

Ristilkrabbamein á Íslandi 1955-1989

Meinafræðileg athugun

Ágrip

Lárus Jónasson¹,

Jónas

Hallgrímsson¹,

Ásgeir Theodórs²,

Porvaldur
Jónsson³,

Jónas Magnússon⁴,

Jón Gunnlaugur
Jónasson¹

Markmið: Í þessari rannsókn var markmiðið að kanna ýmsa meinafræðilega þætti ristilkrabbameina á Íslandi á 35 ára tímabili frá 1955-1989 og þær breytingar sem orðið hafa á þessum þáttum á tímabilinu.

Efniviður og aðferðir: Upplýsingar fengust frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands um alla þá er greindust með krabbamein í ristli á rannsóknartímabilinu. Öll vefjasvör og krufningaskýrslur voru yfirfarin. Öll vefjasýni voru endurskoðuð og meinin endurmetin með tilliti til vefjagerðar, staðsetningar í ristli, þroskunargráðu æxlanna og Dukes flokkunar auk þess sem aldursstaðlað nýgengi var reiknað eftir endurskoðun greininga. Illkynja æxli í sepum eru með í rannsókninni. Rannsóknartímabilinu var skipt í sjö fimm ára tímabil og breytingar meinafræðilegra þátta á tímabilunum kannaðar.

Niðurstöður: Alls voru eftir endurmat æxlanna

1205 æxli sem uppfylltu skilmerki þess að teljast ristilkrabbamein, 572 í körlum og 633 í konum. Nýgengi jókst á rannsóknartímabilinu hjá körlum úr 8,2 í 21,5/10⁵ og hjá konum úr 7,9 í 15,8/10⁵. Unnið var meinafræðilega úr 1109 æxlum. Hefðbundin kirtla-krabbamein (adenocarcinoma NOS) voru 90,1% æxlanna en næst algengasta vefjagerðin var slímkrabbamein (mucinous carcinoma). Flest æxlin voru staðsett í bugaristli (sigmoid colon) (38,6%) en næst á eftir voru botnristill (coecum) (19,1%) og risristill (ascending colon) (14,5%). Staðsetningar æxlanna breyttust ekki á rannsóknartímabilinu. Slímkrabbamein og signethringsfrumukrabbamein (signed ring carcinoma) voru tíðari í hægri hluta ristils. Dukes flokkun æxlanna sýndi að 9,1% voru á stigi A, 32,1% á stigi B, 24,6% á stigi C og 22,7% á stigi D, en 11,5% reyndist ekki unnt að ákvarða. Lítilsháttar aukning varð á hlutfalli æxla á stigi A á síðari hluta tímabilsins

ENGLISH SUMMARY

Jónasson L, Hallgrímsson J, Theodórs Á, Jónsson Þ, Magnússon J, Jónasson JG

Carcinoma of the colon in Iceland 1955-1989. A study on pathology

Læknablaðið 2001; 87: 111-7

Objective: The objective of this study was to investigate various pathological parameters of colon carcinoma in Iceland in the 35 year time period from 1955-1989, and changes in these parameters during the study period.

Material and methods: Information on all patients diagnosed with colon carcinoma in the study period was obtained from the Icelandic Cancer Registry. All pathology reports and autopsy reports were checked. All pathology samples were reviewed and the tumours reevaluated, reclassified, tumour location determined, the tumours graded and Dukes staged and age standardized incidence was calculated according to revised diagnosis. Cancers in polyps are included in the study. The study period was separated into seven five year periods and changes in pathological parameters investigated according to time periods.

Results: After reevaluation of the tumours 1205 fulfilled the criteria for the diagnosis of colon carcinoma, 572 in men and 633 in women. The incidence increased in the study period for men from 8.2 to 21.5/10⁵ and for women from 7.9 to 15.8/10⁵. The pathological parameters were determined for 1109 tumours. Adenocarcinoma NOS was the most common diagnosis or 90.1% of the tumours and

mucinous carcinomas came second. Most of the tumours were located in the sigmoid colon (38.6%), 19.1% in the coecum and 14.5% in the ascending colon. No significant observed changes occurred in tumour location in the study period. The mucinous histological type and signed ring tumour type were more common in the right colon. In Dukes staging of the tumours 9.1% were in stage A, 32.1% in stage B, 24.6% in stage C and 22.7% in stage D, whereas 11.5% proved indeterminate. A minimal trend to increase in Dukes A tumours was observed in the latter half of the study period, overall no significant changes in Dukes classification could be pinpointed in the time period. Most of the tumours were of intermediate tumour grade or 70.1%, but 16.5% were well differentiated and 13.4% were poorly differentiated. A much higher percentage of poorly differentiated tumours were present in the right colon in comparison to the left colon. A poorer differentiation of the tumours went hand in hand with worse Dukes stage of tumours.

Conclusions: We conclude that: 1. the incidence of colon carcinoma has much increased during the study period for both sexes, 2. observed changes in studied pathological parameters over the study period were minimal. Of interest is the minimal change in Dukes stages of colon cancer in the study period.

Key words: colon carcinoma, histological typing, location, tumour differentiation, epidemiology.

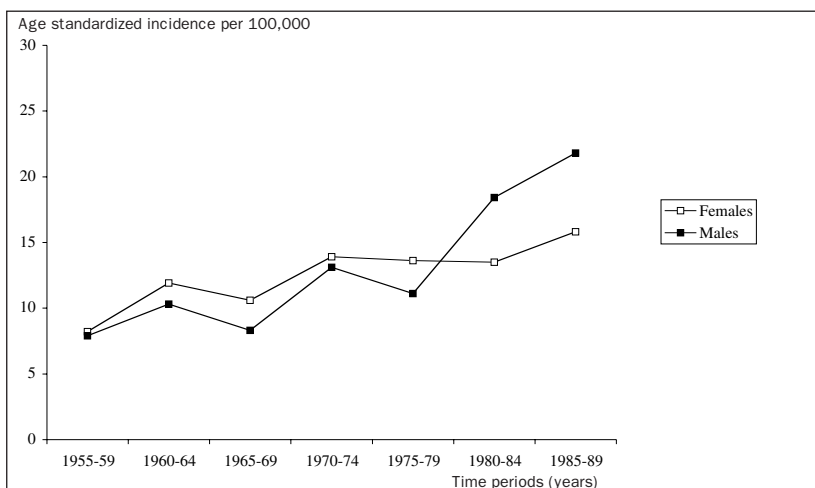
Correspondence: Jón Gunnlaugur Jónasson. E-mail jongj@landspitali.is

¹Rannsóknastofa Háskólans í meinafræði, ²meltingarsjúkdómadeild St. Jósefsspítala Hafnarfirði, skurðeildir Landspítala ³Fossvogi og ⁴Hringbraut. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Jón Gunnlaugur Jónasson Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði, Landspítala Hringbraut, Pósthólf 1465, 121 Reykjavík. Sími: 560 1922; bréfasími: 560 1904; netfang: jongj@landspitali.is

Lykilord: ristilkrabbamein, æxlisflokkun, staðsetning, þroskunargráða, faraldsfræði.

Table 1. Carcinoma of the colon in Iceland from 1955-1989. Results of typing histologically verified tumours according to the World Health Organization (WHO) classification system.

	Male		Female		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenocarcinoma NOS	482	(90.8)	517	(89.4)	999	(90.1)
Mucinous adenocarcinoma	38	(7.1)	44	(7.6)	82	(7.4)
Signet ring carcinoma	7	(1.3)	5	(0.9)	12	(1.1)
Adenosquamous carcinoma	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Small cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Undifferentiated carcinoma	0	(0.0)	6	(1.0)	6	(0.5)
Carcinoid tumour	2	(0.4)	4	(0.7)	6	(0.5)
Total	531	(100.0)	578	(100.0)	1109	(100.0)

**Figure 1.** Age standardized incidence of colon carcinoma in Iceland in a 35 year time period, from 1955 to 1989.

en þó voru í heild ekki marktækar breytingar á Dukes stigun á rannsóknartímabilinu. Langflest æxlin voru meðalþroskuð eða 70,1%, en 16,5% vel þroskuð og 13,4% illa þroskuð. Mun hærra hlutfall illa þroskaðra æxla var hægra megin í ristli en vinstra megin. Verri þroskunargráða æxlanna fylgdi vel verra Dukes stigi æxla.

Ályktanir: Við ályktum að: 1. nýgengi ristilkrabbameina hafi aukist verulega á tímabilinu fyrir bæði kyn, 2. breytingar á meinafræðilegum þáttum æxlanna sem metin voru vefjafræðilega hafi orðið litlar. Sérstaka athygli vekur lítil breyting á Dukes stigun æxlanna.

Inngangur

Ristilkrabbamein er meðal algengustu krabbameina vestrænna þjóða og er hlutfallslega algeng orsök dauðsfalla hjá þeim sem árlega greinast með illkynja æxli. Undanfarna áratugi hefur nýgengi ristilkrabbameina farið hækkandi meðal þeirra þjóða heims sem búa við almenna velmegun og á það ekki síst við um Norðurlandþjóðirnar. Þó virðist sem mögulega séu vísbendingar um nokkra lækkun á nýgengi ristilkrabbameina í Bandaríkjunum síðastliðinn áratug (1).

Vefjameinafræðilegar rannsóknir á ristilkrabbameinum heillar þjóðar með athugunum á þeim breytingum sem orðið hafa á síðastliðnum áratugum hafa ekki verið gerðar svo höfundum sé kunnugt. Því

var ráðist í þessa rannsókn þar sem leitast hefur verið við að kanna faraldsfræði þessa krabbameins í Íslendingum á 35 ára tímabilinu 1955-1989 með það fyrir augum að leggja fram tölfræði sem hefur alþjóðlegt gildi. Íslendingar hafa nokkra sérstöðu meðal þjóða því tiltölulega aðgengilegt er að endurskoða vefjasneiðar frá flestöllum greindum æxlum í ristli á svo löngu tímabil sem um ræðir í þessari grein. Á rannsóknartímabilinu 1955-1989 var aðallega starfandi ein vefjarannsóknastofa í landinu, Rannsóknastofa Háskólans í meinafræði og eftir að meinafræðideild Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri var sett á stofn, síðari hluta rannsóknartímabilsins, hefur verið nán samvinna á milli stofnananna varðandi veitingu gagnkvæmra upplýsinga um vefjagreiningar.

Í þessari rannsókn sem hér birtist var markmiðið að kanna nýgengi krabbameina í ristli á Íslandi yfir 35 ára tímabil (1955-1989) og athuga breytingar á nýgengi æxlanna á tímabilinu. Ennfremur var markmiðið að endurskoða og endurmeta vefjameinafræðilega þætti æxlanna, svo sem æxlistegund, þroskunargráðu æxlanna og Dukes stigun þeirra, en þessir vefjameinafræðilegu þættir eru skilgreindir í kaflanum efniviður og aðferðir hér á eftir. Að auki eru kannaðar þær breytingar sem orðið hafa á þessum vefjameinafræðilegu þáttum á rannsóknartímabilinu.

Efniviður og aðferðir

Í þessari rannsókn beindist athyglin að krabbameinum greindum á 35 ára tímabilinu 1955-1989. Ákveðið var að hafa tímabilið ekki lengra en til 1989 en þá væri unnt að kanna fimm og 10 ára lifun fram til ársins 1999. Til stendur að gera lifun og öðrum atriðum sem snerta greiningu og meðferð skil síðar í annarri grein. Einnig stendur til að gera krabbameini í endaparmi svipuð skil síðar.

Upplýsingar um alla Íslendinga sem greindust með ristilkrabbamein á árunum 1955-1989 voru fengnar frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Aflað var upplýsinga um nafn, kyn, aldur við greiningu, dánardag og númer vefjasvara (PAD-númer). Vefjasvör, smásjargler og vefjakubbar voru fengin úr söfnum Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði og meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri (stofnuð 1981/1982) sem voru einu vefjameinafræðideildir landsins á rannsóknartímabilinu. Krufningaskýrslur og tilsvarendi vefjasýni voru notuð þegar greining hafði fyrst verið gerð við krufningu.

Öll æxli sem greind höfðu verið vefjafræðilega voru endurskoðuð og flokkuð eftir vefjagerðum samkvæmt reglum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (2). Til þess að æxli teljist vera slímkrabbamein (mucinous adenocarcinoma) þarf slímkrabbameinsþáttur að vera meiri en helmingur af æxlinu. Til

Þess að æxli flokkist sem signethringsfrumkrabbamein (signet ring carcinoma) þurfa meira en helmingur frumna að vera af signethringsfrumgerð. Æxlin voru einnig flokkuð eftir þroskunargráðu samkvæmt sömu reglum. Vel þroskuð æxli teljast þau sem mynda reglulega kirtla, meðalþroskuð æxli þau sem hafa miður þroskaða kirtla og illa þroskuð þau sem hafa einhverja kirtilmýndun en eru annars með lítil auðkenni vefjagerðar. Stigun æxlisvaxtar eftir vexti innan og utan ristilsins var gerð samkvæmt reglum kenndum við Dukes og síðan endurbættum af Turnbull og félögum (3). Stigin eru skilgreind þannig að á stigi A er æxli innan ristilsveggjar, á stigi B hefur æxli vaxið út úr vegg, á stigi C eru meinvörp í svæðiseitla eingöngu og á stigi D eru fjarmeinvörp fyrir hendi. Illkynja æxli í sepum eru tekin með í þessari rannsókn, en slík æxli teljast illkynja ef þau eru vaxin í stilk sepan.

Í flestum tilvikum var unnt að notast við upprunalegar vefjasneiðar, annars voru nýjar sneiðar skornar úr vefjakubbum. Stöku sinnum þurfti að beita sérlitunum í þeim tilgangi að komast nær réttri vefjagreiningu.

Staðsetning æxlis var skilgreind samkvæmt upplýsingum á beiðni um vefjarannsókn, vefjasvari og krufningarlýsingu eftir því sem við átti og ákvörðun tekin á þeim forsendum hvort æxli var talið til ristilkrabbameins eða sem endaþarmskrabbamein. Á sömu forsendum var staðsetning innan ristils, í botnristil (coecum), risristil (ascending colon), hægri ristilbugðu (right colic flexure), þverristil (transverse colon), vinstri ristilbugðu (left colic flexure), fallristil (descending colon) og bugaristil (sigmoid colon) skilgreind. Einnig var gerð grófari staðsetningarákvörðun svarandi til hægri hluta ristils (botnristill og risristill), miðhluta ristils (hægri ristilbugða, þverristill og vinstri ristilbugða) og vinstri hluta ristils (fallristill og bugaristill).

Fjölpátta aðhvarfsgreiningu var beitt til þess að prófa marktækt breytna og tímabila (4). Kí-kvaðratsprófi var beitt til ákvörðunar marktæktar mismunar á hlutföllum. Nýgengi og aldursstöðlun voru samkvæmt Heimsstaðli (World Standard) (5).

Vísindasiðanefnd hefur samþykkt rannsóknaráætlunina. Persónuvernd hefur verið tilkynnt rannsóknaráætlunin.

Niðurstöður

Í Krabbameinsskrá eru upplýsingar um 1265 Íslendinga sem greindir voru með ristilkrabbamein á 35 ára tímabilinu 1955-1989. Af þeim uppfylltu 1205 skilyrði okkar fyrir greiningunni ristilkrabbamein. Karlar voru 572 og konur 633, sem gefur kynjahlutfall karlar/konur 0,9. Aldursstaðlað nýgengi heildarinnar 1205 aðlagð alþjóðastaðli á 100 þúsund íbúa jókst á rannsóknartímabilinu, eða úr 8,2 á 100.000 íbúa í 21,8 á 100.000 hjá körlum og úr 7,9 á

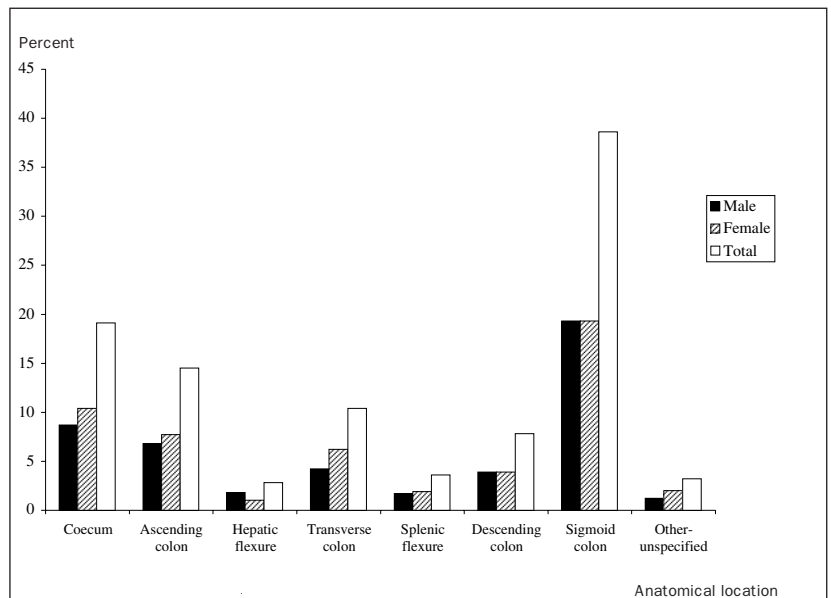


Figure 2. Carcinoma of the colon in Iceland 1955-1989. Location of the tumours within the colon.

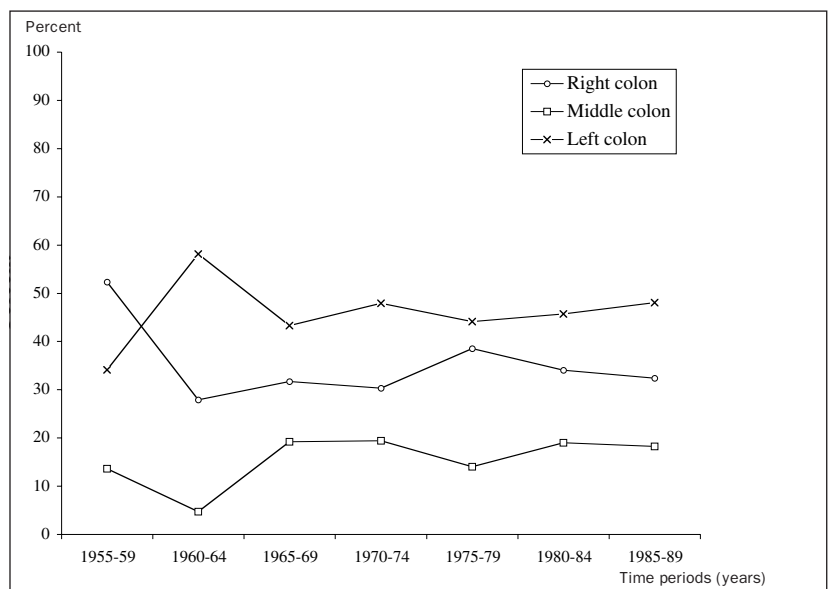


Figure 3. Percentage of tumours in each third of the colon depicted for the seven five year time intervals of the study period.

100.000 í 15,8 á 100.000 hjá konum (mynd 1).

Meðalaldur við greiningu var 70,4 ár hjá heildinni (69,8 ár hjá körlum og 70,8 ár hjá konum) og breyttist ekki á rannsóknartímabili okkar.

Af þessum 1205 æxlum höfðu 1133, eða 94%, verið greind vefjafræðilega en 72, eða 6%, með öðrum aðferðum.

Smásjargler og vefjasýni fundust fyrir 1109 manns af þeim 1133 sem upprunalega höfðu verið greindir vefjafræðilega og er sá hópur uppistaðan í meinafræðilega hluta rannsóknar okkar.

Niðurstöður vefjaflokkunar eru sýndar í töflu I. Hefðbundið kirtlakrabbamein (adenocarcinoma NOS) myndaði langstærsta hópinn og næst í röðinni var slímkrabbamein. Breytingar á innbyrðis hlutfalli þessara tveggja æxlistegunda urðu ekki á rannsóknartímabilinu.

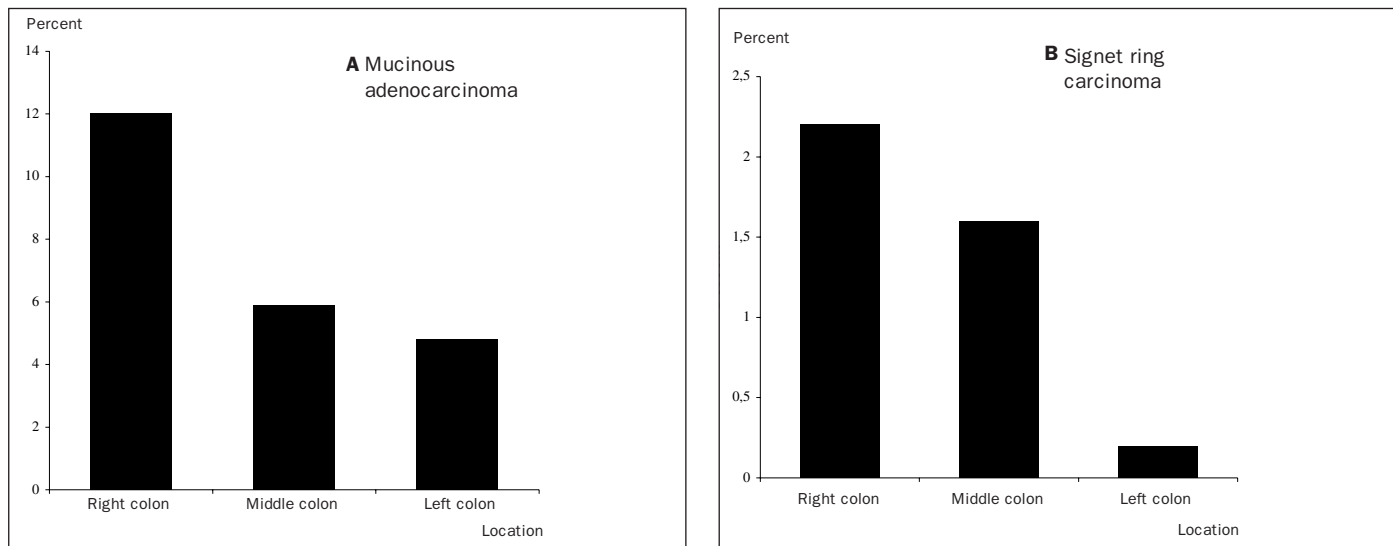


Figure 4. Distribution of A) mucinous type and B) signet ring type of colon carcinoma within the colon. There were more cases of both types of tumours in the right part of the colon as compared to the middle and left colon. This was not statistically significant.

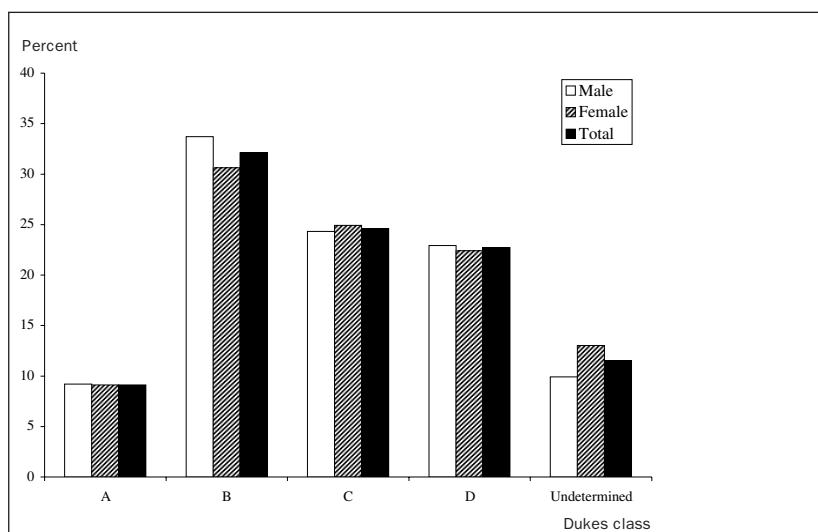


Figure 5. Dukes stages of colon carcinoma in Iceland in 1955-1989. Shown as percentage of total and separately for both sexes. The indeterminable cases are included in the overall percentage.

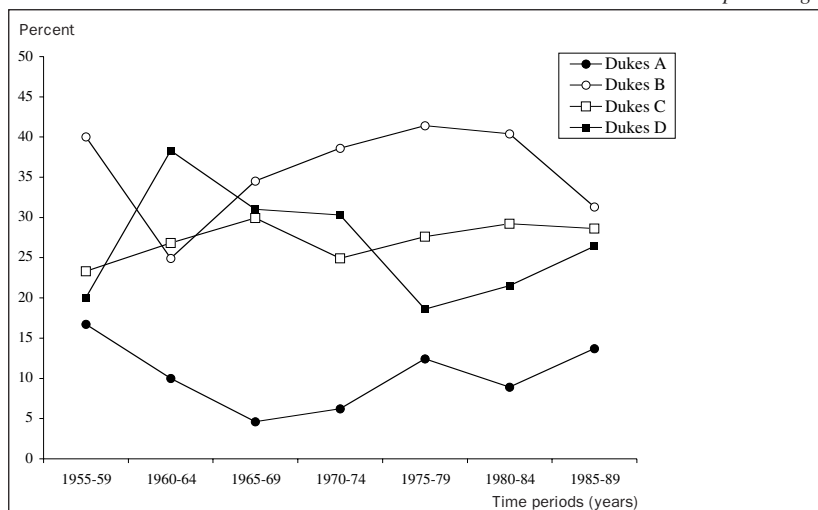


Figure 6. Relative changes in Dukes staging in each time interval of the study period is illustrated in this figure.

Fyrir heildina, það er 1109 æxli, var staðsetning þeirra oftast í bugaristli, eða 38%, og næstoftast í botnrastli, eða 19,2% (mynd 2). Á sama hátt voru 33,7% æxla í hægri hluta ristils, 16,8% í miðhluta ristils og 46,4% í vinstri hluta ristils. Ekki urðu verulegar breytingar á rannsóknartímabilinu varðandi dreifingu æxla á hægri hluta, miðhluta og vinstri hluta ristils (mynd 3).

Hefðbundið kirtlakrabbamein skiptist í nokkuð jöfnum hlutföllum við samanburð á hægri og vinstri hluta ristils en slímkrabbamein og signethringsfrumkrabbamein voru marktækt tíðari hvort um sig í hægri hluta en í vinstri hluta ristils ($p < 0,001$ og $p = 0,018$) (mynd 4). Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour) og óproskuð krabbamein (undifferentiated carcinoma) komu oftast fyrir í hægri hluta en vinstri hluta ristils, en mismunur var ekki marktækur.

Mynd 5 sýnir niðurstöður stigunar eftir reglum kenndum við Dukes (3). Af 1109 æxlum voru 9,1% á stigi A, 32,1% á stigi B, 24,6% á stigi C og 22,7% á stigi D. Í 11,5% tilfella var stigin ekki möguleg, annað hvort voru eitlar ekki fyrir hendi eða að vefjasýnis hafði aðeins verið aflað með speglunaraðgerð. Mynd 6 sýnir Dukes stigin æxla eftir staðsetningu í ristli og breytingar á Dukes stigin á rannsóknartímabilinu. Æxli á stigum A og B saman voru marktækt algengari í vinstri hluta ristils en í hægri hluta og þá einnig æxli á stigum C og D saman marktækt algengari í hægri hluta ristils en í vinstri hluta ($p = 0,04$) (mynd 7). Dukes stig æxla reyndist ekki háð aldri sjúklinga.

Hefðbundin kirtlakrabbamein, slímkrabbamein og signethringsfrumkrabbamein voru flokkuð eftir þroskunargráðu en samtals voru þau 98,6% æxlanna. Flest æxlanna voru meðalproskuð, eða 70,1%, illa þroskuð voru 16,5% og vel þroskuð 13,4%. Á mynd 8 sést að illa þroskuð æxli voru oftast í hægri hluta

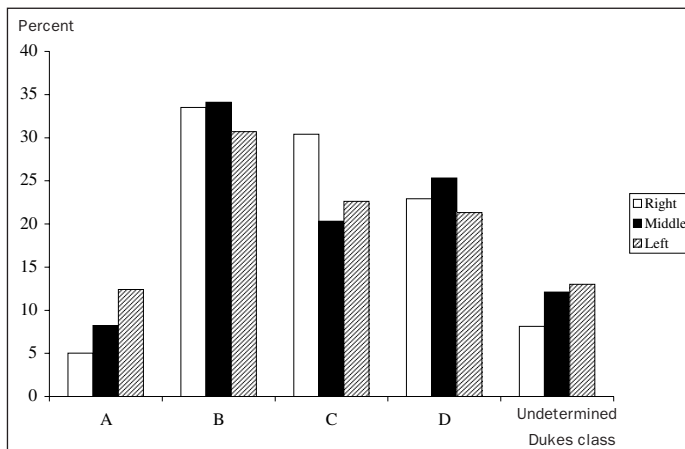


Figure 7. Dukes stages of colon carcinoma in relation to location within the colon (colon separated into right, middle and left). Tumours of Dukes stages C and D together were significantly more often located in the right colon as compared to the middle and left colon ($p = 0.04$)

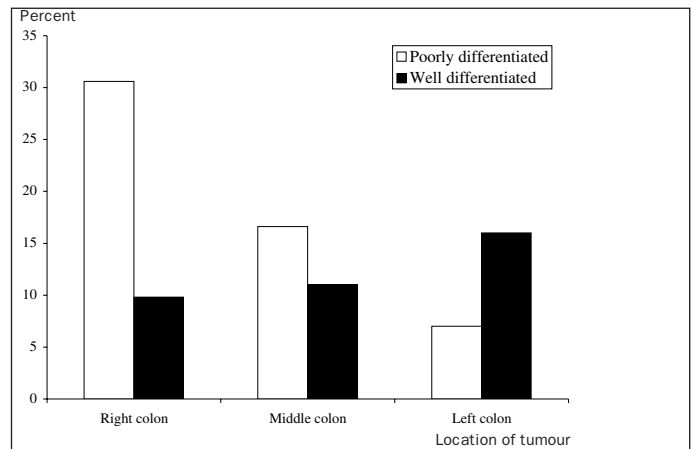


Figure 8. The well and the poorly differentiated grading categories of colon carcinoma in relation to tumour location within the colon. The poorly differentiated tumours were significantly more often located in the right colon as compared to the left colon ($p < 0.0001$).

ristils í samanburði við mið- og vinstri hluta ristils ($p < 0,0001$) en hlutfall þeirra minnkaði síðan jafnt og þétt eftir því sem neðar dró í ristilinn. Hið gagnstæða kom í ljós með vel þroskuð æxli sem voru oftast í vinstri hluta ristils í samanburði við mið- og hægri hluta ristils ($p = 0,01$).

Mynd 9 sýnir að samband var á milli stigunar og þroskunargráðu þar sem æxli á stigum A og B saman voru marktækt betur þroskuð en æxli á stigum C og D saman ($p < 0,001$).

Umræða

Nýgengi: Ristilkrabbamein er á meðal algengustu krabbameina hjá þróuðum þjóðum heims og var nýgengi á árunum 1983-1987 hæst í Norður-Ameríku, Norður-Evrópu og Ástralíu eða á bilinu 16-35 á 100.000 íbúa (6). Á Norðurlöndum, á árabílinu 1955-1980, var nýgengi samkvæmt krabbameinsskrám hjá báðum kynjum hæst í Danmörku, síðan nokkuð lægra en svipað innbyrðis á Íslandi, í Noregi og í Svíþjóð, og áberandi var það lægst í Finnlandi (7). Hækkun nýgensis var nokkuð jöfn hjá báðum kynjum á öllu tímabilinu í löndunum fimm. Á tímabilinu 1987-1993 hafði nýgengi í Noregi náð svipuðu marki og í Danmörku, samkvæmt krabbameinsskrám (karlar: Noregur 23,3 Danmörk 22,6 og konur: Noregur 20,8 Danmörk 22,0), á Íslandi og í Svíþjóð var það nokkuð lægra (karlar: Ísland 19,6 Svíþjóð 17,1 og konur: Ísland 15, Svíþjóð 14,9) og enn var það lægst í Finnlandi (karlar: 13,0 og konur: 11,7) (8).

Nýgengi samkvæmt Krabbameinsskrá hjá Íslendingum á rannsóknartímabili okkar nær þrefaldaðist á meðal karla og nær tvöfaldaðist á meðal kvenna og hjá hinum Norðurlandþjóðunum nema Svíum varð aukning á svipuðu tímabili eða nær tvöföldun hjá báðum kynjum (7,8). Höfundar hafa ekki fundið

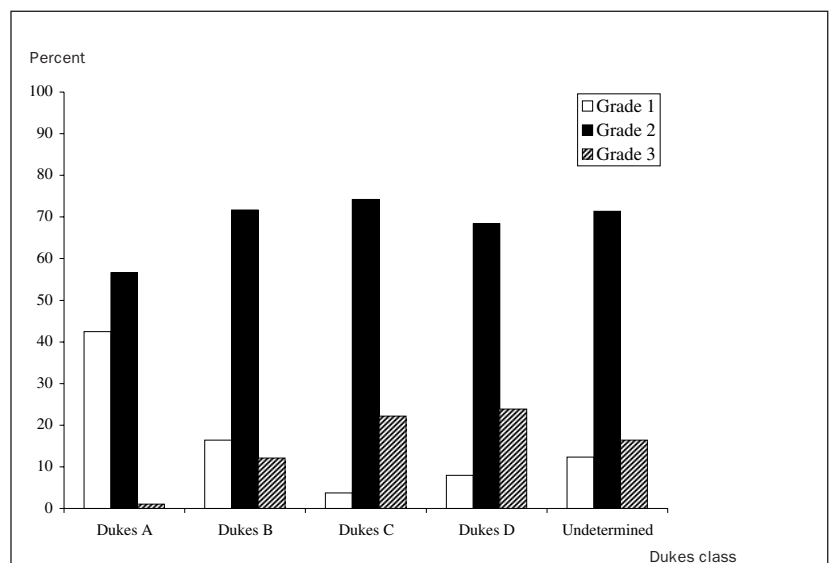


Figure 9. Tumour differentiation grades shown according to Dukes stages of colon carcinoma. Tumours of Dukes stages A and B together were significantly better differentiated than tumours of stages C and D together ($p < 0.001$).

rannsóknaniðurstöður frá öðrum löndum og þar á meðal ekki frá hinum Norðurlöndunum þar sem gögn frá krabbameinsskrám hafa verið endurskoðuð á sama hátt og við höfum gert.

Ekki er skýring til á breytilegri tíðni ristilkrabbameina milli Norðurlandþjóða og ekki er ákveðin skýring til á nýgengisaukningu þessara æxla. Breytingar þær sem orðið hafa á fæðuvekjum á Íslandi, það er hækkun á hlutfalli grófmetis, grænmetis og ávaxta, hefur að minnsta kosti ekki náð að draga úr nýgengisaukningunni hjá Íslendingum á rannsóknartímabilinu. Tilkoma ristilspeglana á síðari hluta rannsóknartímabilsins ásamt fjarlægingu ristilsepa hefur heldur ekki náð að draga sýnilega úr nýgengisaukningu á tímabilinu.

Staðsetning: Nær helmingur af þeim 1109 sjúklingum sem rannsókn okkar nær til fengu æxlið í vinstri hluta ristils. Á rannsóknartímabilinu varð

engin tilfærsla á milli vinstri og hægri. Svipaðar niðurstöður hafa fengist við rannsóknir á ristilkrabbameini í Ástralíu og á Bretlandi (9,10) en í sumum hlutum Bandaríkjanna hefur svo virst sem æxlum í vinstri hluta ristils fækki hlutfallslega og fjölgi að sama skapi í hægri hluta (11-13). Skýringar á þessum breytingum á staðsetningu æxlanna í Bandaríkjunum eru ekki ljósar. Við ákvörðun á staðsetningu æxlanna innan ristils í þessari rannsókn var stuðst við upplýsingar frá læknum sjúklinga í gegnum beiðnir um vefjarannsókn, bæði við speglanir og við aðgerðir, en einnig upplýsingar úr krufningaskýrslum. Þetta telst allnákvæm aðferð, en enn nákvæmari staðsetningarákvörðun hefði mögulega verið unnt að nálgast í slíkri afturskyggri rannsókn með því að kanna sjúkraskýrslur með aðgerðarlýsingum og röntgenniðurstöðum. Við teljum þó ekki að slíkt hefði breytt heildarniðurstöðum.

Vefjaflokkar: Hefðbundið kirtlakrabbamein var langstærsti hluti æxlanna í okkar rannsókn, eða 90,1%. Svipuð niðurstaða var í rannsókn á 352 æxlum í Genúa á Ítalíu, eða 88,9% (14). Í sömu rannsókn fannst slímkrabbamein í 11,1%, sem í okkar rannsókn var 7,4%. Annars hefur slímkrabbamein yfirleitt verið talið hlutfallslega tíðara, eða að meðaltali 17% (breytilegt frá 11-30% í níu rannsóknnum) og hefðbundið kirtlakrabbamein því jafnframt hlutfallslega lægra en í okkar rannsókn (15). Aðeins lægri hlutfallstölur en okkar fyrir slímkrabbamein hafa fundist, eða 6,6% af 662 æxlum (16) og 5,9% af 1077 æxlum (17). Þess ber að gæta að greining slímkrabbameins er ekki alltaf byggð á sömu forsendum varðandi meingerð, það er hlutfallslegu magni slíms í æxlunum og geta því hlutfallstölur verið breytilegar frá einni rannsókn til annarrar þótt meingerð hafi í raun verið mjög lík. Í einni af þeim rannsóknnum sem að ofan getur voru reglur Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar notaðar á sama hátt og við gerðum og voru niðurstöður þá svipaðar okkar (17).

Slímkrabbamein í okkar rannsókn voru tíðari í hægri hluta ristils en í vinstri. Niðurstöður annarra rannsakenda varðandi staðsetningu slímkrabbameina hafa verið breytilegar, hjá sumum hafa þau verið tíðari hægra megin (16) en hjá öðrum vinstra megin (15). Almennst hafa þau þó verið talin koma oftar fyrir hægra megin.

Dukes stig: Í okkar efniviði var mest um æxli á Dukes stigi B en síðan fækkaði í flokkum C, D og A í þeirri röð. Það er áhyggjuefni að aðeins 9,1% æxlanna voru greind á stigi A, það er ennþá bundin við ristilvegginn, og því líklegust til þess að læknað með brottnámi. Margir aðrir rannsakendur hafa haft hlutfallslega fleiri æxlanna á stigi A, eða á bilinu 20-35% (11,18,19,20). Aðrir rannsakendur hafa lægri tölur og líkari okkar fyrir stig A (10,21,22). Æxli sem sjáanlega voru uppkomin í ristilsepum voru tekin

með í þessari rannsókn ef um fferð í stilk var að ræða. Þeim mun meiri athygli vekur sú niðurstaða okkar að ekki skuli hærra hlutfall æxlanna vera á Dukes stigi A. Ekki urðu verulegar breytingar á Dukes stigum æxla á rannsóknartímabili okkar (mynd 6). Ákvörðun á Dukes stigi ristilkrabbameina á rannsóknartímabilinu er eins nákvæm og gert verður varðandi stig A, B og C út frá vefjameinafræði, en Dukes stig D var eingöngu metið út frá gögnum þeim sem tilgreint er í kaflanum efniviður og aðferðir, en ekki var farið yfir sjúkraskýrslur, enda utan upphaflega markmiðs rannsóknar. Því verður að skoða þær niðurstöður í þessu ljósi og áætla verður að fjar-meinvörp séu eitthvað vanmetin. Sennilegt er að ónákvæmni í Dukes D flokknum komi helst fram sem nokkuð ofmat í stigum B og C, en þá einkum stigi C. Líklegt er að þessi ónákvæmni sé nokkuð sambærileg út allt tímabil rannsóknarinnar og hafi því ekki áhrif á breytingar á Dukes flokkun á rannsóknartímabilinu.

Í þessari rannsókn varð niðurstaða sú að æxli í hægri hluta ristils voru marktækt á hærra Dukes stigi en í miðhluta og í vinstri hluta ristils. Það er talin staðreynd að krabbamein í hægri hluta ristils eru yfirleitt lengra gengin við greiningu en æxli í öðrum hlutum ristils sem er í samræmi við niðurstöður okkar og margra annarra rannsakenda (9-11,21). Ástæða þess er sennilega sú að æxlin gera síðar vart við sig í hægri hluta ristils þar sem görnin er víðust á þeim stað og innihald hennar jafnframt þynnra og því betur fljóttandi.

Þroski æxla: Verulegur meirihluti æxla í okkar rannsókn var meðalþroskaður eða 70,1%, vel þroskuð æxli voru 13,4% og illa þroskuð 16,5%. Niðurstöður flestra rannsakenda á þessu atriði hafa líkst okkar (18,20,23). Sumir hafa þó komist að ólíkum niðurstöðum með annarri innbyrðis skiptingu þroska, svo sem hærri tíðni meðalþroskaðra æxla (24,25), hærri tíðni vel þroskaðra æxla (21) eða hærri tíðni illa þroskaðra æxla (26). Líklegt er að helsta ástæða ólíkrar innbyrðis skiptingar þroskunargráðu í ofangreindum rannsóknnum sé sú, að rannsakendur hafi ekki notað staðlaðar skilgreiningar á þroskunargráðu, enda hefur okkur oft þótt þær vanta í skráðri aðferðafræði tímaritagreininganna. Við höfum fylgt staðlaðri forskrift Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar og teljum okkur því hafa viðunandi tölur í höndum. Þeir sem stunda vefjameinafræði vita hversu ónákvæmt mat verður á þroska heils æxlis þegar aðeins er gengið út frá þeim litla hluta þess sem hægt er að taka til smásjárskoðunar við hefðbundna meinagreiningu. Í okkar rannsókn voru allar tiltækar sneiðar sýnanna endurskoðaðar og notaðar til grundvallar mati á þroskunargráðu æxlanna og annarra meinafræðilegra þátta sem í þessari rannsókn fólst.

Í okkar rannsókn var fylgni á milli Dukes stigunar

og þroskunargráðu æxla, þannig að æxli í hægri hluta ristils voru á hærra Dukes stigi og verr þroskuð en æxli í vinstri hluta ristils. Aldrich og félagar komust að svipaðri niðurstöðu (10).

Þakkir

Höfundar þakka Þorgeiri Þorgeirssyni yfirlækni á meinafræðideild Fjórðungssjúkrahúss Akureyrar fyrir aðgang að skriflegum gögnum meinafræðideildarinnar og vefjasýnum til endurskoðunar. Helgi Sigvaldason fær þakkir fyrir veitta aðstoð við tölfraðiúrvinnslu. Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands færum við þakkir fyrir upplýsingar um greinda einstaklinga.

Vísindasjóður Krabbameinsfélags Íslands og Vísindasjóður Landspítalans fá þakkir fyrir styrkveitingar til rannsóknarinnar.

Heimildir

- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P. Carcinoma of the Colon and Rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology & Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IACR Press; 2000: pp 105.
- 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, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the Colon: The Influence of the No-Touch Isolation Technique on Survival Rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.
- Gebski V, Leung O, McNeil D, Linn D. SPIDA User's Manual. Version 6. New South Wales, Australia: Statistical Computing Laboratory, Macquarie University; 1992.
- Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
- Cancer Incidence in Five Continents. Volume VI. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, eds. IARC Scientific Publications No. 120. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992: pp 924-5.
- Hakulinien T, Andersen AA, Malker B, Pukkala E, Schou G, Tulinus H. Trends in Cancer Incidence in the Nordic Countries. A Collaborative Study of the Five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1986; 94/Suppl 288: pp 42-5.
- Cancer in the Nordic Countries. Bulletin of the Association of the Nordic Cancer Registries (ANCR). Helsinki: ANCR; 1999: pp 6, 14.
- Chapuis PH, Newland RC, Macpherson JG, Dent O, Payne JE, Pheils MT. The Distribution of Colorectal Carcinoma and the Relationship of Tumour Site to the Survival of Patients Following Resection. *Aust NZ J Surg* 1981; 51: 127-31.
- Aldrich MC, Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Influence of tumour site on presentation, management and subsequent outcome in large bowel cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 663-70.
- Abrams JS, Reines HD. Increasing Incidence of Right-Sided Lesions in Colorectal Cancer. *Am J Surg* 1979; 137: 522-6.
- Slater GI, Haber RH, Aufses AH. Changing Distribution of Carcinoma of the Colon and Rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 216-8.
- Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing Trends in the Prevalence of Right-Sided Lesions Among Colorectal Carcinomas. *Arch Surg* 1993; 128: 505-9.
- Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, et al. Primary Mucinous Adenocarcinomas and Signet-Ring Cell Carcinomas of Colon and Rectum. *Oncology* 1994; 51: 30-4.
- Minsky BD. Clinicopathologic Impact of Colloid in Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 714-9.
- Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S, et al. Assessment of Clinicopathologic Features of Colorectal Mucinous Adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 166: 257-61.
- Tung S-Y, Wu C-S, Chen P-C. Primary Signet Ring Cell Carcinoma of Colorectum: An Age- and Sex-Matched Controlled Study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2195-9.
- Rognum TO, Lund E, Meling GI, Langmark F. Near Diploid Large Bowel Carcinomas Have Better Five-Year Survival Than Aneuploid Ones. *Cancer* 1991; 68: 1077-81.
- Jarvinen HJ, Ovaska J, Mecklin J-P. Improvements in the treatment and prognosis of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 25-7.
- Lichtman SM, Mandel F, Hoexter B, Goldman IS, Budman DR, Labow S, et al. Prospective Analysis of Colorectal Carcinoma. Determination of an Age-Site and Stage Relationship and the Correlation of DNA Index with Clinicopathologic Parameters. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1286-90.
- Cappell MS, Goldberg ES. The Relationship Between the Clinical Presentation and Spread of Colon Cancer in 315 Consecutive Patients. A Significant Trend of Earlier Cancer Detection from 1982 through 1988 at a University Hospital. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 227-35.
- Mulcahy HE, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue PD. Prognosis of elderly patients with large bowel cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 736-8.
- Van Der Stappen JWJ, Hendriks T, Wobbes T. Correlation Between Collagenolytic Activity and Grade of Histological Differentiation in Colorectal Tumors. *Int J Cancer* 1990; 45: 1071-8.
- Wu C-S, Tung S-Y, Chen P-C, Kuo Y-C. Alimentary Tract and Pancreas. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 77-81.
- Mitmaker B, Begin LR, Gordon PH. Nuclear Shape as a Prognostic Discriminant in Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 249-59.
- Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, 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.