

Kirtilkrabbamein í botnlanga á Íslandi 1990-2009 – lýðgrunduð rannsókn

Halla Viðarsdóttir, læknir¹ Jón Gunnlaugur Jónasson, meinafræðingur^{2,3,4} Páll Helgi Möller, læknir^{1,3}

ÁGRIP

Tilgangur: Kirtilkrabbamein í botnlanga er innan við 0,5% krabbameina í meltingarvegi. Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða nýgengi, einkenni, meinafræði, meðferð og horfur sjúklinga hér á landi.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra sjúklinga sem greindust með kirtilkrabbamein í botnlanga á Íslandi 1990-2009. Skoðaðir voru faraldsfræðilegir þættir, meðferð og lifun. Öll vefjasýni voru skoðuð og meinafræði endurmetin. Meðaleftirfylgni lifandi greindra var 15 mánuðir (bil: 0-158).

Niðurstöður: Alls greindust 22 sjúklingar með kirtilkrabbamein í botnlanga (miðaldur 63 ár, bil: 30-88, 50% karlar). Aldursstaðlað nýgengi var 0,4/100.000 á ári. Algengasta einkennið var kviðverkur (n=10) en átta sjúklingar höfðu klínísk einkenni botnlangabólgu. Flestir sjúklingar greindust í aðgerð eða við vefjagreiningu en einn við krufningu. Fimm sjúklingar fóru í botnlangatöku og 11 í brottnámi á hægri hluta ristils. Einn sjúklingur fór ekki í skurðaðgerð og hjá þremur var eingöngu tekið vefjasýni. Tólf sjúklingar fengu krabbameinslyfjameðferð, þar af sjö við dreifðum sjúkdómi. Átta sjúklingar höfðu kirtilkrabbamein, sjö slímkrabbamein, þrjú sigðfrumkrabbamein, einn blandað krabbalíkisæxli af slímfrumugerð og slímkrabbameini, einn kirtilkrabbamein með sigðfrumkrabbameini og tveir höfðu slímæxli af óvissri illkynja hegðan. Í átta tilvikum var æxlið upprunnið í kirtilsepaæxli. Flestir höfðu sjúkdóm á stigi IV (n=13), 3 á stigi III, 3 á stigi II og 3 á stigi I. Skurðdaði var 4,8% (n=1). Sjúkdómssértæk fimm ára lifun var 54% en heildar fimm ára lifun 44%.

Ályktun: Kirtilkrabbamein í botnlanga eru sjaldgæf. Allir sjúklingar greindust fyrir tilviljun. Rúmlega helmingur sjúklinga var með dreifðan sjúkdóm við greiningu.

Inngangur

¹Skurðlækningadeild Landspítala,
²rannsóknarstofu í meinafræði
³Landspítala,
⁴læknadeild HÍ,
⁵Krabbameinsskrá Íslands.

Fyrirspurnir:
Páll Helgi Möller,
pallm@landspitali.is

Barst: 18. mars
2011, - samþykkt
til birtingar: 15.
september 2011.
Höfundar tiltaka hvorki
styrki né hagsmunatengsl.

Illkynja æxli í botnlanga eru af fjórum megingerðum, hefðbundin kirtilkrabbamein (*adenocarcinoma NOS*), krabbalíkisæxli (*carcinoid tumours*), slímkrabbamein (*mucinous adenocarcinoma*) og blanda af kirtilkrabbameini og krabbalíkisæxli. Í flestum rannsóknum hefur krabbalíkisæxli verið algengast eða allt að 50% þessara æxla. Það eru þó vísbendingar um að slímkrabbamein og kirtilkrabbamein séu að verða algengari en krabbalíkisæxli. Í rannsókn á 2514 tilfellum í Bandaríkjunum reyndist slímkrabbamein vera algengast, þar á eftir komu kirtilkrabbamein og krabbalíkisæxli sem voru einungis 20%.¹ Þetta er sjaldgæfur sjúkdómur eða einungis um 0,5% af öllum krabbameinum í meltingarvegi.² Talið er Beger hafi lýst fyrsta tilfellinu árið 1882.³ Kirtilkrabbamein í botnlanga hafa áður verið skoðuð hér á landi fyrir árin 1974-1989 og var nýgengi samkvæmt þeirri rannsókn 0,2 á hverja 100.000 íbúa á ári.⁴ Talið er að botnlangakrabbamein sé til staðar í um 1% botnlanga sem sendir eru í meinafræðirannsókn.⁵ Algengast er að sjúklingar séu með einkenni bráðrar botnlangabólgu enda stíflar æxlið oft op botnlangans. Önnur einkenni eru fyrirferð í kvið eða garnastífla.⁶ Í nánast öllum tilfellum er krabbamein í botnlanga greint í aðgerð eða við skoðun á vefjasýni en ekki fyrir aðgerð þó slíkt komi fyrir.^{7, 8} Meðalaldur sjúklinga samkvæmt rannsóknum hefur verið 55,1-62 ár.^{4, 6, 9} Í rannsóknum sem birtar hafa verið um kirtilkrabbamein í botnlanga er fimm ára lifun á bilinu 43-55%.^{7, 10} Sjúklingar með kirtilkrabbamein hafa verri horfur en sjúklingar með slímkrabbamein samkvæmt mörgum rannsóknum,^{6, 9} en bent hefur verið á að þetta eigi eingöngu við ef sjúkdómurinn er dreifður við greiningu og það sé því

útbreiðsla sjúkdómsins við greiningu sem skipti máli en ekki vefjagerðin.¹ Þar sem eitlastöðvar botnlanga eru þær sömu og fyrir botnrstil (*coecum*) og dausgarnarenda (*terminal ileum*) er mælt með brottnámi á hægri hluta ristils sem meðferð við kirtilkrabbameini í botnlanga.⁶ Allmargir sjúklingar með botnlangakrabbamein greinast með æxli annars staðar í líkamanum og í einni rannsókn kom fram tíðni á slíku sem nam 35%.⁶ Algengast er að slíki æxli séu í meltingarvegi, en Nitecki og félagar mæltu með leit að öðrum æxlum við greiningu á krabbameini í botnlanga.⁶ Í íslensku rannsókninni frá 1990 hafði enginn sjúklingur þannig æxli.

Markmið þessarar rannsóknar var að skoða kirtilkrabbamein í botnlanga á Íslandi með tilliti til faraldsfræðilegra þátta, meinafræði, meðferðar og lifunar. Ennfremur að bera niðurstöður saman við fyrri rannsókn á kirtilkrabbameini í botnlanga á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og lýðgrunduð. Upplýsingar um alla sjúklinga sem greindust með krabbamein í botnlanga á tímabilinu 1990-2009 að báðum árum meðtöldum voru fengnar frá Krabbameinsskrá Íslands. Þetta 20 ára tímabil var valið þar sem áður hefur verið gerð rannsókn á krabbameini í botnlanga fyrir árin 1974-1989. Vefjasýni voru fengin frá rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala og meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri. Öll sýnin voru skoðuð og meinafræðin endurmetin samkvæmt viðurkenndri skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO) af sérfræðingi í meinafræði.¹³ Sjúklingar voru stigaðir

samkvæmt TNM-stigunarkerfi American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tafla I).¹¹ Úr sjúkaskráum sjúklinga voru skráðar eftirfarandi upplýsingar: kyn, aldur við greiningu, einkenni, meðferð, tegund aðgerðar og fylgikvillar. Meðaleftirfyllni sjúklinga

Tafla I. TNM-stigun AJCC fyrir krabbamein í botnlanga.¹¹

| Frumæxli (T) | | |
|--------------------|---|-------------------|
| TX | Ekki hægt að meta frumæxli | |
| T0 | Engin merki um frumæxli | |
| Tis | Innan slímhúðar krabbamein (carcinoma in-situ) | |
| T1 | Æxli vex í slímubeð | |
| T2 | Æxli vex í vöðvalag (muscularis propria) | |
| T3 | Æxli vex í gegnum vöðvalag og inn í hálubeð eða inn í botnlangahengi | |
| T4 | Æxli vex í gegnum visceral lífhimnu, þar á meðal slímæxli í lífhimnu í neðri hægri fjórðungi og/eða vex beint inn í önnur líffæri | |
| T4a | Æxli vex í gegnum visceral lífhimnu, þar á meðal slímæxli í lífhimnu í neðri hægri fjórðungi | |
| T4b | Æxli vex beint inn í önnur líffæri | |
| Svæðiseitlar (N) | | |
| NX | Ekki hægt að meta svæðiseitla | |
| N0 | Engin meinvörp í svæðiseitlum | |
| N1 | Meinvörp í 1-3 svæðiseitlum | |
| N2 | Meinvörp í 4 eða fleiri svæðiseitlum | |
| Fjarmeinvörp (M) | | |
| M0 | Engin fjarmeinvörp til staðar | |
| M1 | Fjarmeinvörp til staðar | |
| M1a | Fjarmeinvörp í lífhimnu fyrir utan hægri neðri fjórðung, þar á meðal skínuslímhlaup | |
| M1b | Fjarmeinvörp utan lífhimnu | |
| Þroskunargráða (G) | | |
| GX | Ekki hægt að meta þroskun æxlis | |
| G1 | Vel þroskuð | Slímæxli lággráðu |
| G2 | Meðalvel þroskuð | Slímæxli hágráðu |
| G3 | Illa þroskuð | Slímæxli hágráðu |
| G4 | Ósérhæft | |
| Stig | | |
| 0 | Tis, N0, M0 | |
| I | T1, T2, N0, M0 | |
| IIA | T3, N0, M0 | |
| IIB | T4a, N0, M0 | |
| IIC | T4b, N0, M0 | |
| IIIA | T1,T2, N1, M0 | |
| IIIB | T3,T4, N1, M0 | |
| IIC | Hvaða T sem er, N2, M0 | |
| IVA | Hvaða T sem er, N0, M1a, G1 | |
| IVB | Hvaða T sem er, N0, M1a, G2,G3 Hvaða T sem er, N1,N2, M1a, hvaða G sem er | |
| IVC | Hvaða T sem er, hvaða N sem er, M1b, hvaða G sem er | |

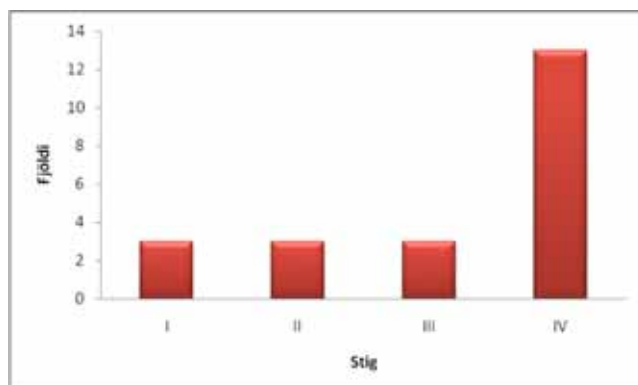
var 15 mánuðir (bil: 0-158). Upplýsingar um dánardag sjúklinga voru fengnar úr þjóðskrá. Upplýsingar um hverjir létust úr krabbameini í botnlanga voru fengnar hjá Krabbameinsskrá Íslands. Við útreikninga á aldursstöðluðu nýgengi miðað við Evrópustaðal WHO var notað við fólksfjöldatölur frá Hagstofu Íslands og við Kaplan-Meier-lifunargreiningu var notað tölfræðiforritið R statistics 2.10.1 fyrir Windows. Fengin voru leyfi frá Persónuvernd (tilvísunarnúmer: 2009121152LSL), vísindasíðanefnd (tilvísunarnúmer: VSNb2010010006/031), lækningaforstjóra Landspítala og Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri, Krabbameinsskrá Íslands og lífsýnasafni Landspítala í meinafræði.

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu greindust 22 sjúklingar með kirtilkrabbamein í botnlanga, 11 konur og 11 karlar. Miðgildi aldurs sjúklinga var 63 ár (bil: 30-88). Aldursstaðlað nýgengi samkvæmt Evrópustaðli WHO var 0,4 af hverjum 100.000 íbúum á ári. Algengasta einkennið var kviðverkur (n=18), þar af tíu í hægri neðri fjórðungi, en átta sjúklingar töldust hafa klínísk einkenni botnlangabólgu (tafla II). Allir sjúklingar utan einn voru greindir í aðgerð (n=5) eða við vefjarannsókn (n=16) en einn sjúklingur var greindur við krufningu.

Flestir höfðu sjúkdóm á stigi IV, eða 13 sjúklingar (mynd 1). Einn sjúklingur greindist samtímis með æxli í bugaristli og annar sjúklingur greindist ári eftir greiningu botnlangakrabbameins með krabbamein í nýra.

Allir sjúklingar nema sá sem var greindur við krufningu fóru í skurðaðgerð (mynd 2). Ellefu sjúklingar fóru í brotnám á hægri hluta ristils en sex þeirra höfðu áður farið í botnlangatöku þar sem greindist óvænt botnlangakrabbamein. Einn sjúklingur fór í brotnám á botnristli og dausgarnarenda og einn í ristilúrnam. Einn sjúklingur fór í botnlangatöku eingöngu en þegar átti að framkvæma brotnám á hægri hluta ristils greindust hjá honum dreifð meinvörp. Einn sjúklingur fór í brotnám á bugaristli vegna æxlis. Fjórir sjúklingar fóru í botnlangatöku og aðra aðgerð, allir með dreifan sjúkdóm (sjá töflu I). Hjá þremur sjúklingum með dreifðan sjúkdóm var eingöngu tekið sýni til vefjagreiningar, þar af einum sem greindist við krufningu. Einn sjúklingur sem kom inn með stíflu í ristli reyndist hafa dreifðan æxlisvöxt og var allur ristill fjarlægður.



Mynd 1. Stigun við greiningu hjá sjúklingum með krabbamein í botnlanga.

Tafla II. Faraldsfræði, einkenni og meinafræði sjúklinga sem greindust með botnlangakrabbamein 1990-2009.

| Nr. / greiningarár | Kyn | Aldur (ár) | Einkenni | Vefjagerð | Þroskunargráða æxlis | Skurðaðgerð | Lyfjameðferð |
|--------------------|------|------------|--|--|----------------------|---|-----------------|
| 1/1990 | Kona | 54 | Þaninn kviður, uppköst, hiti, þyngdartap | Sigðfrumkrabbamein | 3 | Sýnataka til vefjagreiningar | Líknandi |
| 2/1991 | Karl | 66 | Kviðverkur, fyrirferð í hægri neðri fjórðungi | Kirtilkrabbamein | 3 | BHR, brottnám á hluta af skeifugörn og hægra nýra | Líknandi |
| 3/1991 | Karl | 34 | Þaninn kviður, þyngdartap | Slímkrabbamein | 1 | Sýnataka til vefjagreiningar | Líknandi |
| 4/1993 | Kona | 32 | Kviðverkur, ógleði, uppköst | Slímkrabbamein | 1 | botnlangataka, brottnám á eggjastokkum, brottnám á garnahengju | Nei |
| 5/1994 | Karl | 62 | Kviðverkur, ógleði, lysterleysi, þaninn kviður, hiti | Slímkrabbamein | 1 | Sýnataka til vefjagreiningar | Nei |
| 6/1995 | Kona | 69 | Kviðverkur, óþægindi við þvaglát, þaninn kviður, ógleði, hiti, lysterleysi | Slímkrabbamein | 2 | Botnlangataka, brottnám á eggjastokkum, brottnám á garnahengju | Nei |
| 7/1995 | Karl | 81 | Kviðverkur | Blandað krabbalíkisæxli af slímfrumugerð og slímkrabbamein | 1 | Brottnám á botnistli og dausgarnarenda | Nei |
| 8/1996 | Karl | 43 | Kviðverkur, þyngdartap | Kirtilkrabbamein | 1 | Botnlangataka, BHR | Nei |
| 9/1996 | Kona | 49 | Kviðverkur | Kirtilkrabbamein | 2 | BHR, botnlangataka, legnám, brottnám á hluta af skeifugörn | Líknandi |
| 10/1996 | Kona | 79 | Kviðverkur | Kirtilkrabbamein | 2 | Botnlangataka, BHR | Nei |
| 11/1997 | Karl | 83 | Slappleiki | Slímkrabbamein | 1 | Engin | Nei |
| 12/1998 | Karl | 57 | Kviðverkur, fyrirferð í hægri neðri fjórðungi, hiti | Kirtilkrabbamein | 2 | BHR, botnlangataka | Viðbótarmeðferð |
| 13/1999 | Kona | 43 | Kviðverkur | Slímæxli af óvissri illkynja lífhegðan | 1 | BHR | Nei |
| 14/2001 | Kona | 76 | Kviðverkur, þaninn kviður, þyngdartap | Kirtilkrabbamein | 1 | Botnlangataka, brottnám á eggjastokkum, sýnataka úr garnahengju | Nei |
| 15/2002 | Kona | 88 | Kviðverkur, uppköst, niðurgangur | Slímæxli af óvissri illkynja lífhegðan | 1 | BHR | Nei |
| 16/2007 | Karl | 78 | Kviðverkur | Kirtilkrabbamein | 2 | Botnlangataka, brottnám á bugaristli | Nei |
| 17/2008 | Karl | 72 | Kviðverkur, ógleði, uppköst | Kirtilkrabbamein | 3 | Botnlangataka | Líknandi |
| 18/2008 | Karl | 73 | Breytingar á hægðavenjum, hægðastopp | Sigðfrumkrabbamein | 3 | Ristilbrottnám | Líknandi |
| 19/2009 | Kona | 52 | Kviðverkur, ógleði, uppköst | Blandað kirtilkrabbamein og sigðfrumkrabbamein | 3 | BHR, brottnám á eggjastokkum og legnám | Líknandi |
| 20/2009 | Kona | 64 | Kviðverkur, þyngdartap, tíð þvaglát | Slímkrabbamein | 1 | BHR, brottnám á hluta af þvagblöðru og smágirni | Viðbótarmeðferð |
| 21/2009 | Karl | 43 | Kviðverkur | Sigðfrumkrabbamein | 3 | Botnlangataka, BHR | Viðbótarmeðferð |
| 22/2009 | Kona | 30 | Kviðverkur, fyrirferð í hægri neðri fjórðungi | Slímkrabbamein | 1 | Botnlangataka, BHR | Viðbótarmeðferð |

* BHR = brottnám á hægri hluta ristils

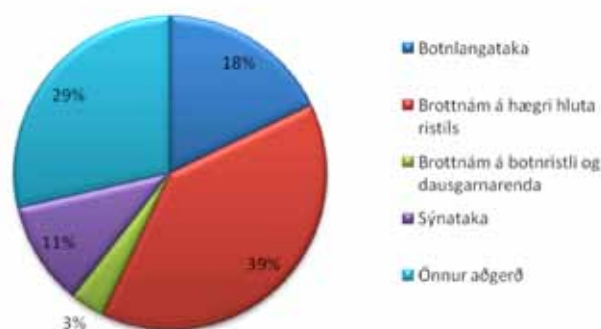
Hjá fimm konum voru leg og eggjastokkar fjarlægðir vegna gruns um frumsjúkdóm þar og í þremur tilfellum var gert brottnám á garnahengju (*omentum*). Einn sjúklingur var með vöxt yfir á þvagblöðru og var hluti þvagblöðrunnar fjarlægður samtímis brottnámi á hægri hluta ristils. Þessu tilfelli hefur þegar verið lýst sérstaklega.¹² Tólf sjúklingar fengu lyfjameðferð, fimm sem

viðbótarmeðferð og sjö sem meðferð við dreifðum sjúkdómi. Einn sjúklingur sem hafði dreifðan sjúkdóm við greiningu fékk lífhimnubundna lyfjameðferð (*intraperitoneal chemotherapy*) og hjá einum sjúklingi var fyrirhuguð heit lífhimnubundin lyfjameðferð (*heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)*) erlendis.

Botnlangaæxlin voru af fjórum mismunandi vefjagerðum (tafla

Tafla III. Fylgikvillar sjúklinga sem fóru í aðgerð vegna krabbameins í botnlanga.

| Fylgikvillar | Fjöldi (%) |
|--------------------|------------|
| Þvagfærasýking | 2 (10) |
| Lungnabólga | 2 (10) |
| Parmalömun | 2 (10) |
| Gallstasi | 1 (5) |
| Lömun á þvagblöðru | 1 (5) |



Mynd 2. Skurðaðgerðir vegna krabbameins í botnlanga. Átta sjúklingar fóru í aðra aðgerð auk brottnáms á botnlanga eða brottnáms á hægri hluta ristils. Flestir, eða fjórir sjúklingar, fóru í brottnám á legi og eggjastokkum og þrír í brottnám á garnahengju (omentum).

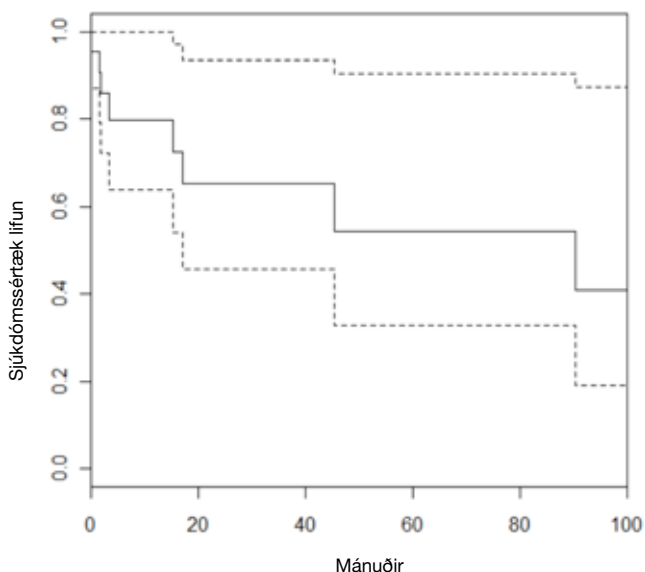
II), átta sjúklingar höfðu kirtilkrabbamein, sjö slímkrabbamein, þrjár sigðfrumukrabbamein, einn blandað krabbalíkisæxli af slímfrumugerð og slímkrabbamein og loks einn með blandað kirtilkrabbamein og sigðfrumukrabbamein. Tveir sjúklingar greindust með slímæxli af óvissri illkynja lífhögðan (*mucinous adenocarcinoma tumour of uncertain malignant potential*). Flestir höfðu vel þroskuð æxli, eða tíu, fimm miðlungs og sjö illa þroskuð æxli. Hjá átta sjúklingum var æxlið sýnilega upprunnið í kirtilsepaæxli, hjá fimm í totumyndandi sepaæxli (*villous adenoma*), hjá tveimur í sagtenntu kirtilsepaæxli (*serrated adenoma*) og hjá einum í kirtilymyndandi sepaæxli (*tubular adenoma*). Fjórir sjúklingar (18%) höfðu skínuslímhlaup (*pseudomyxoma peritoneii*), allir með slímkrabbamein.

Sex sjúklingar (29%) fengu fylgikvilla í kjölfar aðgerðar sem sýndir eru í töflu III. Einn sjúklingur fór í enduraðgerð vegna gallstasa sem hann fékk í kjölfar brottnáms á hægri hluta ristils og hluta skeifugarnar vegna yfirvaxtar krabbameinsins. Einn sjúklingur með dreifðan sjúkdóm lést átta dögum eftir skurðaðgerð og skurðdauði var því 4,8%. Sjúkdómssértæk fimm ára lifun var 54% (mynd 3). Eins árs og fimm ára heildarlifun var 75 og 44% (mynd 4). Miðgildi lifunar hjá þeim átta sem létust vegna botnlangakrabbameins var 9,3 mánuðir (bil: átta dagar–90 mánuðir).

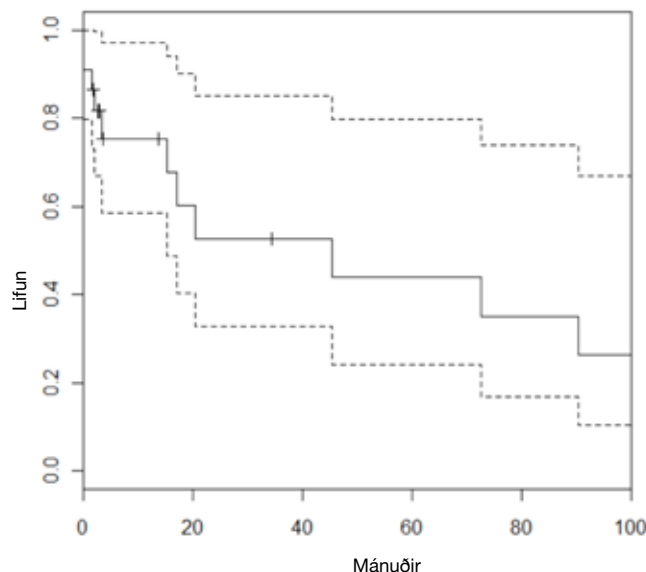
Umræða

Krabbamein í botnlanga er sjaldgæft en í þessari rannsókn var aldursstaðlað nýgengi samkvæmt Evrópustaðli WHO 0,4 á hverja 100.000 íbúa á ári. Í fyrri rannsókn á botnlangakrabbameinum hér á landi fyrir tímabilið 1974-1989 var nýgengið 0,2 á hverja 100.000 á ári en í rannsókn frá Bandaríkjunum fyrir árin 1973-1998 var nýgengið einungis 0,12 á hverja 1.000.000 á ári.^{4, 13}

Meðalaldur sjúklinga var 60 ár sem er sambærilegt við aðrar rannsóknir.^{3, 5, 8, 13} Hins vegar var meðalaldur tæpum fimm árum hærri en í fyrri rannsókn hér á landi.⁴ Kynjahlutföll fyrir heildina voru jöfn en sumar rannsóknir hafa bent til að slímkrabbamein sé algengara í konum og hlutfallið allt að 3:1, en í okkar rannsókn var hlutfallið 1,7:1 fyrir slímkrabbamein. Í fyrri íslensku rannsókninni var hlutfallið 2,5:1.⁴ Kviðverkur var langalgengasta einkennið eða hjá rúmum 80% sjúklinga. 36% höfðu einkenni botnlangabólgu sem er sambærilegt við rannsókn þar sem 37,2% höfðu einkenni



Mynd 3. Sjúkdómssértæk lifun sjúklinga með botnlangakrabbamein með 95% öryggisbilum. Fimm ára lifun er 54% (Kaplan Meier).



Mynd 4. Heildarlifun sjúklinga með botnlangakrabbamein með 95% öryggisbilum. Fimm ára lifun er 44% (Kaplan Meier).

bráðrar botnlangabólgu.¹⁴ Þetta er lægra hlutfall en í fyrri rannsókn þar sem 57% höfðu slík einkenni.⁴ Engir sjúklingar greindust með krabbamein í botnlanga fyrir aðgerð en þetta á einnig við um fyrri rannsóknina hér á landi og flestar aðrar sambærilegar rannsóknir.^{4, 6}

Krabbameini annars staðar í meltingarvegi, einkum ristli, hefur verið lýst og í einni rannsókn voru 35% með slík æxli og í annarri voru 13% sjúklinga með æxli í ristli.^{6, 15} Í okkar rannsókn greindist einn sjúklingur með krabbamein í bugaristli samtímis greiningu á botnlangakrabbameininu. Einn sjúklingur hafði áður fengið krabbamein í eggjastokka og annar sjúklingur fékk nýrnakrabbamein eftir greiningu botnlangakrabbameins. Þar sem eitlastöðvar botnlanga eru þær sömu og fyrir botnrístli, botnlanga og dausgarnarenda hefur verið mælt með brotnámi á hægri hluta ristils sem meðferð við kirtilkrabbameini í botnlanga.⁹ Rösksemdin fyrir þessu hefur verið að hátt hlutfall sjúklinga, eða allt að 25%, sé með eitlameinvörp.^{6, 14} Þetta hefur verið umdeilt, einkum fyrir slímkrabbamein þar sem hlutfall sjúklinga með eitlameinvörp er mun lægra en sjúklinga með kirtilkrabbamein, eða 4,2% samkvæmt rannsókn Gonzalez-Moreno.¹⁶ Sugarbaker mælir með varðeitaltöku og séu þeir eitlar jákvæðir skuli framkvæma brotnám á hægri hluta ristils.¹⁰ Sumar rannsóknir hafa sýnt fram á betri lifun ef brotnám var framkvæmt á hægri hluta ristils samanborið við botnlangatöku eingöngu, en munur á fimm ára lifun var 63% á móti 20%.⁶ Gonzalez-Moreno skoðaði 501 sjúkling með kirtilkrabbamein í botnlanga. Allir sjúklingarnir höfðu útsæði í lífhimnu og fóru allir í aðgerð þar sem allur sjáanlegur æxlisvefur var fjarlægður og síðan beitt heitri lífhimnubundinni lyfjameðferð. Alls fóru 198 í botnlangatöku, 280 í brotnám á hægri hluta ristils. Sjúklingar sem fóru í brotnám á hægri hluta ristils höfðu ekki betri lifun en þeir sem fóru einvörðungu í botnlangatöku.¹⁶

Í okkar rannsókn fóru allir sjúklingar nema tveir sem greindust á stigi I-III (sjö af níu) í brotnám á hægri hluta ristils. Tveir sjúklingar fóru í brotnám á botnrístli og dausgarnarenda (*ileocecal resection*) annars vegar, og botnlangatöku ásamt brotnámi á æxli í bugaristli hins vegar. Þetta er svipað hlutfall og kemur fram í þýskri rannsókn þar sem 71,4% sjúklinganna fengu víðeigandi meðferð.¹⁴

Fimm ára lifun var einungis 44% sem er lægra en í rannsókn Nitecki þar sem fimm ára heildarlifun var 55%. Munurinn skýrist líklega af því að hlutfall sjúklinga með sjúkdóm á stigi IV í okkar rannsókn var 54%, samanborið við 29% hjá Nitecki.⁶ Heildar fimm ára lifun í þýskri rannsókn sem náði til 144 sjúklinga með kirtilkrabbamein í botnlanga var 49,2% en í henni voru 25% sjúklinga með sjúkdóm á stigi IV. Í íslensku rannsókninni fyrir árin 1974-1989 var ekki reiknuð fimm ára lifun en í þeirri rannsókn voru fjórir af sjö sjúklingum látnir vegna síns sjúkdóms.

Í okkar rannsókn voru tveir sjúklingar með slímæxli af óvissri illkynja lífhegðan á sama stað. Þetta eru æxli þar sem erfitt er að ákvarða með vissu hvort um góðkynja eða illkynja æxli sé að ræða. Skilyrði sem þarf að uppfylla til að æxli teljist til þessa flokks eru vel sérhæfð slímþekja sem þrýstir djúpt á undirliggjandi vefi án augljóss ífarandi vaxtar, eða slím í botnlangavegg eða utan hans án augljóss innvaxtar en með tapi á vöðvaslímhimnu (*muscularis mucosae*).^{17, 18}

Fyrirhugað var að senda einn sjúkling í rannsókninni í HIPEC-meðferð erlendis. Meðferðin felur í sér aðgerð þar sem allur æxlisvefur er fjarlægður ásamt lífhimnu (þar sem æxlisvefur er til staðar) og síðan er kviðarholið fyllt með krabbameinslyfjum (mitomycin C, doxorubicin) sem hafa verið hituð upp í 40°C. Sjúklingnum er síðan velt í 90 mínútur til að tryggja að krabbameinslyfin nái til allra svæða í kviðarholinu.¹⁰ Árangur þessarar meðferðar hefur verið góður, 80% lifun eftir 20 ár fyrir krabbamein af lágri gráðu og 45% fyrir krabbamein af hárrí gráðu ef tekst að fjarlægja allan æxlisvef.¹⁰

Helstu vankantar þessarar rannsóknar eru að hún er aftur-skyggn, byggist á upplýsingum sem teknar eru úr sjúkkráskrá og því ekki unnt að sannreyna þær.

Helsti styrkur rannsóknarinnar er að vefjasýni frá öllum æxlum voru endurskoðuð og metin af einum meinafræðingi. Öll tilfelli eru þess vegna staðfest með endurskoðun á vefjasýnum og því eru allar upplýsingar er lúta að vefjagerð og þroskunargráðu æxlis skráðar beint af rannsakendum. Rannsóknin nær til allra greindra tilfella hérlendis og þó svo að tilfelli séu fá, gefur hún áreiðanlega mynd af þessum sjúkdómi á Íslandi á 20 ára tímabili.

Heimildir

- McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2264-71.
- Chang P, Attiyeh FF. Adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 176-80.
- Beger A. Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. *Berl Klin Wochenschr* 1882; 19: 616-8.
- Nielsen GP, Isaksson HJ, Finnbogason H, Gunnlaugsson GH. Adenocarcinoma of the vermiform appendix. A population study. *APMIS* 1991; 99: 653-6.
- Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 75-80.
- Nitecki SS, Wolff BC, Schlinkert R, Sarr MG. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1994; 219: 51-7.
- Oya S, Miyata K, Yuasa N, et al. Early carcinoma of the appendix vermiformis. *Dig Endosc* 2009; 21: 53-5.
- Mistry R, Ananthakrishnan K, Hamid BN, Powell C, Foster GE. Appendiceal carcinoma masquerading as recurrent urinary tract infections: case report and review of literature. *Urology* 2006; 68: 428 e1-3.
- Cortina R, McCormick J, Kolm P, Perry RR. Management and prognosis of adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 848-52.
- Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J* 2009; 15: 225-35.
- Cancer, AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed. Springer, New York 2010.
- Vidarsdóttir H, Vidarsdóttir H, Moller PH, Benediksdóttir KR, Geirsson G. Adenocarcinoma of the appendix with a fistula to the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 354-6.
- McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer* 2002; 94: 3307-12.
- Benedix E, Reimer A, Gastinger Let al. Primary appendiceal carcinoma—epidemiology, surgery and survival: results of a German multi-center study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 763-71.
- Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 196-201.
- Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004; 91: 304-11.
- Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1995; 75: 757-68.
- Misraji J. Appendiceal mucinous neoplasms: controversial issues. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 864-70.

ENGLISH SUMMARY

Adenocarcinoma of the appendix in Iceland 1990-2009. A population based study

Vidarsdóttir H, Jonasson JG, Moller PH

Objective: Adenocarcinoma of the appendix is less than 0.5% of all gastrointestinal cancers. The aim of this study was to analyse the incidence, symptoms, pathology and treatment of appendiceal adenocarcinoma in a well defined cohort as well as the prognosis of the patients.

Materials and methods: This is a retrospective study on all patients diagnosed with adenocarcinoma of the appendix in Iceland from 1990-2009. Information on epidemiological factors, survival and treatment was collected. All histological material was reviewed. Overall survival was estimated with median follow up of 15 months (range, 0-158).

Results: A total of 22 patients were diagnosed with appendiceal adenocarcinoma in the study period (median age 63 yrs, range: 30-88, 50% males). Age-standardized incidence was 0.4/100,000/year. The most common symptom was abdominal pain (n=10). Eight patients had clinical signs of appendicitis. Most patients were diagnosed at operation or at pathological examination but one patient was diagnosed at autopsy. Five patients had an appendectomy and 11 a right hemicolectomy. One patient was not operated on and in three patients only a biopsy was taken. Twelve patients had chemotherapy and seven of them for metastatic disease. Eight patients had adenocarcinoma, seven mucinous adenocarcinoma, three signet ring adenocarcinoma, one mixed goblet cell carcinoid and mucinous adenocarcinoma, one mixed adenocarcinoma and signet ring adenocarcinoma and two a mucinous tumour of unknown malignant potential. In eight cases the tumor originated in adenoma. Most of the patients had a stage IV disease (n=13), three stage III, three stage II and three stage I. Operative mortality was 4.8% (n=1). Disease specific five year survival was 54% but overall five year survival was 44% respectively.

Conclusion: Adenocarcinoma of the appendix is a rare disease. No patients were diagnosed pre-operatively. Over half of the patients presented with stage IV disease.

Key words: *Appendix, adenocarcinoma, symptoms, pathology, treatment, survival.*

Correspondence: Páll Helgi Möller, pallm@landspitali.is