekkt	71 (6)	89 (8)	160 (7)	
Gerð æxlisjaðars				0,24
Ýtandi	511 (45)	482 (42)	993 (43)	
Ísmjúgandi	472 (41)	495 (43)	967 (42)	
Óþekkt	165 (14)	168 (14)	333 (15)	
Eitilfrumuiferð við æxlisjaðar				0,55
Áberandi	290 (25)	299 (26)	589 (26)	
Lítill/engin	692 (60)	675 (59)	1367 (60)	
Óþekkt	166 (14)	171 (15)	337 (15)	

k., krabbamein; fk., frumkrabbamein; G1, gráða 1; G2, gráða 2; G3, gráða 3; GX, gráða óþekkt.

^aMunur á kynjum reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki höfð með í útreikningum. ^bUndirflokkar "annarra vefjagerða" ekki hafðir með í útreikningum. ^cKynjamunur eingöngu fyrir gráðu, kí-kvaðratpróf.

munur á dreifingu tilfella milli kynja hvað varðar hægri og vinstri ristil. Þegar dreifing á undirflokk var athuguð kom hins vegar fram marktækur kynjamunur ($p=0,002$). Nánari athugun á því hvar marktækur munur kæmi fram milli ristilhluta leiddi í ljós að konur greindust marktækt oftari með æxli í botnristli og þverristli en karlar ($p<0,05$) en karlar marktækt oftari með æxli í hægri ristilbeygju en konur ($p<0,05$). Hvað hlutfall af heildarfjölda tilfella varðar er þessi munur lítill (2-4%).

Tafla II sýnir störsætt útlit æxlisvaxtar, hringvöxt og stærð æxlisvaxtar með tilliti til kynja.

Í töflu III kemur fram yfirlit yfir vefjagerðir, æxlisgráðu (G), gerð æxlisjaðars og eitilfrumuiferð við æxlisjaðar með tilliti til kynja. Kynjamunur eftir vefjagerðum (kirtilkrabbamein, slímkrabbamein, aðrar vefjagerðir) reyndist ekki marktækur í kí-kvaðratprófi ($p=0,049$). Marktækur kynjamunur kom hins vegar fram hvað varðar gráðu. Nánari greining sýndi að konur greindust marktækt oftari en karlar ($p=0,001$) með æxli af gráðu þrjú (G3, illa þroskuð æxli) og karlar greindust marktækt oftari en konur ($p=0,001$) með æxli af gráðu 2 (G2) en konur. Ekki var marktækur kynjamunur fyrir gráðu 1 (G1).

Töflur IV-V sýna íferðardýpt æxlisvaxtar, fjarmeinvörp, stig og ástand æða og eitla með tilliti til æxlisvaxtar. Æxlisvöxtur fannst oftari í svæðiseitlum (35%) en í æðum (29%). Hvað varðar æxlisvöxt í æðum eða eitlum, fjarmeinvörp eða T4b-æxli höfðu 53% sjúklinga einn eða fleiri þessara þátta. Marktækur munur var á kynjum hvað varðar æðaiferð og íferðardýpt með þeim hætti að æxlisvöxtur fannst marktækt oftari í æðum hjá konum (32%) en körlum (26%) en hvorki var marktækur munur hvað varðaði æxlisvöxt í svæðiseitlum né fjarmeinvörp. Fram kom marktækur munur á kynjum hvað íferðardýpt (T) varðar (tafla V) og nánari greining sýndi að þessi munur laut eingöngu að T4-æxlum þar sem konur greindust marktækt oftari en karlar með slík æxli ($p=0,002$).

Til þess að leiðrétta fyrir mögulegum skekkjuvaldandi áhrifum aldurs og staðsetningar í ristli var aukalega gerð aðhvarfsgreining (logistic regression) þar sem hlutfallsleg áhætta karla miðað við konur á að greinast með illa þroskuð æxli (G3), æxlisvöxt í æðum og T4-æxli var athuguð að teknu tilliti til aldurs og staðsetningar. Niðurstöður þeirra útreikninga styðja niðurstöður úr kí-kvaðratsprófinu, þar sem fram kom marktækt minni áhætta meðal karla en kvenna á að greinast með þessa þætti ($p<0,05$).

Hliðarskurðbrún (tímabilið 1980-2004, 1377 tilfelli) var í 3% tilvika með æxlisvexti, álíka oft hjá konum og körlum.

Umræða

Í þessari rannsókn höfum við með ýtarlegri endurskoðun lýst lýðfræðilegum og meinafræðilegum eiginleikum ristilkrabbameina af þekju-uppruna hjá heilli þjóð yfir 50 ára tímabil. Skurðtíðni jókst um 30-40% og taldist 86% síðustu 10 ár rannsóknarinnar (1995-2004). Fyrir krabbamein í ristli og endaparmi innan sama árabils hafa aðrar rannsóknir sýnt skurðtíðni á bilinu 71%¹² til 91%.^{13, 14} Hlutfall vefjafræðilega staðfesta tilfella jókst einnig en þau töldust 98-99% á tímabilinu 1995-2004. Í samanburði var þetta hlutfallið 93-94% í Noregi árin 1996-2000¹⁵ og 97% í Bandaríkjunum á tímabilinu 1985-1989.¹⁶ Þá fækkaði tilfellum er greindust með krufningu, mögulega að hluta vegna lækkanði krufningatíðni á Íslandi¹⁷ en áhrif betri greiningar fyrir andlát kynnu einnig að hafa áhrif til lækunar krufningagreindra tilfella.

Með vaxandi mannfjölda á Íslandi og stækkandi hópi aldraðra á landinu hefur tíðni ristilkrabbameins aukist hér á landi. Þegar leiðrétt er fyrir breyttri aldurssamsetningu þjóðarinnar kemur einnig fram aukning á nýgengi sem er allnokkru meiri hjá körlum (þreföldun) en konum (tvöföldun) og sýnir fram á meiri áhættu nú en áður á því að greinast með sjúkdóminn. Meiri aukning meðal karla en kvenna hefur einnig komið fram annars staðar á Norðurlöndum.¹⁸ Nýgengisaukningin kemur fram hjá körlum yfir 55 ára aldri og hjá konum yfir 65 ára aldri en ekki í yngri aldurshópum. Arfgeng ristilkrabbamein koma fyrr fram á ævinni en stakstæð tilfelli sem frekar eru tengd hærri aldri og lífsstíl.¹⁹ Í samræmi við það má álykta að lífsstílsbreytingar gætu tengst vaxandi nýgengi meðal Íslendinga. Bætt greiningartækni getur einnig haft áhrif með þeim hætti að auka fjölda greindra tilfella með tíma (detection bias).

Í samanburði við hin Norðurlöndin fyrir tímabilið 1997-2001 eru íslenskir karlar með næsthæst nýgengi ristilkrabbameins á eftir norskum körlum en íslenskar konur eru í þriðja hæsta sæti á eftir norskum og dönskum konum.²⁰

Kynjahlutfall í rannsókninni er svipað og hjá Evrópuþjóðum almennt (karlar 51%) og í Bandaríkjunum (karlar 50%) fyrir tímabilið 1985-1989.¹⁶

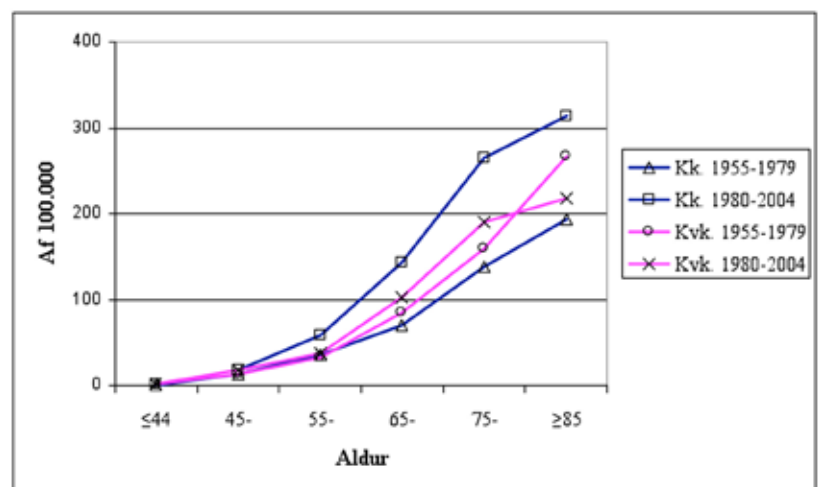
Meðalaldur kvenna við greiningu ristilkrabbameins reyndist hærri en meðalaldur karla og hlutfall kvenna yfir áttætt var hærri en meðal karla. Það er í samræmi við hærri meðalævilengd kvenna en karla á Íslandi¹⁷ auk þess sem rannsóknin sýnir að nýgengi hækkar með aldri. Hækkandi meðalaldur þeirra er greinast með ristilkrabbamein er einnig í samræmi við hækkandi meðalaldur

Tafla IV. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-2004: tilfelli flokkuð eftir íferðardýpt, æðaíferð, ástandi eitla, fjarmeinvörpum, TNM-stigi og kynjum. Fjöldi tilfella, hlutfall (%) og p-gildi fyrir kynjamun sýnt.

	Karlar	Konur	Allir	p-gildi ^a
Fjöldi	1148 (%)	1145 (%)	2293 (%)	
Íferðardýpt (T)				0,30
T1 og T2	134 (12)	118 (10)	252 (11)	
T3 og T4	852 (74)	863 (75)	1715 (75)	
TX, óþekkt	162 (14)	164 (14)	326 (14)	
Æðaíferð				<0,001
Ekki til staðar	674 (59)	567 (50)	1241 (54)	
Til staðar	293 (26)	365 (32)	658 (29)	
Óþekkt	181 (16)	213 (19)	394 (17)	
Eitlameinvörp (N)				0,93
N0, ekki til staðar	499 (43)	471 (41)	970 (42)	
N1, 1-3 eitlar jákvæðir	269 (23)	264 (23)	533 (23)	
N2, ≥4 eitlar jákvæðir	134 (12)	131 (11)	265 (12)	
NX, óþekkt	246 (21)	279 (24)	525 (23)	
Fjarmeinvörp (M)				0,61
M0, ekki til staðar	810 (71)	803 (70)	1613 (70)	
M1, til staðar	248 (22)	233 (20)	481 (21)	
MX, óþekkt	90 (8)	109 (10)	199 (9)	
TNM-stig				0,23
I	96 (8)	67 (6)	163 (7)	
II	369 (32)	369 (32)	738 (32)	
III	280 (24)	272 (24)	552 (24)	
IV	248 (22)	233 (20)	481 (21)	
Óþekkt	155 (14)	204 (18)	359 (16)	

T1 og T2, æxlisvöxtur til staðar í eða innan slímhúðarbeds eða vöðvalags garnarinnar; T3 og T4, æxlisvöxtur til staðar í fitu umhverfis ristil, æxlisvöxtur fer gegnum lífhimnuklæðningu ristils og/eða nær inn í annað líffæri; X, óþekkt.

^aMunur á kynjum reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki höfð með í útreikningum.



Mynd 5. Aldursbundið nýgengi ristilkrabbameins meðal karla og kvenna á Íslandi 1955-2004. Myndin sýnir mun á tímabilinu 1955-1979 og 1980-2004. Kk., karlkyn. Kvk., kvenkyn.

Tafla V. Ristilkrabbamein á Íslandi 1980-2004: tilfelli flokkuð eftir ýtarlegri sundurgreiningu á íferðardýpt, TNM-stigi og kynjum. Fjöldi tilfella, hlutfall (%) og p-gildi fyrir kynjamun sýnt.

	Karlar	Konur	Allir	p-gildi ^a
Fjöldi	860 (%)	753 (%)	1613 (%)	
Íferðardýpt (T)				0,004 ^b
T1	61 (7)	52 (7)	113 (7)	
T2	58 (7)	38 (5)	96 (6)	
T3	493 (57)	412 (55)	905 (56)	
T4	138 (16)	176 (23)	314 (19)	
T4a	18 (2)	27 (4)	45 (3)	
T4b	114 (13)	129 (17)	243 (15)	
T4a+b	6 (1)	20 (3)	26 (2)	
TX, óþekkt	110 (13)	75 (10)	185 (11)	
TNM-stig				0,10
I	86 (10)	60 (8)	146 (9)	
IIA	250 (29)	225 (30)	475 (29)	
IIB	25 (3)	42 (6)	67 (4)	
IIIA	9 (1)	11 (1)	20 (1)	
IIIB	146 (17)	116 (15)	262 (16)	
IIIC	70 (8)	66 (9)	136 (8)	
IV	192 (22)	157 (21)	349 (22)	
Óþekkt	82 (10)	76 (10)	158 (10)	

T1, æxlisvöxtur í slímhúðarþæði; T2, æxlisvöxtur í vöðvalagi; T3, æxlisvöxtur í fitu umhverfis görn; T4a, æxlisvöxtur í aðlægu líffæri; T4b, æxlisvöxtur nær gegnum lífhimnuklæðningu ristils; T4a+b, bæði T4a og T4b til staðar; TX, íferðardýpt óþekkt.

^aMunur á kynjum reiknaður með kí-kvaðratprófi, óþekkt tilfelli ekki höfð með í útreikningum. ^bUndirflokkar T4 ekki hafði með í útreikningum.

þjóðarinnar.¹⁷ Alls voru 6% tilfella 49 ára og yngri og er það svipað erlendum tölum.²¹

Hlutfallsleg dreifing tilfella á ristilhluta er svipuð og annars staðar í Evrópu.¹⁶ Meðalæxlis-stærð og hlutfallsleg skipting eftir stórsæju útliti, hringvexti, vefjagerðum og gráðu reyndist áþekk því sem annars staðar hefur komið fram.^{16, 22-25} Hlutfall ýtandi og ísmjúgandi æxlisjaðars var svipað og er því hlutur ísmjúgandi æxlisjaðars nokkuð hærri en fram kom í rannsókn Jass og annarra (27%) frá 1987.²⁶ Taka þarf þó tillit til þess að þessi rannsókn tekur aðeins til krabbameina í ristli en ekki í endaparmi. Í rannsókn Jass var hlutfall tilfella með áberandi eítillfrumuiferð við æxlisvöxt 25-30%^{26, 27} og því áþekkt niðurstöðum þessarar rannsóknar.

Alls höfðu 53% sjúklinga í rannsókninni til staðar einn eða fleiri þætti sem gefa til kynna útbreiðslu ristilkrabbameins (æxlisvöxtur í svæðiseitlum og/eða æxlisvöxtur í æðum, fjarmeinvörp og/eða æxlisvöxtur gegnum lífhimnuklæðningu ristils). Þetta getur samrýmt því að fimm ára hlutfallsleg lifun ristilkrabbameinssjúklinga á Íslandi var á tímabilinu 1963-2002 rúm 40% en á tímabilinu 1993-2002 tæp 55%.¹

Samkvæmt norskri lýðgrundaðri rannsókn fyrir tímabilið 1958-1997 flokkuðust mun færri

tilfelli sem óstiguð (2%) í samanburði við okkar rannsókn (16%). Álíka mörg tilfelli voru hins vegar á TNM-stigi IV (21% í Noregi, 24% á Íslandi) annars vegar og TNM-stigi I+II hins vegar (37-38% í Noregi, 39% á Íslandi). Fleiri tilfelli töldust til TNM-stigs III í Noregi (39-41%) en á Íslandi (24%).²⁸ Óvíst er hvort tilfelli með enga rannsakaða eitla voru flokkuð sem TNM-stig I og II í norskri rannsókninni en þau töldust óstiguð í okkar rannsókn. Þegar lýðgrunduð rannsókn frá Lúxemborg fyrir tímabilið 1988-1998 er borin saman við tímabilið 1990-2004 á Íslandi (án óþekktra tilfella) er hlutfall tilfella á stigi I og II áþekkt en hlutfall tilfella á stigi IV á Íslandi er 10% hærra og jafnframt um 10% lægra fyrir stig III en í Lúxemborg.²⁹ Í bandarískri rannsókn á tímabilinu 1985-1993³³ og japanskri rannsókn á tímabilinu 1993-1997³⁰ voru 21-23% tilfella á stigi I (án óþekktra tilfella) sem er mun hærra en í okkar rannsókn.

Hvað kyn og meinafræðipætti varðar kom fram marktækur kynjamunur á gráðu, æxlisvexti í æðum, íferðardýpt og staðsetningu. Hlutfallslega var munurinn þó lítill og var mest um að ræða 9% mun (að meðtöldum óþekktum gildum) hvað varðar æðaiferð.

Framangreindir þættir sem oftast koma fyrir hjá konum hafa verið tengdir verri horfum í ýmsum rannsóknum^{10, 16} þó að það sé ekki einhlítt.^{10, 31-33} Íslenskar konur með ristilkrabbamein hafa ekki verri fimm ára heildarhorfur en karlar og raunar lítið eitt betri horfur.¹ Þannig virðist herra hlutfall framangreindra þátta hjá konum ekki skila sér í verri horfum. Þetta gæti skýrst af því að munurinn sé það lítill að hann skipti litlu máli hvað horfur varðar og að aðrir þættir skipti meira máli. Það að konur greinist marktækt oftast en karlar með æxlisvöxt í æðum en ekki oftast með æxlisvöxt í svæðiseitlum né fjarmeinvörp gæti bent til flokkunarskekkju (misclassification bias), til dæmis með þeim hætti að fleiri sneiðar séu teknar til smásjárskoðunar hjá konum og því greinist þessir þætti frekar hjá þeim. Kynjamunur hvað varðar ýmsa meinafræðipætti ristilkrabbameins hefur lítið verið rannsakaður. Í bandarískri og japanskri rannsókn kom ekki fram marktækur kynjamunur hvað varðar gráðu.^{24, 34} Í sumum rannsóknum hafa konur oftast krabbamein hægra megin í ristli^{24, 28} en það er ekki einhlítt.³⁵

Meginkostir þessarar rannsóknar eru að hér er um mjög stóra lýðgrundaða rannsókn að ræða sem byggir á nákvæmri krabbameinsskráningu, vel skilgreindu landsvæði sem nær yfir heilt land og heila þjóð, sjúklingum með svipaðan erfðafræðilegan³⁶ og félagsdagfræðilegan bakgrunn og því að hér voru öll meinafræðigögn

endurskoðuð, þar með talið vefjasvör, krufningarskýrslur og vefjagler frá upphafi. Öll vefjagler voru endurmetin og aðgangur að paraffin innsteyptum vef til viðbóttarrannsókna var til staðar ef þörf reyndist á. Slík rannsókn hefur ekki áður verið gerð. Lýðgrunduð rannsókn af þessu tagi gerir mögulegt að skoða nýgengisbreytingu sjúkdómsins með tíma. Lýðgrundaðar rannsóknir gera enn fremur valskekkju (selection bias) ólíklegri. Það sem gerir rannsóknina einstaka er að hér er ekki aðeins að finna helstu almennar upplýsingar um ristilkrabbameinssjúklinga, svo sem kyn, aldur, staðsetningu og stig eins og algengast er heldur einnig ýtarlega meinafræðilega endurskoðun og upplýsingasöfnun á mörgum þáttum sem saman lýsa betur birtingarmynd ristilkrabbameins. Með endurskoðun má jafnframt lágmarka breytileika milli rannsakenda (interobserver variability). Það er jafnframt mikilvægt að gerð sé grein fyrir breytilegri skurðtíðni og tilfellum þar sem gildi vantar því að slíkt auðveldar mat á gögnum með tilliti til flokkunarskekkju sem getur auðveldlega skekkt niðurstöður.

Meingallar rannsóknarinnar eru einkum þeir að rannsóknin er aftursæ, það er mat á gögnum er háð skoðun sýna og skráningu upplýsinga sem unnin var af ýmsum aðilum yfir langt tímabil án samræmdra staðla. Þannig hefur til dæmis sundurgreining tilfella á ristil- og endaparmsmótum oft verið ónákvæm, meðal annars vegna óljósra líffærafræðilegra landamerka.³⁷ Eftir endurskoðunaryfirferð í rannsókninni voru 98 æxli fremur talin tilheyra endaparmi en ristli samkvæmt núverandi skilgreiningu. Þetta gæti skýrt ástæðu þess að tíðni endaparmskrabbameins hefur verið lægst á Íslandi í samanburði við hin Norðurlöndin, ólíkt tíðni ristilkrabbameins sem er í 2.-3. sæti.²⁰ Í því sambandi er rétt að geta þess að í upplýsingum frá KÍ voru greind ristilkrabbamein á Íslandi yfir hálfrar aldar tímabil og með þessari rannsókn var hluti af þeim útilokaður úr rannsókninni eftir endurskoðun. Ekki var hins vegar unnið á nokkurn hátt með æxli sem í KÍ teljast ekki vera af ristiluppruna en hefðu mögulega getað flokkast sem slík eftir sambærilega endurskoðun og yfirferð. Allar tölur um nýgengi sjúkdómsins í þessari rannsókn verður að skoða með ofangreint í huga. Skurðtíðni var 30-40% lægri fyrstu ár tímabilsins en þau síðustu en á sama tíma vantaði oftast vefjafræðilega staðfestingu. Jafnframt var hlutfall tilfella er kom fram í krufningu hærra framan af en síðar meir en upplýsingaskráning var minni og færri sneiðar teknar til smásjárskoðunar og varðveislur í krufningum en við vinnslu á skurðsýnum. Þá var mat á fjarmeinvörpum

ónákvæmt því að ekki var tryggt að upplýsingar þar að lútandi kæmu fram í fyrirbyggjandi gögnum. Mun nákvæmara hefði verið að meta fjarmeinvörp með því að athuga sjúkraskýrslur þar sem fram koma niðurstöður rannsókna, meðal annars myndgreiningarrannsókna. Slíkt var hins vegar utan við rannsóknaráætlun þessa verkefnis og einnig leikur nokkur vafi á að sjúkraskýrslur geti yfirhöfuð veitt mjög nákvæmar upplýsingar að þessu leyti. Í því sambandi má benda á að rannsóknin tekur yfir langt tímabil og greiningartækni fjarmeinvarpa hefur gjörbreyst á þessu langa tímabili. Því má gera ráð fyrir að ákvörðun fjarmeinvarpa hafi alls ekki verið eins áreiðanleg til dæmis á fyrsta hluta tímabilsins eins og því síðasta.

Þakkir

Þakkir fær Jóhannes Björnsson, prófessor og yfirlæknir á rannsóknastofu í meinafræði á Landspítala, fyrir að greiða fyrir verkefninu með ýmsum hætti og Laufey Tryggadóttir, framkvæmdastjóri KÍ, fyrir margar gagnlegar ábendingar. Helgi Sigvaldason, verkfræðingur, og Elínborg Jóna Ólafsdóttir, verkfræðingur hjá KÍ, fá þakkir fyrir tölfraeðiaðstoð og aðstoð við nýgengisútreikninga. Starfsfólk á rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala, meinafræðideild Sjúkrahússins á Akureyri og Vefjarannsóknarstofunni Álfheimum 74 fær þakkir fyrir að hafa fundið til vefjasvör, vefjakubba og vefjagler og alla aðra veitta aðstoð.

Heimildir

1. Krabbameinsskrá Íslands. www.krabbameinsskra.is/index.jsp?icd=C18 / september 2008.
2. Jónasson L, Hallgrímsson J, Theodórs Á, Jónsson Þ, Magnússon J, Jónasson JG. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-1989. Meinafræðileg athugun. Læknablaðið 2001; 87: 111-7.
3. Jónasson L, Hallgrímsson J, Jónsson Þ, et al. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-1989. Rannsókn á lífun með tilliti til meinafræðilegra þátta. Læknablaðið 2002; 88: 479-87.
4. Hamilton SR, Aaltonen LA (editors). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon 2000.
5. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 979-94.
6. Diez M, Pollan M, Enriquez JM, et al. Histopathologic prognostic score in colorectal adenocarcinomas. Anticancer Res 1998; 18: 689-94.
7. Jass JR, Love SB, Northover JM. A new prognostic classification of rectal cancer. Lancet 1987; 1: 1303-6.
8. Jass JR, Ajioka Y, Allen JP, et al. Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. Histopathology 1996; 28: 543-8.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al editors. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Springer-Verlag, New York 2002.
10. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000; 88: 1739-57.
11. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, et al editors. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 3rd ed.: Wiley-Liss, United States of America 2003.

12. Semmens JB, Platell C, Threlfall TJ, Holman CD. A population-based study of the incidence, mortality and outcomes in patients following surgery for colorectal cancer in Western Australia. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 11-8.
13. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51: 60-4.
14. Keating J, Pater P, Lolohea S, Wickremesekera K. The epidemiology of colorectal cancer: what can we learn from the New Zealand Cancer Registry? *N Z Med J* 2003; 116: U437.
15. The Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2000*. Norway 2003.
16. Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, et al. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2214-22.
17. Hagstofa Íslands. Hagstofa Íslands - Hagtölur. 2007; www.hagstofa.is/juni2007.
18. Malila N, Hakulinen T. Epidemiological trends of colorectal cancer in the Nordic countries. *Scand J Surg* 2003; 92: 5-9.
19. Davidson NO. Genetic testing in colorectal cancer: who, when, how and why. *Keio J Med* 2007; 56: 14-20.
20. Ferlay J, Engholm G, Storm HH, Ferlay J, Christensen N. Association of the Nordic Cancer Registries. 2008; www.ancr.nu/nordcan.asp/september2008.
21. Heys SD, O'Hanrahan TJ, Brittenden J, Eremin O. Colorectal cancer in young patients: a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 225-31.
22. Eker R. Some Prognostic Factors for Carcinomas of the Colon and Rectum. *Acta Chir Scand* 1963; 126: 636-56.
23. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996; 78: 918-26.
24. Mostafa G, Matthews BD, Norton HJ, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Influence of demographics on colorectal cancer. *Am Surg* 2004; 70: 259-64.
25. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73: 2076-82.
26. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987; 11: 259-72.
27. Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986; 39: 585-9.
28. Angell-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, Langmark F, Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958-1997. *Eur J Cancer* 2004; 40: 734-42.
29. Scheiden R, Pescatore P, Wagener Y, Kieffer N, Capesius C. Colon cancer in Luxembourg: a national population-based data report, 1988-1998. *BMC Cancer* 2005; 5: 52-63.
30. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, et al. Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the multi-institutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (10 Suppl): S32-43.
31. Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999; 23: 1301-6.
32. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM. Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1986; 15: 58: 1340-5.
33. Ropponen K, Eskelinen M, Kosma VM, Lipponen P, Paakinen P, Alhava E. Comparison of classic and quantitative prognostic factors in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1996; 16(6B): 3875-82.
34. Takeuchi K, Kuwano H, Tsuzuki Y, et al. Clinicopathological characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1698-702.
35. Gerhardtsson M, Steineck G, Norell SE. Colorectal cancer in Sweden. A descriptive epidemiologic study. *Acta Oncol* 1990; 29: 855-61.
36. Helgason A, Yngvadóttir B, Hrafnkelsson B, Gulcher J, Stefánsson K. An Icelandic example of the impact of population structure on association studies. *Nat Genet* 2005; 37: 90-5.
37. Nelson RL, Dollaer T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 193-7.

Colon cancer in Iceland 1955-2004. Study on epidemiology, histopathology and gender difference

Objective: Colon cancer is the third most common cancer in Iceland. The aim of this study was to analyze the epidemiology and histopathology of colon cancer in Iceland, resection rate and the difference between men and women.

Material and methods: Pathology and autopsy reports for all patients diagnosed with colon cancer between 1955 and 2004 were reviewed. All the histopathology material was re-evaluated. Demographical information and pathological findings were registered. Age-standardized incidence was calculated for both men and women. Gender difference was evaluated. Time trend was evaluated by linear regression.

Results: After re-evaluation 2293 cases remained (1148 males and 1145 females). The incidence increased

for men from 7.5, to 22.2/10⁵ and for women from 8.6 to 15.1/10⁵. Most tumors were located in the sigmoid colon (35%). Surgical rate increased from 50% to 85%. Adenocarcinomas were 84% and mucinous adenocarcinoma 7%. Altogether 7% of cases were TNM-stage I, 32% were stage II, 24% stage III, 21% in stage IV and stage was unknown in 16% of cases. Slight gender difference was observed regarding grade, vessel invasion, depth of invasion and anatomic subsite.

Conclusion: Incidence of colon cancer increased considerably, mainly for men. Surgical rate and pathology of colon cancer is similar to that reported elsewhere except that there are somewhat fewer cases in TNM-stage I. Little gender difference was observed in the pathological parameters analysed.

Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson Th, Moller PH, Theodors A, Jonasson JG.

Colon cancer in Iceland 1955-2004. Study on epidemiology, histopathology and gender difference. *Icel Med J* 2009; 95: 423-30

Key words: colon cancer, histopathology, epidemiology, gender, population-based.

Correspondence: Jón Gunnlaugur Jónasson, jongj@landspitali.is