

Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-1989

Rannsókn á lifun með tilliti til meinafræðilegra þátta

Ágrip

Lárus Jónasson¹

Jónas
Hallgrímsson¹

Porvaldur
Jónsson²

Páll Helgi Möller²

Ásgeir Theodórs³

Helgi Sigvaldason⁴

Jón Gunnlaugur
Jónasson^{1,4}

Markmið: Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna ýmsa meinafræðilega þætti krabbameins í ristli á 35 ára tímabili með tilliti til áhrifa þeirra á lifun sjúklinga.

Efni og aðferðir: Öll vefjasýni úr sjúklingum sem greindust með ristilkrabbamein á Íslandi á árunum 1955-1989 voru endurskoðuð og metin með tilliti til eftirfarandi meinafræðilegra þátta: stærð æxlis, útlit, vefjagerð, gráða, Dukes-flokkun, sogæða- og eða blóðæðaferð, æxli með tilliti til hliðarbrúnar skurðsýnis, Jass-flokkar, eitilfrumuferð í umhverfi æxlis, hvort æxli var innan ristilveggjar eða vaxið út fyrir hann, meinvörp í eitla, vaxtarháttur æxlisjaðars og slímæxlisútlit. Auk þessa var eftirfarandi athugað: aldur við greiningu, kyn, greiningarár og staðsetning æxlis innan ristils. Allir þessir þættir voru metnir með tilliti til lifunar sjúklinga.

Niðurstöður: Alls greindust 1265 einstaklingar á

rannsóknartímabilinu með ristilkrabbamein samkvæmt Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands, en eftir endurmat voru 1205 þeirra taldir vera með æxli upprunnið í ristli. Unnt var að endurmeta vefjasýni frá 1109 þessara sjúklinga út frá meinafræðilegum þáttum. Við einþátta greiningu reyndust allflestir þeir þættir sem athugaðir voru marktækir áhættuþættir lifunar. Þetta átti þó ekki við um kyn, staðsetningu æxlis innan ristils og hlutfall slímæxlisútlits. Við fjölþátta greiningu kom fram að dánarlíkur jukust marktækt með hækkandi aldri við greiningu og greiningarár/tímabil greiningar hafði einnig áhrif. Eftirfarandi meinafræðilegir þættir höfðu sjálfstætt forspárgildi fyrir lifun: gráða æxlis, Dukes-flokkur, fjöldi eitla með meinvörpum, eitilfrumuferð í umhverfi æxlis, hliðarbrún sýnis og vaxtarháttur æxlisjaðars.

Ályktanir: Margir meinafræðilegir þættir hafa for-

ENGLISH SUMMARY

Jónasson L, Hallgrímsson J, Jónsson P, Möller PH, Theodórs Á, Sigvaldason H, Jónasson JG

Carcinoma of the colon in Iceland 1955-1989 An investigation of survival according to various pathological parameters

Læknablaðið 2002; 88: 479-87

Objective: The purpose of this study was to estimate various pathological parameters of colon carcinoma over a 35 year time period and evaluate their effect on survival of the patients.

Material and methods: All pathological specimens from patients diagnosed with colon carcinoma in Iceland in the period 1955 to 1989 were re-evaluated in order to determine the following pathological parameters: Tumour size, gross appearance, tissue type, grade, Dukes stage, lymphatic and/or blood vessel invasion, lateral margin involvement, Jass-group of tumour, peritumoural lymphocytic infiltrate, limitation of tumour growth to bowel wall, lymph node metastases, invasive tumour margin and colloid component in adenocarcinoma. Also the following parameters were determined in every case: Age at diagnosis, sex, year of diagnosis and tumour location within the bowel. All these parameters were evaluated with respect to survival of the patients.

Results: According to the Icelandic Cancer Registry 1265 patients were diagnosed with colon cancer in Iceland in the period under investigation. After re-evaluation 1205

patients fulfilled the criteria of a primary colon cancer and of those we were able to re-evaluate specimens from 1109 patients to determine histopathological parameters. In a univariable analysis most of the parameters investigated proved significant with respect to survival, except sex, anatomical location of tumour within the bowel, and the proportion of colloid component of tumour. In a multivariable analysis the age at diagnosis proved important as well as the year/period of diagnosis. The following pathological parameters evaluated had a significant prognostic input with regard to survival: Tumour grade, Dukes stage, number of lymph nodes with metastases, peritumoural lymphocytic infiltrate, lateral margin involvement in the surgical specimen and invasive growth pattern of tumour margin.

Conclusions: Many pathological parameters are important in regard with prognostic evaluation of patients diagnosed with colon cancer. We suggest that pathologists should include in their surgical pathology specimen reports of colon cancer, in addition to traditional parameters, an evaluation of peritumoural lymphocytic infiltrate, lateral margin involvement with tumour and the growth pattern of tumour at the invasive margin.

Key words: colon cancer, pathology, survival, Kaplan-Meier survival curves.

Correspondance: Jón Gunnlaugur Jónasson, jongj@landspitali.is

¹Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði, ²Landspítala-háskólasjúkrahúsi, ³St. Jósefsspítala Hafnarfirði, og ⁴Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands Fyrirspurnir og bréfaskipti: Jón Gunnlaugur Jónasson, Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði, Landspítala við Hringbraut, Pósthólf 1465, 121 Reykjavík. Sími: 560 1922, bréfsími: 560 1904, jongj@landspitali.is

Lykilord: ristilkrabbamein, meinafræði, lifun, Kaplan-Meier lifunarlinur.

spárgildi varðandi horfur sjúklinga með ristilkrabbamein. Rétt þykir að mæla með að við meinafræðilegt mat á sýnum sjúklinga með ristilkrabbamein verði í framtíðinni auk hefðbundinna meinafræðilegra þátta tekin sérstök afstaða til eitilfrumufferðar í umhverfi æxlis, hliðarbrúnar vefjasýnis og vaxtarháttar æxlisjaðars.

Inngangur

Ristilkrabbamein er meðal algengustu krabbameina vestrænna þjóða og er hlutfallslega algeng orsök dauðsfalla hjá þeim sem greinast með illkynja æli. Undanfarna áratugi hefur nýgengi ristilkrabbameins farið hækkandi meðal þeirra þjóða heims sem búa við almenna velmegun og á það ekki síst við um Norðurlandþjóðirnar og þar á meðal Íslendinga (1, 2).

Vefjameinafræðilegar rannsóknir á ristilkrabbameini hjá heilli þjóð með athugunum á þeim breytingum sem orðið hafa á síðastliðnum áratugum hafa ekki verið gerðar svo höfundum sé kunnugt. Því var ráðist í að kanna faraldsfræði þessa krabbameins í Íslendingum á 35 ára tímabili, eða frá 1955 til 1989, með það fyrir augum að kanna þær breytingar sem kynnu að hafa orðið. Niðurstöður slíkrar rannsóknar gætu haft alþjóðlegt gildi. Ákveðið var að hafa tímabilið ekki lengra en til ársins 1989 til þess að unnt væri að kanna minnst tíu ára lifun hjá öllum.

Vegna umfangs efnisins var ákveðið að skipta rannsókninni í tvennt, annars vegar þar sem fjallað er um meinafræði sjúkdómsins og hins vegar þar sem fjallað er um lifun með tilliti til meinafræðilegra þátta. Niðurstöður fyrri hluta rannsóknarinnar hafa þegar verið birtar (3). Til meinafræðilegra þátta í þeirri grein heyrðu vefjafræðileg flokkun og gráða (grade) samkvæmt reglum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (4), stigun æxlisvaxtar samkvæmt reglum kenndum við Dukes og síðar endurbættum af Turnbull og félögum (5) og staðsetning æxlis innan ristils.

Markmið þessa verkefnis var að kanna forspárgildi ofangreindra og fleiri meinafræðilegra þátta á lifun sjúklinga.

Efni og aðferðir

Upplýsingar um alla einstaklinga á Íslandi sem greindust með krabbamein í ristli á tímabilinu 1955-1989 (35 ár) voru fengnar frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Vefjasvör, krufningaskýrslur, smásjargler og vefjakubbar voru fengin frá Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði og meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri (stofnuð 1981/1982). Vefjasvör og krufningaskýrslur voru lesin og endurmetin. Öll smásjargler frá öllum sýnum einstaklinga greindum með ristilkrabbamein voru yfirfarin og endurmetin út frá margvíslegum meinafræðilegum þáttum.

Auk meinafræðiþátta var athugað kyn, aldur sjúklings við greiningu, greiningarár og staðsetning æxlis innan ristils.

Eftirfarandi meinafræðilegu þættir æxlanna voru athugaðir: stærð, stórsætt útlit (gross appearance, macroscopic appearance), vefjagerð, gráða, sogæða- og/eða blóðæðaferð, hliðarskurðbrún, eitilfrumiferð í umhverfi æxlis, hvort vöxtur héldist innan eða væri kominn útfyrir garnarvegg, fjöldi eitla með meinvörpum, útlit æxlisjaðars, hlutfall slímæxlisútlits, Dukes-stigun og Jass-flokkur (sjá nánar hér að neðan).

Stærð æxlis var mæld í sentimetrum og miðað var við stærsta uppgengið mál æxlis. Stórsætt útlit æxlis var flokkað samkvæmt lýsingu og útliti í vefjasneiðum á eftirfarandi hátt: a) sármyndandi (ulcerative) = sár eða sármyndandi vöxtur, b) sepalaga (polypoid) = bungandi vöxtur inn í ristilholrúm, c) hringvaxið (annular) = vöxtur umhverfis ristilholrúmið, d) dreift ifarandi vaxið (diffuse infiltrative) = óhindraður vöxtur á mjög dreifðu svæði innan ristilveggjarins, e) sármyndandi og hringlaga = blanda af hvoru tveggja, f) sármyndandi og sepalaga = blanda af hvoru tveggja, g) óvíst (undetermined) = ekki unnt að meta útlitstegund samkvæmt ofangreindu.

Skilgreiningum á vefjagerðum, gráðu, Dukes-stigun og staðsetningarákvörðunum æxlis innan ristils hafa áður verið gerð skil í fyrri grein (3, 5). Sérstaklega skal tekið fram að Dukes A æli eru þau æli sem vaxin eru niður í slímhúðarbed (submucosa), en ekki útfyrir vöðvahjúp (muscularis propria) ristilveggjar.

Hér verður lýst frekar nokkrum fleiri meinafræðiþáttum sem er nauðsynlegt til skilnings á niðurstöðum sem birtar eru í þessari grein.

Við skilgreindum sérstaklega stöðu æxlis varðandi hliðarbrún sýnis, en æli var talið vera við hliðarbrún vefjasýnis ef það náði út á yfirborð sýnisins, hvort sem það var þar sem skorið hafði verið í gegnum æli við brotnám eða að ælið náði út á yfirborð lífhimnu ristilveggjarins (serosa).

Hlutfall slímæxlisútlits (colloid component) í hverju æli var metið og ælin flokkuð í fjóra flokka (0,+,++,++) eftir magni slímæxlisútlits. Ef slíkt hlutfall fór yfir 50% taldist ælið vera slímkrabbamein (mucinous adenocarcinoma).

Jass og Morson hafa skilgreint fjóra meinafræðilega þætti krabbameins í ristli og endaþarmi með tilliti til lifunar (6). Þeir gáfu hverjum þætti stig og reiknuðu síðan út heildarstigagjöf fyrir hvert æli. Flokkunarkerfi þeirra er byggt upp á eftirfarandi hátt:

- 1) Útbreiðsla æxlis (einkunn 0 eða 1)
 - a) Vöxtur æxlis helst innan garnarveggjar = 0
 - b) Vöxtur æxlis nær út fyrir garnarvegg = 1
- 2) Meinvörp í eitlum (einkunn 0, 1 eða 2)
 - a) Engin meinvörp = 0

- b) Meinvörp í 1-4 eitlum = 1
- c) Meinvörp í fleiri en 4 eitlum = 2
- 3) Vaxtarháttur æxlisjaðars (einkunn 0 eða 1)
 - a) Æxli vex með ýtandi æxlisjaðri = 0
 - b) Æxli vex með ísmjúgandi (infiltrative) æxlistungum í æxlisjaðri = 1
- 4) Eitilfrumuiferð við æxli (einkunn 0 eða 1)
 - a) Töluverð eða mikil = 0
 - b) Lítil eða engin = 1

Síðan eru myndaðir fjórir Jass-flokkar æxla eftir fjölda samanlagðra stiga þannig að í flokki I eru æxli með 0 eða eitt stig, í flokki II eru æxli með tvö stig, í flokki III eru æxli með þrjú stig og í flokki IV eru æxli sem fá fjögur eða fimm stig samanlagt.

Upplýsingar um dánardag látinna sjúklinga voru fengnar frá Hagstofu Íslands. Rannsóknin miðaði við júní 2001 sem lokadagsetningu varðandi það hverjir höfðu látist úr rannsóknarhópnum. Æxli sem greindust við krufningu eru með í tölfraðilegum útreikningum rannsóknarinnar. Aðhvarfsgreining að hætti Cox (7) var notuð til þess að meta marktækt spágildis hinna ýmsu áhættuþátta um dánartíðni. Fyrst var gerð einþátta greining (univariable analysis) þar sem ávallt var leiðrétt fyrir aldri en hins vegar ekki eftir kyni vegna þess að það reyndist ekki hafa marktækt spágildi. Síðan var gerð fjölþátta greining (multivariable analysis) með þeim þáttum sem ekki höfðu marktækt sjálfstætt spágildi. Að lokum voru reiknuð lifunarlífur til að hætti Kaplan-Meier án leiðréttingar fyrir aldri þar sem aldur reyndist ekki hafa verulega truflandi áhrif (8). Bæði Cox-aðhvarfsgreining og Kaplan-Meier taka tillit til þess að athugunartímabil einstaklings getur verið afklippt (censored). Marktækni var miðuð við 5% mark. Tölfraðiforritið SPIDA (9) var notað.

Vísindasiðanefnd hefur samþykkt rannsóknar-áætlunina og Persónuvernd hefur verið tilkynnt um hana.

Niðurstöður

Í Krabbameinsskrá eru upplýsingar um 1265 Íslendinga sem greindir voru með ristilkrabbamein á 35 ára tímabilinu 1955-1989. Af þeim uppfylltu 1205 einstaklingar, þar af 572 karlar og 633 konur, skilmerki fyrir greiningunni ristilkrabbamein (3). Af þessum 1205 æxlum höfðu 1133, eða 94%, verið greind vefjafræðilega en 72, eða 6%, með öðrum aðferðum. Smásgjargler og vefjasýni var unnt að endurmeta fyrir 1109 einstaklinga, eða 531 karl og 578 konur, sem er efni-viðurinn í meinafræðilega hluta rannsóknar okkar (3) og sá grunnur sem þessi rannsókn sem hér er kynnt byggir á.

Niðurstöður einþátta greiningar á meinafræðilegum þáttum ristilkrabbameins sem athugaðir voru í rannsókninni og dánarlíkum eru sýndar í töflu I. Dánarlíkur aukast marktækt með aldri. Ekki er mun-

ur á dánarlíkum eftir kyni. Dánarlíkur minnka fram að lokum tímabilsins 1975-1979 en standa síðan nokkuð í stað. Ekki er marktækur munur á dánarlíkum eftir staðsetningu æxlis innan ristils. Dánarlíkur aukast með vaxandi stærð æxla. Dánarlíkur eru mestar ef æxli er hringvaxið, en nokkurn hluta (16,2%) æxlanna var ekki unnt að meta með tilliti til stórsæs útlits. Um þýðingu mismunandi vefjagerðar æxla er erfitt að fullyrða þar sem yfirgnæfandi hluti þeirra eru hefðbundin kirtilkrabbamein (adenocarcinoma NOS). Gráða æxla hefur mikla þýðingu. Dánarlíkur vaxa um 23% ef æxli er af gráðu tvö og um 82% ef æxli er af gráðu þrjú, þegar borið er saman við gráðu eitt æxli, og er sá munur marktækur. Sjúklingar með krabbamein svarandi til Dukes-stigs C og D hafa marktækt hærri dánarlíkur heldur en stig A og B, en munur á A og B innbyrðis er ekki marktækur. Æxlisvöxtur í sogæðum og blóðæðum, hvoru um sig eða hvort tveggja, auka dánarlíkur verulega og marktækt í sogæðum einum sér og í báðum tegundum æða saman. Dánarlíkur eru verulega og marktækt auknar ef hliðarskurðbrún vefjasýnis er ekki æxlislaus og/eða æxli nær út á yfirborð lífhimnu, séð með smásjá. Í Jass-flokkum III og IV eru marktækt hærri dánarlíkur en í flokkum I og II. Þeir fjórir sjálfstæðu meinafræðilegu þættir sem mynda Jass-flokka ristilkrabbameina reyndust allir vera marktækir í einþáttagreiningu. Þetta á við um eitilfrumuiferð í umhverfi æxlis, það er hvort hún er mikil eða lítil. Dánarlíkur eru marktækt hærri (49%) ef æxli nær út fyrir vegg ristils. Meinvörp í eitlum og sérstaklega ef þau eru í fleiri en fjórum eitlum auka dánarlíkur mikið. Ef æxli vex ísmjúgandi í ristilvegg í stað þess að ýta vefjalögum hans til hliðar aukast dánarlíkur um 45%. Slímmyndandi þáttur í æxli virðist ekki hafa áhrif á horfur.

Í einþátta greiningunni í töflu I voru þættirnir fjórir sem mynda Jass-flokka ristilkrabbameina metnir sjálfstætt, en þeir einnig metnir saman í Jass-flokka.

Við fjölþátta greiningu í töflu II var tekið tillit til allra þátta sem athugaðir voru í rannsókninni, nema Jass-flokka, þar sem allir fjórir sjálfstæðu þættirnir sem mynda Jass-flokka eru í fjölþátta greiningunni. Dánarlíkur aukast enn marktækt með hækkandi aldri. Þar sést einnig að dánarlíkur hafa farið minnkandi frá upphafi til og með tímabilsins 1980-1984 en síðan aukist lítilsháttar. Stærð æxlis skiptir greinilega máli og kemur stærðarþáttur út sem marktæk breyta. Hringvaxin æxli eru með marktækt hærri dánarlíkur en aðrar gerðir æxla ef flokkað er eftir stórsæju útliti æxlanna. Vægi gráðu verður minna en í einþátta greiningu en tölurnar eru samt sem áður sjálfstætt marktækar varðandi gráðu þrjú. Áhrif Dukes-stigs æxla verða ekki eins ákveðin og í einþátta greiningu, en haldast þó enn marktæk í Dukes-stigi D. Æxlisvöxtur í hliðarbrún helst marktækur sem sjálfstæður áhættuþáttur. Dánarlíkur eru marktækt auknar ef lítil eða engin eitilfrumuiferð er í umhverfi æxlis.

Table I. Characteristics of examined parameters in colon carcinoma risk factors and the hazard ratios (HR) (adjusted for age at diagnosis) for mortality, (CI = confidence interval).

Variable (risk factor) (n=number)	mean / %	HR	95% CI	p-value
Age (n=1154)	70.4 years (SD=12.3)	1.038	1.032-1.044	<0.001
Gender (n=1154)				
Male (ref)	47.1%	1.00	-	-
Female	52.9%	1.03	0.91-1.16	0.64
Time period of diagnosis (n=1154)				
1955-59 (ref.)	6.7%	1.00	-	-
1960-64	10.0%	0.79	0.59-1.05	0.10
1965-69	9.2%	0.69	0.51-0.93	0.02
1970-74	14.1%	0.65	0.50-0.86	0.002
1975-79	14.9%	0.46	0.35-0.61	<0.001
1980-84	20.6%	0.50	0.39-0.65	<0.001
1985-89	24.6%	0.57	0.43-0.74	<0.001
Location (n=1048)				
Left side of colon (ref.)	47.9%	1.00	-	-
Middle colon	17.3%	1.05	0.88-1.26	0.29
Right side of colon	34.8%	1.18	0.97-1.29	0.13
Size (n=919)	5.06cm (SD=2.61)	1.04	1.02-1.07	0.001
Gross appearance (n=1078)				
Ulcerative (ref.)	22.8%	1.00	-	-
Polypoid	20.5%	1.08	0.89-1.31	0.47
Annular	22.3%	1.30	1.08-1.56	0.007
Diffuse infiltrative	0.1%	-	-	-
Ulcerative + annular	14.6%	1.07	0.86-1.32	0.55
Ulcerative + polypoid	3.5%	1.14	0.80-1.62	0.47
Undetermined	16.2%	1.75	1.43-2.14	<0.001
Histological classification (WHO) (n=1064)				
Adenocarcinoma NOS (ref.)	89.7%	1.00	-	-
Mucinous carcinoma	7.8%	1.13	0.89-1.42	0.31
Signet ring cell carcinoma	1.1%	1.92	1.07-3.43	0.03
Adenosquamous carcinoma	0.2%	9.46	2.41-37.2	0.001
Small cell carcinoma	0.1%	7.15	1.04-49.1	0.05
Undifferentiated carcinoma	0.6%	3.84	1.74-8.45	0.001
Carcinoid tumour	0.6%	2.09	0.89-4.94	0.09
Histological grade (WHO) (n=1046)				
Grade 1 (ref.)	12.7%	1.00	-	-
Grade 2	69.8%	1.23	1.02-1.50	0.03
Grade 3	17.5%	1.82	1.44-2.29	<0.001

Áhrif þess að meinvörp eru í eitlum minnka en eru þó marktæk í fjölþátta greiningu ef fleiri en fjórir eitlar innihalda æxli. Vaxtarháttur æxlisjaðars innan ristilveggjar, ýtandi eða ísmjúgandi, er þýðingarmikill og er sjálfstæður marktækur áhættuþáttur.

Myndir 1-7 sýna einföld lifunarlínurit samkvæmt aðferð Kaplan og Meier (8). Sjúklingar sem greinast með ristilkrabbamein við krufningu eru með í þessum lifunarlínuritam og skýrir það staðsetningu mismunandi upphafspunkta línuritanna. Á mynd 1 sjást áhrif gráðu æxlis og á mynd 2 kemur fram hversu lítt munur er á Dukes-stigum A og B og síðan hvernig stig C og sérstaklega stig D draga úr lífslíkum. Mynd 3 sýnir að æxlisferð í æðum samkvæmt smásjárskoðun hefur þýðingu varðandi lifun og mynd 4 sýnir að ef æxli er

við hliðarbrún vefjasýnis dregur það verulega úr lifun sjúklinga. Mynd 5 sýnir samband lifunar og Jass-flokks æxla. Mynd 6 sýnir hvernig lifun er betri ef eitilfrumuiferð er í umhverfi æxlis. Mynd 7 sýnir annan þátt innan Jass-flokka þar sem bornir eru saman vaxtarhættir æxlisjaðars og er greinilegur munur á hvort æxlið virðist ýta frá sér aðlægum vef eða hvort það virðist fleyga sig á milli vefjalaga, það er vaxa ísmjúgandi í ristilvegginn.

Umræða

Meinafræðilegir þættir hafa mikil áhrif á lífshorfu sjúklinga með illkynja æxli. Með hliðsjón af þessum þáttum er einnig hægt að meta áhættu sjúklings að fá endurmeið sjúkdómsins. Á grundvelli slíks áhættu-

Table I. *Continued.*

Variable (risk factor) (n=number)	mean / %	HR	95% CI	p-value
Dukes classification (n=944)				
Dukes A (ref.)	8.9%	1.00	–	–
Dukes B	35.9%	1.04	0.80-1.36	0.75
Dukes C	28.3%	1.62	1.24-2.18	<0.001
Dukes D	26.9%	4.40	3.35-5.78	<0.001
Vessel invasion (n=863)				
No vessel invasion (ref.)	60.0%	1.00	–	–
Lymphatic invasion	32.7%	1.66	1.44-1.92	<0.001
Blood vessel invasion	1.9%	1.48	0.90-2.44	0.12
Both lymphatic and blood vessel invasion	5.4%	2.13	1.59-2.86	<0.001
Lateral margin involvement (n=984)				
Without tumour (ref.)	92.9%	1.00	–	–
With tumour	7.1%	1.79	1.41-2.29	<0.001
Dr. Jass's prognostic groups (n=845)				
Group I (ref.)	16.4%	1.00	–	–
Group II	28.2%	1.14	0.92-1.42	0.24
Group III	29.9%	1.75	1.41-2.16	<0.001
Group IV	25.4%	2.68	2.15-3.34	<0.001
Peritumoral lymphocytic infiltrate (n=993)				
Conspicuous (ref.)	24.1%	1.00	–	–
Little	75.9%	1.65	1.42-1.92	<0.001
Limitation of growth to bowel wall (n=990)				
Yes (ref.)	9.8%	1.00	–	–
No	90.2%	1.49	1.19-1.87	<0.001
Number of lymph nodes with metastasis (n=844)				
0 (ref.)	55.5%	1.00	–	–
1-4	36.5%	1.63	1.41-1.88	<0.001
>4	8.1%	2.89	2.25-3.70	<0.001
Invasive tumour margin (n=993)				
Expanding (ref.)	49.4%	1.00	–	–
Infiltrating	50.6%	1.45	1.28-1.65	<0.001
Colloid component of adenocarcinoma NOS (n=993)				
0 (ref.)	70.7%	1.00	–	–
+	15.7%	1.06	0.88-1.26	0.54
++	9.1%	1.11	0.88-1.38	0.38
+++	4.5%	0.89	0.64-1.22	0.46

mats er reynt að velja þá einstaklinga sem líklegir eru til þess að hagnast á fylgimeðferð eftir skurðaðgerð (10).

Í þessari rannsókn höfum við skoðað marga meinafræðilega þætti og áhrif þeirra á lifun sjúklinga. Innan hvers meinafræðilegs þáttar hefur verið gerð einþátta greining með tilliti til ákvörðunar á lífshorfum og samtímis með fjölþátta greiningu metin sjálfstæð áhrif hvers þáttar fyrir sig með tilliti til áhrifa annarra þátta (7). Þessar reikningsaðferðir eru miðaðar við niðurstöður frá sjúklingahópum (10). Þegar meta þarf horfur fyrir ákveðinn einstakling er að mörgu leyti einfaldara að notast við lifunarkúrfur Kaplan og Meier (8).

Við höfum aðeins fundið eina grein um efnivið

sem er stærri en okkar (11). Sú grein tekur ekki til eins margra mismunandi meinafræðilegra þátta og koma inn í rannsókn okkar. Engin grein sem við höfum fundið um ristilkrabbamein nær yfir svo langt tímabil eða er um heila þjóð. Því er ástæða til að ætla að niðurstöður okkar hafi alþjóðlega þýðingu.

Við mat á áhrifum hinna ýmsu meinafræðilegu þátta á lifun höfum við fylgt nokkuð hefðbundnum leiðum sem aðrir hafa áður markað (6, 12-18). Þessir þættir eru aldur, kyn, staðsetning æxlis innan ristils, stærð æxlis, stórsætt útlit, slímmyndun í æxli, gráða, vöxtur í sog- og/eða blóðæðar, hliðarbrúnir, Dukes-stig æxlis og Jass-flokkun (það er vöxtur innan veggjar eða út fyrir vegg ristils, eitlar með meinvörpum, vaxtarháttur æxlisjafars og eitilfrumuiferð umhverfis æxli).

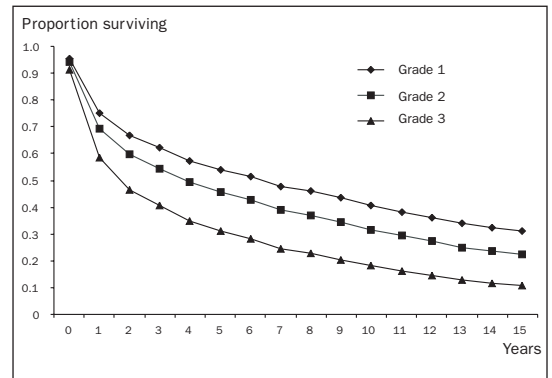
Table II. Results from multivariable analysis using Cox proportional hazard regression model (HR).

Variable (risk factor) (n=number)	HR	95% CI	p-value
Age (n=1154)	1.042	1.036-1.048	<0.001
Time period of diagnosis (n=1154)			
1955-59 (ref.)	1.00	–	–
1960-64	0.69	0.51-0.92	0.01
1965-69	0.62	0.46-0.84	0.002
1970-74	0.54	0.40-0.71	<0.001
1975-79	0.40	0.30-0.53	<0.001
1980-84	0.40	0.31-0.54	<0.001
1985-89	0.45	0.35-0.59	<0.001
Size (n=919)	1.05	1.02-1.08	0.003
Gross appearance (n=1078)			
Ulcerative (ref.)	1.00	–	–
Polypoid	1.26	1.02-1.55	0.03
Annular	1.38	1.131-1.673	0.001
Diffuse infiltrative	3.15	0.43-23.19	0.26
Ulcerative + annular	0.86	0.69-1.06	0.16
Ulcerative + polypoid	1.46	1.01-2.10	0.04
Undetermined	1.46	1.18-1.81	0.001
Histological grade (WHO) (n=1046)			
Grade 1 (ref.)	1.00	–	–
Grade 2	1.22	0.99-1.50	0.06
Grade 3	1.35	1.05-1.75	0.02
Dukes classification (n=944)			
Dukes A (ref.)	1.00	–	–
Dukes B	0.83	0.62-1.19	0.20
Dukes C	0.94	0.64-1.39	0.77
Dukes D	2.72	1.94-3.82	<0.001
Lateral margin involvement (n=984)			
Without tumour (ref.)	1.00	–	–
With tumour	1.54	1.19-2.01	0.001
Peritumoral lymphocytic infiltrate (n=993)			
Conspicuous (ref.)	1.00	–	–
Little	1.46	1.25-1.72	<0.001
Number of lymph nodes with metastasis (n=844)			
0 (ref.)	1.00	–	–
1-4	1.25	0.94-1.65	0.13
>4	2.48	1.68-3.47	<0.001
Invasive tumour margin (n=993)			
Expanding (ref.)	1.00	–	–
Infiltrating	1.28	1.12-1.48	0.001

Aldur: Þeir sem kannað hafa aldur sjúklinga við greiningu hafa komist að sömu niðurstöðu og við, það er að með hækkandi aldri versni lífshorfur (11, 13, 14, 18).

Kyn: Í einni rannsókn (17) var lifun talin betri hjá konum en í tveimur öðrum rannsóknum (11, 13) var enginn munur á lifun eftir kynjum. Enginn marktækur munur reyndist vera á milli kynja í okkar niðurstöðum.

Tímabil greiningar: Í töflum 1 og 2 kemur fram að lifun batnaði fram til tímabilsins 1980-84, en jókst ekki úr því og fór jafnvel versandi. Þetta skýrist að

**Figure 1.** Survival curves according to histological grade of tumour.

hluta til með hærra Dukes-stigi æxlanna á síðasta hluta tímabilsins eins og greina má í niðurstöðum í fyrri grein (3).

Staðsetning æxlis: Ýmsir sem kannað hafa lifunarshorfur miðað við staðsetningu æxlis í ristli, það er hægra eða vinstra megin, hafa ekki fundið mun á því frekar en við (13, 14, 17, 18).

Stærð æxlis: Á sama hátt og í okkar niðurstöðum fundust í einni rannsókn (13) versandi lifunarshorfur með stærri æxlum, en í tveimur öðrum rannsóknum (11, 14) fannst ekki munur við mismunandi æxlisstærð. Í þessum greinum er ekki útskýrt á hvern hátt stærð æxlis var mæld. Þetta atriði er skilgreint í nýlögum stöðlum sem Konunglega breska meinafræðingafélagið hefur gefið út en þar er reglan sú að mæla eingöngu þvermál æxlis séð innan frá úr görn og að ekki skuli tekið tillit til þykktar æxlis (19).

Stórsætt útlit æxlis: Þessi þáttur er matsatriði og þarfnast staðlaðra reglna til þess að niðurstöður verði sambærilegar milli rannsókna. Þetta atriði hefur lítið verið rannsakað með tilliti til lifunar en sepalaga (polypoid) útlit æxlis hefur verið talið fela í sér betri horfur en aðrar útlitstegundir, en dreifðum ífarandi vexti fylgja verstar horfur (11). Okkar niðurstöður voru ekki marktækar, en hringvaxin æxli virðast hafa eitthvað hærra dánarlíkur en aðrar tegundir, sem og sérstaklega dreifður ífarandi vöxtur. Ekki er þó neitt upp úr því leggjandi í okkar rannsókn að dreifður ífarandi vöxtur hafi slæmar horfur því æxlin sem flokkudust á þann hátt voru það fá.

Slímmyndun í æxli: Þessi þáttur er matsatriði og erfiður í samanburði á milli rannsakenda. Okkar niðurstöðu var sú að aukin slímmyndun í æxli væri ekki marktæk sem forspá fyrir lifun og einn annar rannsakandi sem kannað hefur þennan þátt komst að sömu niðurstöðu (14).

Gráða æxlis: Margir telja að gráða æxlis hafi næst mest forspárgildi varðandi lifun á eftir Dukes stigum. Á sama hátt og okkur fannst fjórum rannsakendum forspárgildi gráðu þrjú æxla mikilvægt varðandi lifun og þar af voru þrjú sem eins og við töldu niðurstöður sínar marktækar (11, 13, 17), en hjá þeim fjórða

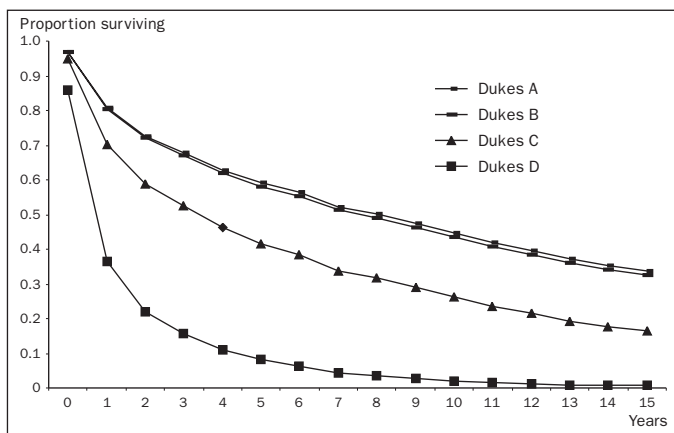


Figure 2. Survival curves according to Dukes stage of tumour.

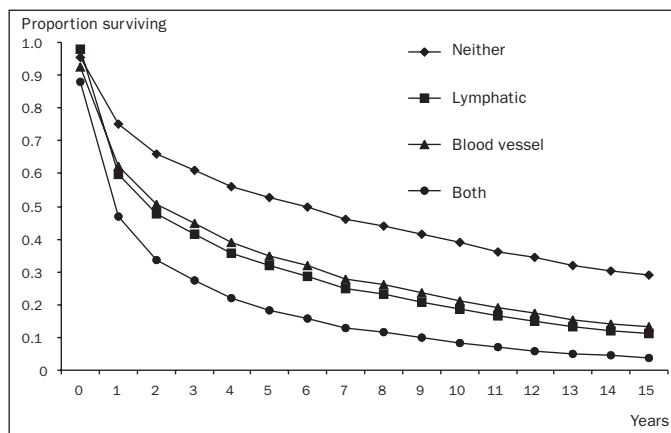


Figure 3. Survival curves according to lymphatic and/or blood vessel tumour invasion.

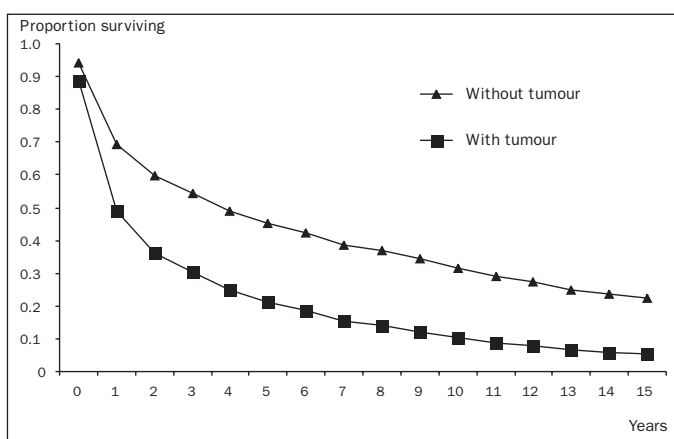


Figure 4. Survival curves according to involvement of tumour in lateral resection margin. The lateral margin was regarded to be with tumour if tumour was present in mesenteric fat resection margin or if tumour was present on the peritoneal serosal surface.

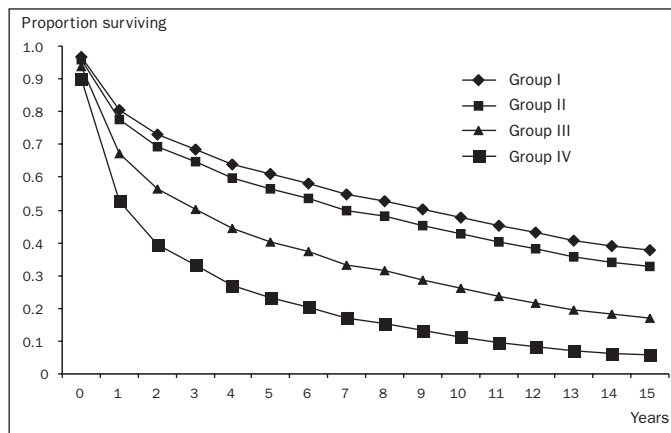


Figure 5. Survival curves according to Jass-groups of tumour.

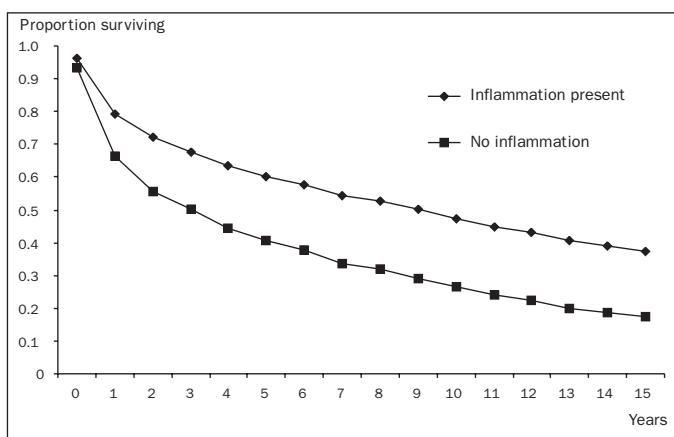


Figure 6. Survival curves according to the presence of peritumoural lymphocytic infiltrate (inflammation).

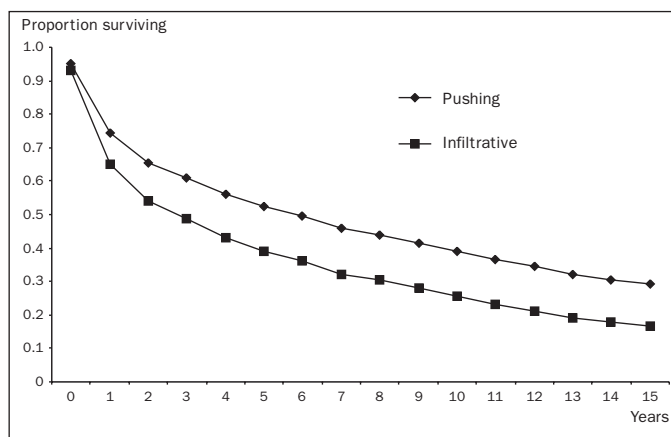


Figure 7. Survival curves according to the pattern of invasive margin of tumour (pushing vs. infiltrative margin).

mældist niðurstaðan ekki marktæk (14). Galli við mat á gráðu er að mikill hluti æxla telst vera af gráðu 2 til þess að nægileg aðgreining á æxlum verði gerð eftir þessu skilmerki.

Dukes-stigun: Á sama hátt og við hafa margir rannsakendur kannað áhrif Dukes-stigunar á lifunarhorfur og ýmsir telja það samsafn meinafræðilegra þátta sem mynda Dukes-stigun hafa mest forspárgildi

(11, 13, 14, 16, 18). Aðrir hafa notað Dukes-stigun, og þá væntanlega vegna forspárgildis hennar um lifun, til aðstoðar við ákvörðun á árangri meðferðar (20-24).

Jass-flokkar: Þessi flokkun hefur verið notuð við könnun á lifun sjúklinga með endaþarmskrabbamein og niðurstöður voru þær að þessi flokkun meinanna hafi verulega þýðingu varðandi horfur sjúklinga (6).

Þetta er staðfest í okkar rannsókn með beitingu sömu aðferðar varðandi krabbamein í ristli. Það er mikilvægt að brjóta Jass-flokka niður í þá sjálfstæðu þætti sem flokkunin er byggð á svipað og við gerðum í fjölþáttagreiningunni. Þættirnir fjórir sem saman mynda Jass-flokka reyndust allir marktækir áhættuþættir í einþáttagreiningu. Í fjölþáttagreiningunni reyndust þrír af þessum þáttum hafa marktækt spágildi, það er eitilfrumuiferð í umhverfi æxlis, vaxtarháttur æxlisjaðars og meinvörp í eitlum. Hins vegar hafði þátturinn að æxli var bundið við ristilvegg ekki marktækt spágildi í fjölþáttagreiningu. Síðasttaldi þátturinn kemur einnig inn sem atriði í Dukes-flokkun æxlanna og á þann hátt einnig inn í fjölþáttagreininguna. Ýmsir hafa rannsakað einstaka þætti sem mynda Jass-flokka, svipað og við, svo sem um vöxt innan eða út fyrir garnarvegg (11, 13), eitlameinvörp (13), vaxtarháttur æxlisjaðars, það er ýtandi eða ísmjúgandi (12, 14, 25) og talið flokkana hafa forspárgildi um lifun. Einn rannsakandi taldi eitilfrumuiferð við æxli ekki hafa forspárgildi (14).

Æxli með tilliti til hliðarbrúnar sýnis: Þessi þáttur reyndist hafa sjálfstætt marktækt forspárgildi í rannsókn okkar og kemur það ekki á óvart. Aðeins rúm 7% æxlanna töldust vera í hliðarbrún sýnis. Höfundar gera sér vel grein fyrir galla á aðferðafræði rannsóknarinnar hvað þennan þátt varðar, þar sem ekki er unnt í niðurstöðum að aðgreina sérstaklega þau æxli sem aðeins voru vaxin út á lífhimnuyfirborð frá þeim æxlum sem skorið hafði verið í gegnum í aðgerð eða frá þeim sem hvort tveggja á við um. Fjöldi tilfella í hverjum slíkum hóp yrði þó fremur lítil.

Kaplan-Meier lifunarlinurit: Lifunarlinuritin sem settu er fram í þessari grein sýna glögglega fram á þann mun sem sannarlega er á lifun einstaklinga þegar meinafræðilegir þættir hvers æxlis eru teknir til athugunar. Ekki kemur þó fram mikill munur á lifun þeirra einstaklinga sem flokkuðust með Dukes A æxli borið saman við þá sem flokkuðust með Dukes B æxli og er það óvanalegt. Við höfum ekki ákvæðnar skýringar á þessu en einhver hluti skýringar getur leynst í því að erfitt getur reynst í afturvirkri könnun að meta slík æxli nákvæmlega með tilliti til Dukes A eða B, einkum á mjög gömlum sýnum þar sem nákvæmlega staðlaðar vinnuaðferðir við vinnslu vefjasýna hafa ekki verið notaðar. Innan við 10% æxlanna í okkar rannsókn flokkuðust sem Dukes A æxli. Hins vegar er hlutfall æxla á hverju Dukes-stiga í okkar rannsókn sambærilegt við það sem gjarnan hefur verið birt, og styður það áreiðanleika rannsóknar okkar hvað þetta varðar.

Þessi rannsókn var takmörkuð við tímabilið 1955-1989, sem og fyrri grein höfunda um ristilkrabbamein (3), en til stendur að athuga síðar tímabilið eftir 1989 og þá sérstaklega með tilliti til breytinga sem orðið hafa á ýmsum meinafræðilegum þáttum frá fyrri tíma.

Boðskapur: Niðurstöður okkar um marga meinafræðilega þætti sem athugaðir hafa verið á mjög samræmdan hátt varðandi æxli hjá heilli þjóð á 35 ára tímabili renna stöðum undir ýmislegt sem þegar hefur verið viðurkennt lækisfræðilega varðandi lifun og hefðbundna rannsakaða meinafræðilega þætti ristilkrabbameina. Nokkrar niðurstöður okkar leiða í ljós mjög afdráttarlaust að ýmsir fleiri þættir skipta máli og svo virðist sem þeir hafi hingað til ekki verið nægilega metnir. Þar ber að nefna sérstaklega vaxtarhátt æxlisjaðars, eitilfrumuiferð í umhverfi æxlis og hvort æxlisvöxtur sé í hliðarskurðbrún og/eða á yfirborði lífhimnu sýnisins. Þessi rannsókn okkar sýnir því fram á nauðsyn þess að þessir meinafræðilegu þættir, sem hingað til hefur ekki verið mikill gaumur gefinn, séu sérstaklega og sjálfstætt metnir varðandi hvert ristilkrabbamein og að þessir meinafræðilegu þættir séu tilgreindir sérstaklega í vefjasvörum ristilkrabbameinssjúklinga.

Þakkir

Höfundar þakka Þorgeiri Þorgeirssyni fyrrverandi yfirlækni á meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri fyrir aðgang að skriflegum gögnum og vefjasýnum deildarinnar til endurskoðunar. Vísindasjóður Krabbameinsfélags Íslands og Vísindasjóður Landspítalans fá þakkir fyrir styrkveitingar til rannsóknarinnar.

Heimildir

- Hakulinen T, Andersen A, Malker B, Pukkala E, Schou G, Tulinius H. Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl.* 1986; 288: 1-151.
- Cancer in the Nordic Countries. *Bulletin of the Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR).* Helsinki: ANCR; 1999: pp 6, 14.
- Jónasson L, Hallgrímsson J, Theodórs Á, Jónsson P, Magnússon J, Jónasson JG. Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-1989. Meinafræðileg athugun. *Læknablaðið* 2001; 87: 111-7.
- Histological Typing of Intestinal Tumours. 2nd ed. Collaboration with pathologists in 9 countries. *International Histological Classification of Tumours.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: World Health Organization; 1989.
- Turnbull RB jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.
- Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1016-23.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-220.
- Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- Gebski V, Leung O, McNeil D, Lunn D. SPIDA User's manual. Version 6. New South Wales, Australia. Statistical Computing Laboratory, Macquarie University; 1992.
- Anand SS, Smith AE, Hamilton PW, Anand JS, Hughes JG, Bartels PH. An evaluation of intelligent prognostic systems for colorectal cancer. *Artif Intell Med* 1999; 15: 193-214.
- Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-6.
- Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, Scott Davidson B, Izzo F, Skibber J, et al. Survival factors in 186 patients younger than

- 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 105-12.
13. D'Eredita G, Serio G, Neri V, Polizzi RA, Barberio G, Losacco T. A survival regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 445-51.
 14. Roncucci L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based Cancer Registry. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 295-302.
 15. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999; 17: 67-79.
 16. Fernández-López F, Paredes-Cotoré JP, Cadarso-Suárez C, Forteza-Vila J, Puente-Domínguez JL, Potel-Lesquereux J. Prognostic value of nuclear morphometry in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 386-92.
 17. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: An analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127: 370-6.
 18. Huang J, Seow A, Lee HP. Survival of Colorectal Cancer Patients in Singapore by Anatomic Subsite: A Population-based Study. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29: 79-85.
 19. Standards and Minimum Datasets for Reporting Common Cancers. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. The Royal College of Pathologists, London; 1998.
 20. Magnússon J, Þorsteinsdóttir G, Möller PH. Ristilkrabbamein á Borgarspítala 1975-1987 og lífshorfur eftir aðgerð. *Lækna- blaðið* 1990; 76: 399-403.
 21. Di Gregorio C, Fante R, Roncucci L, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, et al. Clinical Features, Frequency and Prognosis of Dukes' A Colorectal Carcinoma: A Population-based Investigation. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1957-62.
 22. Arveux I, Boutron MC, El Mrini T, Arveux P, Liabeuf A, Pfitzenmeyer P, et al. Colon cancer in the elderly: evidence for major improvements in health care and survival. *Br J Cancer* 1997; 76: 963-7.
 23. Jernvall P, Mäkinen MJ, Karttunen TJ, Mäkelä J, Vihko P. Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79: 903-8.
 24. Buyse M, Piedbois P. Should Dukes' B Patients Receive Adjuvant Therapy? A Statistical Perspective. *Seminars in Oncology* 2001; 28: 20-4.
 25. Inomata M, Ochiai A, Sugihara K, Moriya Y, Yamaguchi N, Adachi Y, et al. Macroscopic Features at the Deepest Site of Tumor Penetration Predicting Liver Metastases of Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 123-8.