

Skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi tímabilið 1955-2004

Klínísk og meinafræðileg faraldsfræðirannsókn

Ágrip

Jón Gunnlaugur Jónasson^{1,3,4}
liffærameinafræðingur

Jón Hrafnkelsson²
krabbameinslæknir

Elínborg Ólafsdóttir³
verkfræðingur

Lykilorð: skjaldkirtilskrabbamein, vefjagerð æxla, TNM-stigun, nýgengi, faraldsfræði.

Inngangur: Krabbamein í skjaldkirtli eru fremur sjaldgæf æxli þó þau hafi verið óvenju algeng á Íslandi. Meinafræðiflokkun og TNM-stigun æxlanna hefur breyst á undanförunum áratugum. Tilgangur rannsóknarinnar var að endurskoða öll skjaldkirtilskrabbamein á 50 ára tímabili, meta horfur sjúklinga og kanna breytingar.

Efniviður og aðferðir: Upplýsingar fengust hjá Krabbameinsskrá Íslands um skjaldkirtilskrabbamein greind á Íslandi 1955-2004. Greiningardagur, kyn og aldur sjúklinga var skráð. Öll vefjasýni voru endurmetin, æxlin endurflokkuð og TNM-stig ákvarðað. Einungis æxli greind í lifandi sjúklingum komu inn í þessa rannsókn. Athugað var hvaða þættir höfðu áhrif á lifun sjúklinga og hverjir þeirra reyndust sjálfstætt marktækir.

Niðurstöður: Alls greindust 805 skjaldkirtilskrabbamein á tímabilinu, þar af 588 í konum. Meðalaldur kvenna var 51 ár en karla 58 ár. Marktækar sveiflur á nýgengi komu fram en nýgengið jókst þó lítið á síðustu áratugum rannsóknartímans. Hlutfall totumyndandi krabbameins var í heild um 80% og T0-T2 stig æxla um 66%. Þessi hlutföll breyttust lítið, einkum síðustu fjóra áratugina. Æxli í konum greindust almennt á lægra TNM-stigi. Sjúkdómssértæk fimm ára lifun var 88% og jókst marktækt á rannsóknartímanum. Við fjölbreytugreiningu var aldur við greiningu, greiningarár, vefjagerð og TNM-stig allt sjálfstæðir þættir sem höfðu áhrif á horfur sjúklinga.

Ályktun: Nýgengi skjaldkirtilskrabbameins hérlandis er ekki lengur hátt miðað við ýmis nágrannalönd. Kyn reyndist ekki sjálfstætt marktækur áhættuþáttur varðandi lifun. Hins vegar var greiningarár sjálfstæður þáttur sem getur bent til að meðferð hafi orðið árangursríkari.

Inngangur

Krabbamein í skjaldkirtli eru ekki meðal algengustu illkynja æxla. Þau hafa hins vegar verið óvenjulega algeng á Íslandi í samanburði við hin Norðurlöndin og aðrar vestrænar þjóðir.¹⁻³ Þau eru um 3% allra greindra krabbameina í landinu og eru talsvert algengari meðal kvenna en karla.¹ Orsakir skjaldkirtilskrabbameina eru ekki ljósar

en vitað er að jónandi geislun er sá áhættuþáttur sem best hefur verið tengdur við myndun þessara æxla.⁴ Aðallega er um að ræða fjórar meginvefjagerðir illkynja æxla sem uppruna eiga í kirtlinum. Hér er átt við totumyndandi krabbamein (*papillary carcinoma*), skjaldbúskrabbamein (*follicular carcinoma*), merggerðarkrabbamein (*medullary carcinoma*) og villivaxtarkrabbamein (*anaplastic carcinoma*). Sjaldgæfari tegundir eru til að mynda flögubekjukrabbamein, eitilfrumuæxli og sarkmei, en einnig koma til afar sjaldan meinvörp til skjaldkirtils. Vefjafræðilegt útlit skjaldkirtilskrabbameina er margvíslegt og horfur sjúklinga eru mjög breytilegar eftir tegund æxlanna. Þannig hafa sjúklingar með vissar tegundir skjaldkirtilskrabbameina afar góðar horfur í samanburði við krabbamein almennt, meðan aðrar tegundir meinsins eru meðal illvígustu krabbameina sem þekkjast.⁵

Höfundar hafa lengi unnið að rannsóknnum á skjaldkirtilskrabbameinum á Íslandi og þegar hafa birst greinar um faraldsfræði og meinafræði þessara æxla hér á landi fram til 1990.⁶⁻⁸ Þessi rannsókn er því framhald af fyrri vinnu höfunda.

Markmiðið með þessari rannsókn er að gefa yfirlit yfir faraldsfræði skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi yfir hálföld þar sem endurskoðun hefur farið fram á meinafræði æxlanna, stigun, gerð og tengsl klínískra og meinafræðilegra þátta við lífsloft sjúklinga könnuð.

Efniviður og aðferðir

Frá Krabbameinsskrá Íslands fengust upplýsingar um alla sjúklinga sem greindust með skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi á tímabilinu 1955-2004, eða alls 1025 einstaklinga. Þessi sjúkdómur greinist alloft óvænt við krufningu. Á rannsóknartímabilinu greindust alls 173 einstaklingar á þann hátt, en ákveðið var að binda þessa rannsókn eingöngu við þá sem greindust með æxlið í lifanda lífi, eða 852 sjúklinga alls. Öll vefjasvör sjúklinga og krufningaskýrslur voru yfirfarin. Vefjasýni voru fengin frá Rannsóknarstofu Háskólans í meinafræði á Landspítala, meinafræðideild

¹Rannsóknarstofu í meinafræði á Landspítala,

²Krabbameinsskrá Landspítala,

³Krabbameinsskrá Íslands hjá Krabbameinsfélagi Íslands,

⁴Læknadeild HÍ.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Jón Gunnlaugur Jónasson, liffærameinafræðingur, rannsóknarstofu í meinafræði Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.

jongj@landspitali.is

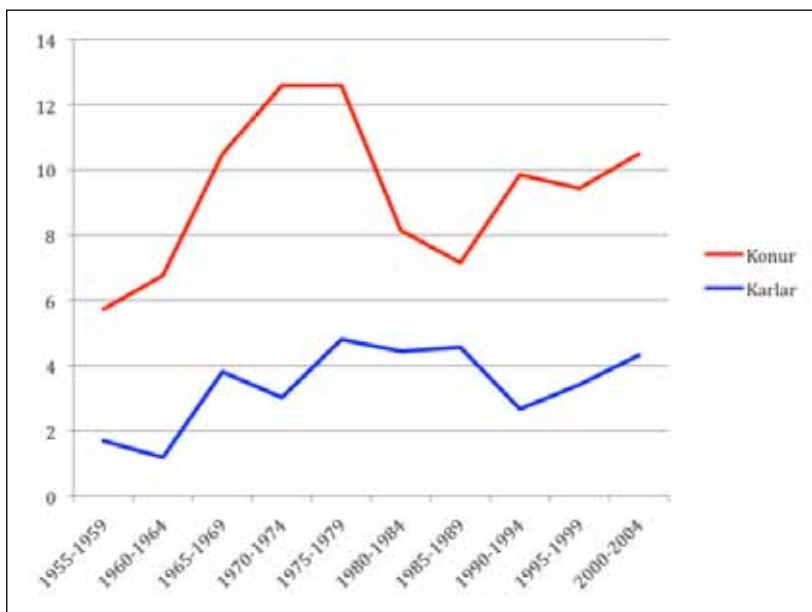
Tafla I. Flæðiskema yfir sjúklinga í rannsóknarhóp.

	Fjöldi
Heildarfjöldi 1955-2004	1025
Tilviljanagreining við krufningu	173
Ekki krabbamein við endurmat	47
Fjöldi tilfella í nýgengisútreikningum	805
Sjúklingar eingöngu klínískt greindir	9
Sjúklingar greindir með finnárástungu	7
Flöguþekjukrabbamein	2
Heildarfjöldi tilfella í endanlegri rannsókn	787

Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri og Vefjarannsóknarstofunni í Reykjavík (Álfheimum 74). Öll vefjasýni voru yfirfarin af meinafræðingi og greining endurskoðuð samkvæmt viðurkenndri flokkun Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.⁹ Úr sjúkraskrá fengust upplýsingar um afdrif sjúklinganna og einng staðfesting og eftir atvikum ítarlegri upplýsingar um stigun krabbameinsins.

Eftir endurskoðun allra vefjasýna voru 47 einstaklingar ekki taldir hafa haft skjaldkirtilskrabbamein miðað við núgildandi skilgreiningar

Mynd 1. Árlegt aldursstaðlað nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004 (nýgengi af 100.000 miðað við alþjóðlegan aldursstaðal).



Tafla II. Skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi 1955-2004. Fjöldi, hlutfall og meðalaldur sjúklinga sem greinast með skjaldkirtilskrabbamein, flokkað eftir vefjagerð.

Vefjagerð	Fjöldi og hlutfall (%)			Meðalaldur		
	Kvætur	Konur	Alls	Kvætur	Konur	Alls
Totumyndandi krabbamein	160 (75)	472 (83)	632 (81)	56	49	51
Skjaldbúskrabbamein	35 (16)	61 (11)	96 (12)	62	54	57
Merggerðarkrabbamein	9 (4)	8 (1)	17 (2)	52	55	53
Villivaxtarkrabbamein	11 (5)	31 (5)	42 (5)	68	71	70
	215 (100)	572 (100)	787 (100)	58	51	53

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.⁹ Oftast var hér um að ræða skjaldbúskrabbamein, sem við endurflokkun töldust góðkynja æxli og sum totumyndandi æxli töldust einnig við endurskoðun aðeins vera góðkynja mein. Í einu tilfelli reyndist við endurmat um eitilfrumuæxli að ræða en ekki þekjufrumukrabbamein og féll það utan þessarar rannsóknar. Alls greindust því 805 einstaklingar með skjaldkirtilskrabbamein í lifanda lífi á tímabilinu og eru almennir útreikningar á nýgengi í þessari rannsókn unnir út frá þessum fjölda.

Af þessum 805 tilfellum voru níu sjúklingar (rúmlega 1%) eingöngu greindir klínískt og vefjagerð æxlis því með öllu óviss. Sjö tilfelli voru aðeins greind með finnárástungu á meininu (tæplega 1%). Þrjú þessara meina voru talin totumyndandi krabbamein í frumugreiningu, en þeir einstaklingar létust ekki úr skjaldkirtilskrabbameini. Hin fjögur tilfelli voru greind með illa þroskuð krabbamein, sennilega af villivaxtarkrabbameinsgerð. Þeir einstaklingar létust allir fljótlega eftir greiningu úr skjaldkirtilskrabbameini. Klínískt greind skjaldkirtilskrabbamein og mein greind eingöngu með frumumeinafræðirannsókn reyndust í heild aðeins um 2% greindra skjaldkirtilskrabbameina á landinu á þeirri hálfu öld sem hér er til rannsóknar. Vefjameinafræðileg greining var því gerð á um 98% greindra tilfella. Við endurskoðun vefjasýna voru æxlin flokkuð í viðurkenndar meinafræðigerðir. Það eru fjórar megingerðir sem mynda yfirgnæfandi hluta allra illkynja meinsemda í skjaldkirtli og þær nefnast totumyndandi krabbamein, skjaldbúskrabbamein, villivaxtarkrabbamein og merggerðarkrabbamein.⁹

Eftir endurskoðun vefjagreininga reyndust tvö mein flöguþekjukrabbamein, sem er afar sjaldgæf og tiltölulega nýlega viðurkennd gerð skjaldkirtilskrabbameina. Öll önnur mein var unnt að flokka í þær fjórar megingerðir sem best eru þekktar og hafa verið allvel skilgreindar, samanber hér að ofan. Að frátöldum almennum nýgengisútreikningum var ákveðið að binda aðra úrvinnslu á niðurstöðum rannsóknarinnar við þessar megingerðir sem staðfest voru með vefjagreiningu, eða alls 787 tilfelli (sjá töflu I).

Rannsóknarhópurinn var skoðaður með tililiti til kyns, aldurs við greiningu, greiningarárs, vefjagerðar og TNM-stigunar (TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eitlar, M, metastases = meinvörp). Stuðst var við sjöttu útgáfu AJCC frá 2002 við TNM-flokkun æxlanna.¹⁰ T0 vísar til þess að frumæxlið í skjaldkirtlinum hafi ekki fundist. T1-æxli eru minni eða ekki stærri en 2 cm. T1-æxlum er ennfremur skipt í tvennt, annars vegar æxli sem eru 1 cm og minni (T1a) og hins vegar æxli sem

Tafla III. Breytingar á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004 og hlutfallslegum fjölda eftir vefjagerð.

	1955-1964		1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004	
	Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)		Nýgengi * og hlutfall (%)	
Vefjagerð	Karlar (n=10)	Konur (n=52)	Karlar (n=34)	Konur (n=119)	Karlar (n=52)	Konur (n=118)	Karlar (n=52)	Konur (n=124)	Karlar (n=67)	Konur (n=159)
Totumyndandi krabbamein	0,8 (60)	3,9 (65)	2,6 (76)	9,5 (81)	3,5 (79)	8,4 (82)	2,5 (68)	6,9 (82)	3,0 (78)	8,9 (90)
Skjaldbúskrabbamein	0,3 (20)	1,0 (17)	0,4 (12)	1,4 (12)	1,0 (21)	1,0 (10)	0,8 (22)	1,0 (11)	0,3 (9)	0,7 (7)
Merggerðarkrabbamein	0 (0)	0,4 (6)	0,1 (3)	0 (0)	0 (0)	0,1 (2)	0,1 (4)	0,2 (2)	0,3 (4)	0,1 (1)
Villivaxtarkrabbamein	0,2 (20)	0,6 (12)	0,3 (9)	0,5 (7)	0 (0)	0,5 (6)	0,2 (6)	0,3 (5)	0,2 (9)	0,2 (2)
Alls	1,3 (100)	5,9 (100)	3,4 (100)	11,5 (100)	4,6 (100)	10,0 (100)	3,6 (100)	8,4 (100)	3,8 (100)	9,9 (100)

* Árlegt aldursstaðlað nýgengi af 100.000 miðað við alþjóðlegan aldursstaðal.

eru stærri en 1 cm, en ekki stærri en 2 cm (T1b). T2-æxli er stærra en 2 cm en ekki stærra en 4 cm. T3-æxli er stærra en 4 cm en ekki vaxið út í aðliggjandi vefi. Ef vöxtur er út fyrir skjaldkirtilinn er um T4-æxli að ræða, óháð stærð. N1 táknar meinvörp í eitlum og M1 táknar að fjarmeinvörp séu til staðar. Á fyrstu áratugum rannsóknarinnar gat verið erfitt að meta nákvæmlega stærð æxlanna, en á þeim tíma var stærðin gjarnan borin saman við fuglsegg í sjúkraskrá og meinafræðisvörum, til dæmis kríuegg, dúfuegg eða gæsaregg. Einnig komu fyrir orðin gómstór, krónustór eða sveskja og vínber. Þetta ber að hafa í huga þegar skoðaðar eru breytingar á stærð æxlanna á rannsóknartímabilinu. Við ákvörðun stærðar æxlis og T-stigs í rannsóknarniðurstöðum, var ákveðið að áætla stærð í sentimetrum miðað við eðlilegt viðmið uppgefinnar eggstærðar eða annars stærðarviðmiðs.

Horfur sjúklinga voru reiknaðar með tilliti til ofangreindra þátta. Hluti þessa sjúklingahóps hefur verið kynntur áður^{6,8} en í þessari rannsókn er gerð grein fyrir niðurstöðum á 50 ára rannsóknartímabili.

Útreikningar á nýgengi voru gerðir í excel og staðlað með alþjóðlegum aldursstaðli (world).

Til að meta áhrif greiningarárs, greiningaraldurs, kyns, TNM-stigunar og vefjagerðar á líkur þess að deyja úr skjaldkirtilskrabbameini var beitt aðferð Cox (*maximum-likelihood, proportional hazard model*) og reiknað hættuhlutfall (Hazard Ratio, HR) og 95% öryggisbil. Gerð var bæði einbreytu- og fjölbreytugreining. Talningar, Kaplan-Meier lifunarrit og útreikningar hættuhlutfalls voru unnin í tölvuforritinu Stata/IC 10.0 for Windows.

Leyfi fyrir rannsókninni hafa fengist frá Persónuvernd (tilvísunarnúmer: PV/2006090518) og Vísindasiðanefnd (tilvísananúmer: VSN00/002/SI/ og VSNb2006010014/03-12).

Niðurstöður

Af þeim 805 einstaklingum sem greindust með skjaldkirtilskrabbamein á Íslandi á þeirri hálfri öld sem til skoðunar var í þessari rannsókn voru 217 í körlum og 588 í konum. Meðalaldur karla við greiningu var 58 ár og meðalaldur kvenna 51 ár. Á mynd 1 sést línurit yfir breytingar á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins hjá báðum kynjum á þessu 50 ára tímabili eftir endurmat vefjagreininga. Nýgengi þessara meina á Íslandi var að meðaltali 3,4 af 100.000 hjá körlum og 9,3 af 100.000 hjá konum og var því tæplega þrefalt hærra hjá konum en körlum á rannsóknartímabilinu. Nýgengið var nokkuð sveiflukennt milli tímabila og var marktækur munur bæði hjá körlum og konum milli tímabilsins 1955-64 og við seinni 40 ár rannsóknartímans (p -gildi $<0,05$ fyrir bæði kyn).

Frekari vinnsla var bundin við þau 98% einstaklinga sem greindust með einhverja af fjórum skilgreindum meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina í vefjafræðilegri rannsókn á æxli. Rannsóknarhópurinn var því alls 787 einstaklingar, 572 konur og 215 karlar.

Í töflu II sést heildarföldi, hundraðshlutfall, kynskipting og meðalaldur sjúklinga í öllum meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi tímabilið 1955-2004. Totumyndandi krabbamein var langalgengasta vefjagerð greindra skjaldkirtilskrabbameina hér á landi, eða um 80% allra æxlanna.

Tafla III sýnir nýgengi einstakra vefjagerða, skipt niður í fimm 10 ára tímabil. Þar kemur fram hlutfall hverrar vefjagerðar fyrir sig, skipt eftir kynjum. Í töflunni sést að nýgengi totumyndandi krabbameina var hæst bæði hjá körlum og konum öll tímabilin. Hæst var það hjá konum sem greindar voru á tímabilinu 1995-2004, eða alls um 90% meinanna. Nýgengi skjaldbúskrabbameina var næstalgengast öll tímabilin hjá báðum kynj-

Tafla IV. TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina á Íslandi 1955-2004.

TNM-flokkun	Fjöldi og hlutfall (%)		
	Karlar	Konur	Alls
T0	3 (1)	5 (1)	8 (1)
T1	44 (21)	222 (39)	266 (34)
T2	68 (32)	178 (31)	246 (31)
T3	22 (10)	42 (7)	64 (8)
T4	78 (36)	125 (22)	203 (26)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)
N0	123 (57)	431 (75)	554 (70)
N1	92 (43)	141 (25)	233 (30)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)
M0	199 (93)	542 (95)	741 (94)
M1	16 (7)	30 (5)	46 (6)
Alls	215 (100)	572 (100)	787 (100)

(TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eittar, M, metastases = meinvörp)

um. Vegna þess hve villivaxtarkrabbamein og merggerðarkrabbamein voru fátíð er talsverður breytileiki í nýgengi þessara meina milli tímabila.

Tafla IV sýnir TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina, skipt eftir kynjum og aðgreint eftir T-, N- og M- stigi æxlanna. Þar kemur fram að konur greindust oftast með lægra T-stig, N-stig og M-stig heldur en karlar. Í töflu V sjást breytingar á T-stigi æxla skipt eftir fimm 10 ára tímabilum. Þar sést að fyrsta 10 ára tímabilið sker sig úr hvað varðar stærð æxla við greiningu. Hlutfall stærri æxla (T3+T4) og minni æxla (T1+T2) hefur ekki breyst marktækt á tímabilinu, hvorki hjá körlum né konum (karlar $p=0,53$ og konur $p=0,96$).

Fimm ára sjúkdómssértæk lifun sjúklinga yfir allt tímabilið í heild var 88% og jókst frá fyrri helmingi rannsóknartímans (1955-1979) til síðari helmingis (1980-2004) úr 81% upp í 92% (p -gildi $<0,001$). Samsvarandi 10 ára sjúkdómssértæk lifun milli samsvarandi tímabila jókst úr 77% upp í 89% ($p<0,001$). Á myndum 2 og 3 eru sýnd Kaplan-Meier lifunarlínurit þar sem fram kemur sjúkdómssértæk lifun. Á mynd 2 eru sýnd lifunarlínurit þeirra sem greindir voru með mismunandi meginvefjagerðir skjaldkirtilskrabbameina. Lifun þeirra sem greinast með totumyndandi krabbamein og skjaldbúskrabbamein var svipuð ($p=0,98$) og var 15 ára lifun sjúklinga með báðar þessar tegundir sú sama, eða 85%. Fimm ára lifun sýnir þó að 94% sjúklinga með totumyndandi æxli voru á lífi eftir 5 ár en 90% þeirra sem greindust með skjaldbúskrabbamein. Nánast allir þeir sem greindust með villivaxtarkrabbamein dóu innan árs frá greiningu.

Lifunarlínurit sem skiptir meinum upp eftir mismunandi TNM-stigi er sýnt á mynd 3.

Sjúklingar með mein á stigi I höfðu langbestar horfur, en sjúklingar með mein á stigi IV verstar horfur.

Í Cox-einbreytugreiningu kom fram að greiningarár, greiningaraldur, kyn, TNM-stig og vefjagerð æxlanna voru allt mjög marktækir þættir hvað varðar horfur ($p<0,05$). Í Cox-fjölbreytugreiningu sem sýnd er í töflu VI kom fram að greiningarár, greiningaraldur, TNM-stig æxla og vefjagerð æxla voru allt sjálfstætt marktækir þættir hvað varðar lifunarhorfur sjúklinga. Kyn sjúklinga reyndist ekki sjálfstætt marktækur áhrifaþáttur á horfur í fjölbreytugreiningu.

Umræður

Rannsókn okkar sýnir að nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi jókst mjög hratt fyrsta hluta tímabilsins. Einkum var nýgengið hátt á árabílinu 1965-80 en hefur haldist nokkuð stöðugt síðan. Í samanburði við aðrar þjóðir var tíðni þessa sjúkdóms hér á landi með því hæsta sem gerðist í heiminum á tímabilinu 1965-80 og tvisvar til þrisvar sinnum hærrí en í löndunum í kringum okkur.^{11,13} Á þessu hefur orðið breyting hin síðari ár. Í mörgum nágrannalöndum Íslands hefur orðið mikil aukning á nýgengi skjaldkirtilskrabbameins, aðallega á síðustu einum til tveimur áratugum síðustu aldar.^{2,3,12-15} Þessi aukning er rakin til fjölgunar á litlum totumyndandi krabbameinum sem eru minna en tveir sentímetrar í þvermál. Deilt hefur verið um hvort hér sé um raunverulega aukningu á þessum sjúkdómi að ræða eða hvort þessi breyting sé tilkomin vegna bættra greiningaraðferða eins og ómskoðana og sneiðmynda af skjaldkirtli sem síðan leiða til fínálarástungna úr grunsamlegum hnútum.¹² Þessi breyting á nýgengi sjúkdómsins í öðrum löndum hefur leitt til þess að nýgengi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi er nú mjög sambærilegt við það sem kynnt er í mörgum öðrum vestrænum löndum.

Við yfirferð vefjasýna skjaldkirtilsæxla á þessari hálfu öld sem rannsóknin tók til varð breyting á flokkun æxlanna og talsverður fjöldi æxla (alls 47 tilfelli) sem áður höfðu talist til krabbameina í skjaldkirtli voru endurflokkuð sem góðkynja mein. Þar sem svo mikil breyting varð á fjölda æxla vekur það upp þá spurningu hvort skjaldkirtilsmein hafa ef til vill verið ofmetin á Íslandi, með of miklum fjölda greindra krabbameina í samanburði við nágrannaþjóðir, og að það gæti skýrt hið óvanalega háa nýgengi slíkra æxla hér á landi fyrr á árum. Þessu hafna höfundar þar sem ekkert bendir til að greiningaraðferðir skjaldkirtilskrabbameina hér á landi hafi verið

Tafla V. Breytingar á T-stigi skjaldkirtilskrabbameins á Íslandi 1955-2004, skipt í fimm tíu ára tímabil.

T-stig	1955-1964		1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004	
	Karlar n (%)	Konur n (%)	Karlar n (%)	Konur n (%)	Karlar n (%)	Konur n (%)	Karlar n (%)	Konur n (%)	Karlar n (%)	Konur n (%)
T1a	0 (0)	2 (4)	2 (5)	23 (19)	4 (8)	29 (25)	2 (4)	37 (30)	11 (16)	45 (28)
T1b	0 (0)	2 (4)	4 (12)	12 (10)	8 (15)	20 (17)	6 (11)	22 (18)	10 (15)	35 (22)
T2	2 (20)	16 (31)	14 (41)	53 (45)	21 (40)	37 (31)	17 (33)	33 (26)	14 (21)	38 (24)
T3	1 (10)	9 (17)	8 (24)	8 (7)	3 (6)	11 (9)	4 (8)	6 (5)	6 (9)	8 (5)
T4	7 (70)	23 (44)	6 (18)	23 (19)	16 (31)	21 (18)	23 (44)	26 (21)	26 (39)	33 (21)
samtals	10 (100)	52 (100)	34 (100)	119 (100)	52 (100)	118 (100)	52 (100)	124 (100)	67 (100)	159 (100)

frábrugðnar því sem gerðist í öðrum löndum á þeim tíma. Þessu til stuðnings er vísað í sænska rannsókn sem er nokkuð lík okkar rannsókn varðandi endurskoðun vefjasýna afturvirk og kemur þar fram sambærileg breyting greininga í ljósi viðurkenndra skilgreininga síðari tíma.³

Hlutfall karla og kvenna hefur haldist svipað á rannsóknartímabilinu og meinin eru um tvisvar til þrisvar sinnum algengari hjá konum. Meðalaldur kvenna er heldur lægri en meðalaldur karla. Bæði þessi atriði eru sambærileg við það sem aðrir hafa fundið.^{12,13}

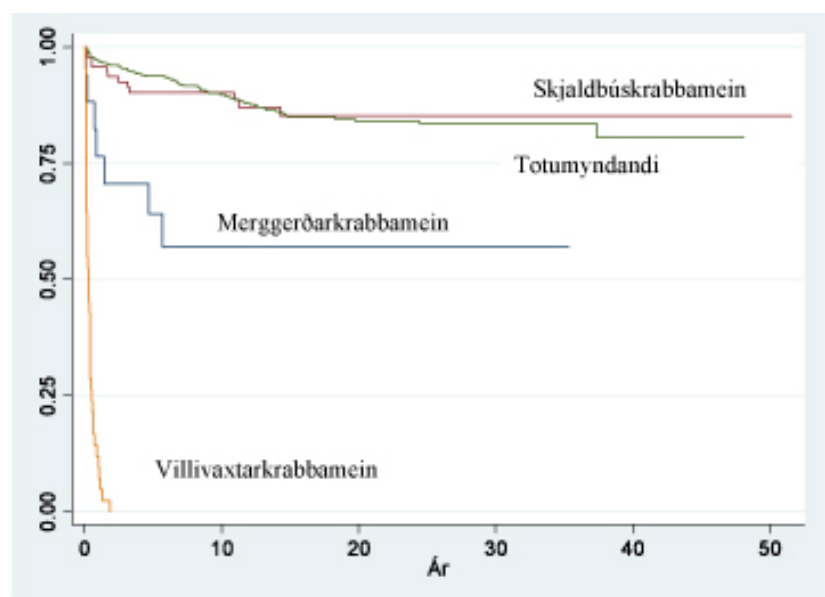
Einn meginstyrkleiki þessarar rannsóknar er að öll sýni frá vefjafræðilega greindum skjaldkirtilskrabbameinum voru endurmetin með tilliti til greiningar og æxlin flokkuð í viðurkenndar meingerðir. Endurmat vefjasýna leiddi til verulegra breytinga á mati á þeim skjaldkirtilskrabbameinum sem greind höfðu verið hérlendis, einkum á fyrri hluta rannsóknartímabilsins. Þetta á við allmörg mein sem við endurskoðun sýna töldust totumyndandi krabbamein en höfðu áður gjarnan verið talin skjaldbúskrabbamein eða blönduð æxli. Einnig voru ýmis mein sem talin höfðu verið totumyndandi krabbamein aðeins talin vera hrönnunarbreytingar í hnútóttum ofvexti kirtils við endurskoðun.

Totumyndandi krabbamein eru yfirgnæfandi meirihluti æxlanna, eða alls um 80% (tafla I og tafla II). Þetta hlutfall hefur haldist nokkuð svipað á öllu tímabilinu og jafnvel hækkað aðeins síðara hluta þess þó það sé ekki marktækt. Ámóta hátt hlutfall totumyndandi æxla finnst einnig í flestum rannsóknum á skjaldkirtilskrabbameinum á Vesturlöndum.^{12, 13} Merggerðarkrabbamein eru sjaldgæfari á Íslandi en kynnt er í öðrum löndum.¹⁶ Villivaxtarkrabbamein voru í heild um 5%, sem er hærra hlutfall en aðrar rannsóknir sýna.^{14,17} Hins vegar er athyglisvert að villivaxtarkrabbameinum virðist heldur fara fækkandi sem hlutfall allra meina, þó þetta sé ekki marktækt. Talið er að einhver hluti totumyndandi æxla og einnig skjald-

búsgerðar æxla umbreytist í villivaxtarkrabbamein.

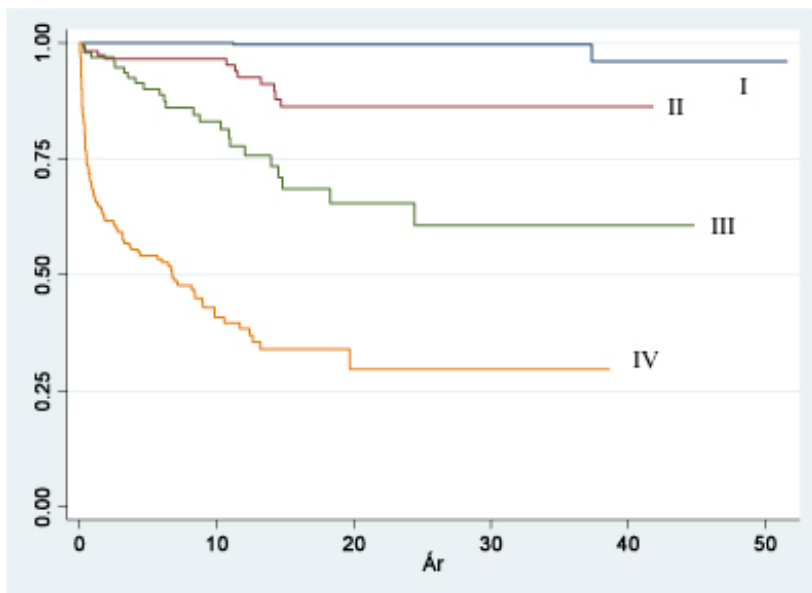
Athyglisvert er að skoða hlutfall skjaldkirtilskrabbameina innan hvers T-flokks æxla og breytingu hlutfalls þeirra á rannsóknartímanum, samanber töflu IV. Stærð og umfang skjaldkirtilskrabbameina hefur ekki tekið marktækum breytingum á rannsóknartímanum, einkum eru afar litlar breytingar eftir 1965.

Hið háa nýgengi sjúkdómsins sem fram kom fljótt hér á landi, en hefur síðan verið að koma fram hjá öðrum vestrænum þjóðum, getur verið vísbending um að árvekni fyrir sjúkdómnum hafi verið meiri hér á landi á rannsóknartímabilinu en annars staðar. Það gæti hafa leitt til þess að

Mynd 2. Lifunarrit eftir meginvefjagerðum skjaldkirtilskrabbameina.

Fjöldi í áhættu	í upphafi	eftir 5 ár	eftir 10 ár	eftir 15 ár
Totumyndandi krabbamein	631	511	372	257
Skjaldbúskrabbamein	96	80	64	45
Merggerðarkrabbamein	17	11	8	4
Villivaxtarkrabbamein	42	0	0	0

Mynd 3. Lifunarrít eftir TNM-flokkun.



Fjöldi í áhættu	í upphafi	eftir 5 ár	eftir 10 ár	eftir 15 ár	eftir 20 ár
TNM I	382	346	275	212	166
TNM II	117	102	80	51	40
TNM III	97	75	52	26	21
TNM IV	190	80	40	18	8

lítill æxli greindust hérlandis, meðan þau upp-götvuðust síður hjá þeim þjóðum sem höfðu lægra nýgengi á sama tíma. Höfundum er ekki kunnugt um að aðrar greiningaraðferðir hafi verið notaðar hér á landi en í nágrannalöndunum.

Há tíðni totumyndandi skjaldkirtilskrabbameina hefur verið tengd við mikla joðneyslu.¹⁸

Joðneysla Íslendinga var talin mikil á síðustu öld og sýnt hefur verið fram á hlutfallslega hátt joðmagn í fæðu Íslendinga.¹⁹ Það er hugsanlegt að há tíðni skjaldkirtilskrabbameina í kringum 1970 tengist mikilli fiskneyslu, en vitað er að fiskur inniheldur mikið joð. Neyslumynstur Íslendinga hefur breyst á síðustu áratugum og joðneysla minnkað, en slíkt gæti hafa haft áhrif á nýgengi sjúkdómsins hér á landi.¹⁹

Á mynd 2 kemur fram að sjúklingur með totumyndandi æxli og skjaldbúskrabbamein hafa

svipaðar og í heild mjög góðar lífshorfur. Þeir sem greindust með villivaxtarkrabbamein deyja flestir innan árs frá greiningu meinsins. Þetta samsvarar mjög vel niðurstöðum erlendra rannsókna.^{5,20}

Niðurstöður einbreytugreiningar sýna að TNM-stigun, vefjagerð æxlanna, aldur sjúklinga við greiningu, kyn og greiningarár æxlis reyndust hvert fyrir sig hafa marktæk áhrif á horfur sjúklinga. Þeir sem eru yngri við greiningu hafa betri horfur en þeir sem eldri eru. Áður hefur verið sýnt fram á þetta á afgerandi hátt, sem leitt hefur til þess að aldur hefur verið tekinn inn í TNM-stigun skjaldkirtilskrabbameina og er þetta eina krabbameinið þar sem slíkt er gert.

Konur hafa almennt betri horfur en karlar í rannsókninni, en hins vegar er kyn ekki sjálfstætt marktækur þáttur þegar beitt er fjölbreytugreiningu Cox (tafla V). Almennt betri horfur kvenna með sjúkdóminn voru því ekki raunverulega betri þegar búið var að leiðrétta fyrir öðrum áhrifaþáttum eins og TNM-stigi, vefjagerð, aldri við greiningu og greiningarári æxlis.

Þessar niðurstöður gefa til kynna að þeir sem hafa greinst með skjaldkirtilskrabbamein á síðustu árum hafi betri horfur en þeir sem greindust með slík mein fyrir áratugum síðan. Nærtæk skýring á því að horfur sjúklinga með skjaldkirtilskrabbamein séu að batna á þeirri hálfu öld sem rannsóknin tekur til, er að meðferð sjúkdómsins sé að skila bættum árangri. Unnt er að leiða líkur að þessu þar sem rannsóknin sýnir fram á að ekki er verið að greina marktækt minni æxli á síðari árum rannsóknartímans og ekki er heldur verið að greina marktækt herra hlutfall æxlisgerða sem hafa afgerandi betri horfur en aðrar. Allir þeir þættir sem vitað er að hafi áhrif á horfur sjúklinga voru teknir inn í fjölbreytugreiningu. Eftir stendur greiningarár sem sjálfstæður áhrifaþáttur um horfur, samanber töflu V. Það verður því að telja rök fyrir að álykta að meðferð skili bættum árangri á síðara hluta rannsóknartímans. Þær meginbreytingar sem höfundum er kunnugt um varðandi meðferð skjaldkirtilskrabbameina á rannsóknartímanum eru tilkoma geislajoðmeðferðar upp úr 1970, en einnig hafa skurðaðgerðir breyst og síðari hluta rannsóknartímans varð algengara að nema á brott allan skjaldkirtilinn í stað þess að fjarlægja hluta hans eða einungis nema brott æxlisnútt, sem gjarnan var gert hér áður fyrr.

Tafla VI. Niðurstöður Cox-fjölbreytugreiningar (multivariate analysis)

	Hættuhlutfall	95% öryggisbil	P-gildi
Greiningarár	0,96	0,94-0,97	<0,001
Greiningaraldur	1,04	1,03-1,06	<0,001
Kyn	1,09	0,76-1,58	0,636
Meginvefjagerðir*	2,54	2,14-3,02	<0,001
TNM-stigun	3,64	2,82-4,69	<0,001

*Totumyndandi krabbamein, skjaldbúskrabbamein, merggerðarkrabbamein, villivaxtarkrabbamein
TNM: T, tumor = æxli, N, nodes = eitlar, M, metastases = meinvörp

Heimildir

1. Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi - Upplýsingar úr Krabbameinskrá fyrir tímabilið 1957-2007. [ritstjórnar]. Krabbameinsfélagið; Reykjavík 30. apríl 2008.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.6. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society 2010 (www.ancre.nu).
3. Lundgren CI, Hall P, Ekblom A, Frisell J, Zedenius J, Dickman PW. Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer* 2003; 106: 569-73.
4. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 82-91.
5. Colonna M, Grande E, Jonasson JG, Eurocare Working G. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCare-3 study). *Eur J Cancer* 2006; 42: 2598-608.
6. Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Nuclear DNA analysis and prognosis in carcinoma of the thyroid gland. A nationwide study in Iceland on carcinomas diagnosed 1955-1990. *Virchows Arch* 1994; 425: 349-55.
7. Hrafnkelsson J, Jonasson JG, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Tulinius H. Thyroid cancer in Iceland 1955-1984. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 118: 566-72.
8. Jonasson JG, Hrafnkelsson J, Björnsson J. Tumours in Iceland. 11. Malignant tumours of the thyroid gland. A histological classification and epidemiological considerations. *APMIS* 1989; 97: 625-30.
9. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. World Health Organization Classification of tumours. In: C Eng, editor. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. IARC Press, Lyon 2004.
10. Thyroid. In: Greene FL, editor. *AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual / American Joint Committee on Cancer*. 6th. Springer, New York 2002: 77-9.
11. Cancer incidence in five continents. Volume IV. IARC Sci Publ 1982: 1-807.
12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295: 2164-7.
13. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71: 95-101.
14. Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 784-91.
15. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001; 85: 1335-9.
16. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1193-204.
17. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, et al. Thyroid cancer: Is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 71-9.
18. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
19. Sigurðsson G, Franzson L. Joðútskilnaður í þvagi íslenskra karla og kvenna. *Læknablaðið* 1988; 74: 179-81.
20. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.

Thyroid cancer in Iceland in the period 1955-2004. A clinico-pathological and epidemiological study

Introduction: Thyroid cancer has been unusually common in Iceland. Histological classification and TNM-staging has altered somewhat in the last decades. The aim of this study was to investigate the epidemiology of thyroid cancer in Iceland over half a century and identify factors affecting survival.

Material and methods: Information on all thyroid cancers diagnosed in Iceland from 1955 to 2004 was obtained from the Icelandic Cancer Registry. Tumours diagnosed post-mortem were excluded. The date of diagnosis, sex and age at diagnosis was registered. All histopathology material was re-evaluated to reclassify tumours and TNM-stage was determined. The effect of registered parameters on prognosis was determined both in uni- and multivariate analysis.

Results: Out of 805 thyroid cancer cases in the study 588 were in women. The mean age was 51 years in women

and 58 years in men. The oscillation of incidence was marked in the study period although it did not increase in the last decades of the study. The overall proportion of papillary carcinoma was around 80% and the proportion of T0-T2 tumours was 66%. Neither number has changed significantly in the last 40 years of the study. The overall disease specific 5 year survival was 88% and increased significantly in the study period. In a multivariate analysis patient's age, year of diagnosis, tumour type and TNM-stage were independent significant prognostic variables. **Conclusion:** Thyroid cancer incidence in Iceland is no longer different to that in many neighbouring countries. Sex was not an independent prognostic parameter. The year of diagnosis was an independent prognostic factor which might indicate a more efficient treatment in later years.

Jonasson JG, Hrafnkelsson J, Olafsdóttir E.

Thyroid cancer in Iceland in the period 1955-2004. A clinico-pathological and epidemiological study. - *Icel Med J* 2011; 97: 83-9.

Key words: thyroid cancer, histological classification, TNM-staging, incidence, epidemiology.

Correspondence: Jón Gunnlaugur Jónasson, jongj@landspitali.is