



# Skimun á forstigi ristilkrabbameina

Jón Erlingur Stefánsson<sup>1</sup>

Leiðbeinandi: Ásgeir Böðvarsson<sup>2</sup>

Meðleiðbeinandi: Sigrún Helga Lund<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Heilbrigðisstofnun Norðurlands, <sup>3</sup>Íslensk Erfðagreining

**Ritgerð til B.S. gráðu**

**Háskóli Íslands**

**Læknadeild**

**Heilbrigðisvísindasvið**

Mái 2019



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**

Ritgerð þessi er til BS gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

©Jón Erlingur Stefánsson, 2019

Prentun: Háskólaprent

# Ágrip

## Skimun á forstigi Ristilkrabbameina

Jón Erlingur Stefánsson<sup>1</sup>

Ásgeir Böðvarsson<sup>2</sup>, Sigrún Helga Lund<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Heilbrigðisstofnun Norðurlands, <sup>3</sup>Íslensk Erfðagreining

**Inngangur:** Krabbamein í ristli og endaparmi er heilbrigðisvá sem Íslendingar kannast við jafnt og aðrar vesturlandþjóðir. Krabbameinið er annað algengasta hjá körlum á Íslandi og það þriðja algengasta hjá konum.

Almennt er talið að ristilkrabbamein eigi sér forstig, svokölluð kirtilæxli (adenoma), sem myndist töluvert áður en meinið sjálft lætur á sér kræla. Þau eru í eðli sínu góðkynja æxli en hafa möguleika á að verða illkynja. Þessi forstig má greina og fjarlægja með ristilspeglun.

**Efniviður og aðferðir:** Árið 2012 fór af stað skimun fyrir forstigum ristilkrabbameina á Húsavík sem náði til Þingeyjarsýslna, árið 2015 bættist Skagafjörður í hópinn. Þar er öllum einstaklingum búsettum á svæðinu sem eru 55 ára á því almanaksári boðið að koma í ristilspeglun sér að kostnaðarlausu þökk sé góðgerðafélagunum Lions á Húsavík og Kiwanis á Sauðárkróki ásamt Heilbrigðisstofnun Norðurlands. Rannsóknin náði til allra þeirra einstaklinga sem þegið hafa ristilspeglun í nafni þessarar allsherjarskimunar á árunum 2012 – 2018. Samtals 479 einstaklingar.

Markmið rannsóknarinnar er að kanna hver sé tíðni góðkynja og illkynja æxla í ristli við 55 ára aldur. Könnuð voru tengsl reykinga og ættarsögu um ristilkrabbamein við sepamyndun. Athugaðar voru breytingar á staðsetningarmynstri sepa og könnuð tíðni ristilpokamyndunar. Einnig voru gæði sjálfrar rannsóknarinnar metin þar sem skoðaðir voru þættir eins og fals jákvæðni og fals neikvæðni þegar sérfræðingur metur áhættugerð sepa við ristilspeglun og jafnframt athugað hvort að það tengist ákveðnum útlitsgerðum sepanna eða staðsetningu.

**Niðurstöður:** 0,84% fólks var með illkynja æxli og tíðni góðkynja kirtilæxla var 19,6%. Tíðni allra sepa er marktækt lægri hjá konum en körlum. Fólk sem hefur ættarsögu um ristilkrabbamein er líklegra til að hafa að hafa góðkynja kirtilæxli. Fólk sem hefur reykt er líklegra til að hafa hýperplastískan sepa en ekki kirtilæxli.

**Ályktanir:** Tíðni góðkynja kirtilæxla virðist svipuð og þekkt í rannsóknum erlendis. Við teljum niðurstöður okkar styðja við núgildandi kenningar um að karlmenn séu útsettari fyrir því að hafa góðkynja kirtilæxli. Einnig beina þær athygli að mikilvægi erfða í meinmyndun góðkynja kirtilæxla

## Þakkir

Til að byrja með vil ég þakka Ásgeiri Böðvarssyni leiðbeinanda mínum fyrir hjálpina við að koma þessu verkefni á köppinn. Án þolinmæði og símtala sem vörðu stundum klukkustundum saman hefði verið illvinnanlegt. Þar að auki vil ég þakka Sigrúnu Helgu Lund meðleiðbeinanda mínum fyrir hjálpina við úrvinnslu og samsetningu gagna. Þar munaði um reynslu hennar við rannsóknir og markviss vinnubrögð.

Næst ber að þakka góðgerðarfélagum sem styrkja skimmunina sem þetta verkefni byggir á. Þau eru Kiwanisklubburinn Drangey á Sauðárkróki og Lionsklubburinn á Húsavík.

Heilbrigðisstofnun Norðurlands á líka þakkir skilið fyrir styrk sinn til að gera verkefnið að veruleika en þeir gefa vinnu starfsmanna við skimmunina og hýstu mig á meðan gagnaöflun fór fram.

Starfsmenn Heilbrigðisstofnunar Norðurlands eiga líka skilið þakkir en þar fara fremstar meðal jafningja Ingunn Líney Indriðadóttir, Steinunn Fjóla Ólafsdóttir og Steinunn Svava Fjólmundsdóttir.

Stefán Steinsson á skilið kærar þakkir fyrir prófarkarlestur og samverustundir á nýliðnu rannsóknartímabili.

Að endingu vil ég þakka samnemendum mínum á þriðja ári í læknisfræði fyrir auðsýndan samhug og samstöðu á meðan rannsóknartímabili stóð.

# Efnisyfirlit

Myndaskrá .....	1
Töfluskrá .....	1
Listi yfir skammstafanir .....	2
1 Inngangur.....	3
1.1 Almennt um ristilkrabbamein .....	3
1.2 Skilgreining á ristli.....	3
1.3 Separ .....	4
1.4 Meingerð .....	5
1.5 Ristilpokamyndun .....	5
1.6 Skimanir fyrir ristilkrabbameini.....	6
1.6.1 gFOBT – Guaiac based fecal occult blood test .....	7
1.6.2 FIT – Fecal immunochemical test.....	7
1.6.3 Mt-sDNA – multi target stool DNA test .....	7
1.6.4 Epi-procolon.....	7
1.6.5 Sneiðmyndataka á ristli .....	7
1.6.6 Bugaristilspeglun.....	8
1.6.7 Ristilspeglun .....	8
1.6.8 Áhættur við ristilspeglun .....	9
2 Markmið .....	10
3 Efni og aðferðir .....	11
3.1 Ristilskimun á Húsavík og Sauðárkróki .....	11
3.2 Undirbúningur – úthreinsun ristils .....	11
3.3 Rannsókn.....	12
3.4 Speglnarlýsing og gagnaskráning .....	12
3.5 Gagnaöflun .....	13
3.6 Tölfræðiúrvinnsla .....	13
3.7 Leyfi .....	13
4 Niðurstöður .....	14
4.1 Tíðnimælingar.....	14
4.2 Áhættupættir .....	15
4.3 Næmi og sértækni .....	18

4.4	Sepalýsingar .....	19
4.5	Gæðapættir rannsóknar .....	22
5	Umræða.....	24
5.1	Tíðnigreiningar.....	24
5.2	Mætingarhlutföll .....	24
5.3	Áhættupættir .....	25
5.3.1	Kyn.....	25
5.3.2	Reykingar.....	26
5.3.3	Ættartengsl .....	26
5.4	Næmi og sértækni .....	26
5.5	Sepalýsingar .....	27
5.6	Gæðapættir rannsóknar .....	27
5.6.1	Fylgikvillar .....	27
5.6.2	Lyfjagjöf .....	27
6	Ályktanir .....	29
7	Heimildaskrá .....	30

## Myndaskrá

Mynd 1: Staðsetningar í ristli .....	3
Mynd 2 : Fjöldi sepa per einstakling .....	19
Mynd 3 : Meingerðir sepa .....	19
Mynd 4 : Stærðardreifing sepa .....	20
Mynd 5 : Staðsetningar sepa.....	20
Mynd 6 : Útlitsgerðir sepa.....	21

## Töfluskrá

Tafla 1 : Tíðni.....	14
Tafla 2 : Tíðni eftir árgöngum .....	14
Tafla 3 : Áhættuþættir sepamyndunar.....	15
Tafla 4 : Áhættuþættir sepa- og kirtilæxlismyndunar eftir kyni .....	16
Tafla 5 : Gagnlíkindahlutföll fyrir áhættuþætti um sepa- og kirtilæxlismynun. ....	17
Tafla 6 : Meingerðargreiningar læknis og meinafræðings.....	18
Tafla 7: Samanburður meingerðargreininga og staðsetningar í ristli. ....	18
Tafla 8 : Samanburður meingerðargreininga og útlitsgerða sepa.....	18
Tafla 9 : Staðsetningar sepa í ristli eftir árgöngum.....	21
Tafla 10 : Fylgikvillar.....	22
Tafla 11 : Lyfjagjöf í speglun eftir sársaukastigun.....	23

## Listi yfir skammstafanir

OR	Odds ratio
CI	Confidence interval
CT	Computed Tomography
gFOBT	Guaiac based fecal occult blood test
Mt-sDNA	Multi target stool DNA test



# 1 Inngangur

## 1.1 Almennt um ristilkrabbamein

Ristil- og endaparmskrabbamein sem í almennu máli er vísað til sem einungis ristilkrabbameins er eitt af algengustu krabbameinum heims og telur um 10% allra krabbameina í heiminum (1). Á Íslandi frá 2013 – 2017 voru ristilkrabbamein næst algengust allra krabbameina hjá körlum á eftir blöðruhálskirtli og það þriðja algengasta hjá konum á eftir brjóstum og lungum. 11,2% allra krabbameina í körlum er að finna í ristli og endaparmi og 10,6% hjá konum (2). 5 ára lifun kvenna frá 2003-2012 var 69,9% og karla var 68,8% en meðalfjöldi látinna á ári úr sjúkdómnum er 35 karlar og 32 konur (2-4).

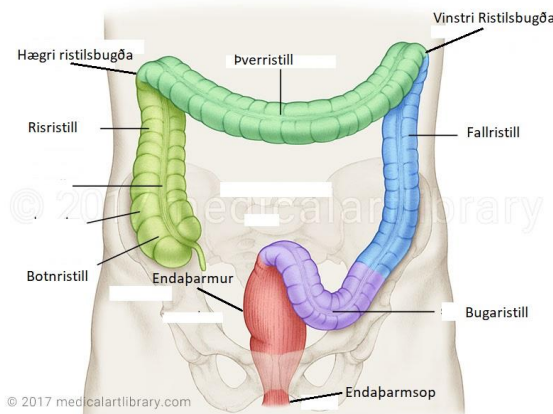
Ýmsir áhættuþættir hafa verið beintengdir við þetta krabbamein sem er almennt álitid vera lífstílstengdur sjúkdómur. Því til stuðnings nægir að skoða útbreiðslu sjúkdómsins á heimsvísu þar sem tíðni hans er lág í vanþróuðum löndum miðað við lönd sem hafa tileinkað sér vestræna lífnaðarhætti. Meðal áhættuaukandi þátta eru neysla á rauðu kjöti, alkóhólneysla, offita og jafnvel hefur ristilbakteríuflóran verið nefnd sem mögulegur orsakavaldur (1).

## 1.2 Skilgreining á ristli

Í rannsókninni notuðum við eftirtalið nafnakerfi til að lýsa mismunandi staðsetningum í ristli. Ég byrja að telja upp nöfnin á þeim stöðum sem liggja nærlægt (e. *proximal*) í meltingarveginum eða við lok smáþarmanna og enda fjærlægt (e. *distal*).

Nöfnin eru Botnristill (*l. caecum*), Risristill (*l. colon ascendens*), Hægri ristilsbugða (*l. flexura hepatica*), Þverristill (*l. colon transversum*), Vinstri ristilsbugða (*l. flexura lienalis*), Fallristill (*l. colon descendens*), Bugaristill (*l. colon sigmoideum*), Endaparmur (*l. rectum*), Endaparmsop (*l. canalis analis*).

Þegar talað er um hægri og vinstri ristil telst allt sem er fjærlægt (e. *distal*) við vinstri ristilsbugðu til vinstri ristils eða fallristill, bugaristill, endaparmur og endaparmsop. Þar á móti liggja þverristill, hægri ristilsbugða, risristill og botnristill í hægri ristli skv. skilgreiningu okkar.



Mynd 1: Staðsetningar í ristli

Þess má til gamans geta að í Íðorðasafni lækna gefnu út af orðanefnd læknafélaganna árið 1989 er að finna svarið við því hvað sé bugða og hvað er buga en almennur misskilningur ríkir hvort *colon sigmoideum* skuli kalla Bugaristill eða Bugðuristill. Íðorðasafnið orðar þetta skýrt og segir að eitthvað sem er s-laga skuli kallast buga og hlýtur því rétta nafnið að vera bugaristill.

Það fer því ekki fjarri að nefna að við íslenskun fræðiheita er stuðst við þetta sama íðorðasafn.

### 1.3 Separ

Almennt er talið að ristilkrabbamein eigi sér forstíga sem eru góðkynja kirtilæxli í ristli og eru kölluð *adenoma*. Þessi mein vaxa inni holrými ristils og mynda sepa. Þessi góðkynja kirtilæxli hafa þó möguleika á að breytast í krabbamein en það er talað um að 95% ristilkrabbameina myndist út frá góðkynja kirtilæxli og að um 5% allra kirtilæxla séu líkleg til að verða að ristilkrabbameini (5).

Þessi kirtilæxli mynda sepa sem vaxa inni holrými ristils í nokkrum mismunandi formum.

Þeir geta verið flatir (*e. sessile*) þar sem hæð þeirra skagar ekki mikið út fyrir ristilvegginn og þeir hafa á sér flatt form. Þeir geta verið á stilk (*e. pedunculated*) þar sem sepinn er breiðari yst en mjókkar svo og myndar tengingu við ristilvegginn í gegnum stilk. Svo geta þeir verið kúlulaga (*e. semi-pedunculated*) þar sem sepinn skagar eins og kúla inni holrýmið en enginn stilkur sjáanlegur (6).

Góðkynja kirtilmeinum (*l. adenoma*) er skipt upp í nokkrar gerðir sem fara eftir smásjárútliti þeirra. Þeim verður ekki betur lýst en með fræðilegum latnesku heitum þeirra (*l. adenoma*).

*Adenoma tubulare* einkennist af túbulaga kirtlum sem sjást við smásjárskoðun þeirra. Þau eru oft smærri í sniðum og eru gjarnan á stilk (5, 6).

*Adenoma villosum* eru aftur á móti oftast stærri og með flatara útlit. Þau eru alsett þráðlaga útbungunum sem kallast villi, þetta útlit svipar að vissu leiti til smásjárútlits í smápörmunum (5, 6).

*Adenoma Tubulovillosum* er blanda af áður nefndum gerðum þar sem má sjá bæði túbulaga kirtla og þráðlaga útbunganir (*l. villi*) (6).

Sagtenntir separ (*e. serrated polyps*) eru flokkur af sepum sem skiptist í þrennt. Hyperplastískir, adenoma serratum og flatir sagtenntir separ/adenoma (*e. sessile serrated polyp/adenoma*)(7).

Hyperplastískir separ eru algengastir sepa í ristli, þeir eru kallaðir ó-vefjaraukandi separ (*e. non-neoplastic polyps*) og eru almennt taldir hættulausir(8). Greining þeirra þykir ekki ástæða til að skima sjúkling oftast en þá sem hafa fullkomlega sepalaus ristil(9). Þessir separ hafa verið tengdir við hækkandi aldur og hægari frumuskiptingu yfirborðs frumna í ristlinum, líkt og sigg á húð (6). Þeir eru gjarnan litlir, <5mm, og 70% þeirra verður til í vinstri ristli. Útlit í ristilspeglun og smásjárútlit þeirra einkennist af beinum dældum (*e. crypts*) í yfirborðsfrumulag ristilveggjarins. Þessar dældir mynda hið sagtennta útlit sem einkennir þennan flokk sepa (7).

Flatir sagtenntir separ (*e. sessile serrated polyps*) eru flatir separ sem minna um margt á hyperplastíska sepa. Helmingur þeirra er á milli 5 og 10mm að stærð en 10-20 % þeirra eru stærri en 1 cm. Staðsetning þeirra er oftast í hægri ristli eða í 75% tilfella. Vefjafræðilega hafa þessir separ dældir (*e. crypts*) eins og hyperplastísku sepanir en þær eru útvíkkaðar og hafa óreglulegri vöxt. Lagt hefur

verið til að þessir separ séu að einhverju leyti komnir af ákveðinni gerð hyperplastískra sepa en rannsóknum ber ekki saman og ljóst að það krefst frekari rannsókna til að fullyrða nokkuð um slíkt (7).

Hefðbundin sagtennt kirtilæxli (*e. traditional serrated adenoma*) eru sjaldgæfust sagtenntra sepa. Þeir finnast oftast við bugaristil og endaparm en í öðrum hlutum ristilsins. Yfirleitt vaxa þessi æxli á stilk við ristilvegginn ólíkt hinum sagtenntu æxlum. Í smásjá einkennast þeir af þráðlaga þáttum, sýrusólgnu (*e. eosinophilic*) umfrymi ásamt afbökðuðum dældum (*e. ectopic crypts*). (7)

## 1.4 Meingerð

Chromosomal instability pathway (óstöðug litningaröð) er þegar niturbasaröð litninga í þeim frumum sem um ræðir brenglast. Viðbætur eða brottfall samsætna ásamt tilfærslum (*e. translocations*) á litningunum gerast. Þessi boðleið er einnig þekkt sem APC/beta catenin leið því í henni brenglast APC gen sem veldur því að beta catenin hleðst upp og þá fara frumurnar að skipta sér óhóflega. Virkur telómerasi, KRAS, TP53 og SMAD4 stökkbreytingar sjást allar í þessarri meingerð og tengjast lengra gengnu æxli og verri horfum. Þetta er talið vera meingerð um 85% sporadískra tilfella, þ.e. tilfella sem koma uppúr þurru (1, 6).

Microsatellite instability pathway (microsatellite óstöðugleiki) er þegar viðgerðargen frumnanna (MMR gen) brenglast. Vegna þessa verða til stuttar endurtekningar í erfðaefninu (*e. microsatellites*) sem eru hættulegar á vissum stöðum erfðaefnis. Af þessu leiðir gjarnan stökkbreyting í BRAF geni sem eykur líkur á krabbameinsvexti. Á móti sjást ekki KRAS eða TP53 stökkbreytingar í þessu tilviki. Þessi leið gerist í 15% sporadískra tilfella og henni fylgja betri horfur með rétttri meðferð (1, 6).

Þessar tvær leiðir eru tengdar við hefðbundna leið tubular eða villous kirtilæxla yfir í krabba-mein (1, 6).

CpG island methylator pathway (CpG eyju metýlering) er þriðja leiðin og hún líkist mjög microsatellite instability boðleiðinni. Hér er gjarnan BRAF og MMR stökkbreyting eins og í áðurnefndri gerð en einnig eru svæði með endurteknum Cýtósín og Gúanosín niturbösuum (CpG eyjar) ofmetýleruð og þar af leiðandi er þaggað niðri þeim (1, 6). Sjáanlegi munurinn er að þessi boðleið myndar sepa, oft stóra >1cm, sem líkjast mjög meinlausum hyperplastískum sepum. Þetta er almennt talin leið serratum gerða af kirtilæxlum yfir í krabbamein en þó hefur verið sýnt fram á að hefðbundið kirtilæxli af serratum gerð getur orðið að krabbameini án þess að mynda microsatellite instability og eru þá komin með KRAS stökkbreytingu (1, 6). Stökkbreytingar af völdum ofmetýleringarinnar geta leitt til þess að æxlið verði fyrr ífarandi en þekkist í klassíkri vegferð kirtilæxlis yfir í krabbamein (7).

## 1.5 Ristilpokamyndun

Ristilpokar (*e. diverticulosis*) eru algengasta afmyndunin sem verður á ristli. Þetta eru útbunganir (hernieringar) á lögum ristilsins þannig að það myndast poki sem hefur engan tilgang. Tíðni þeirra fer hækkandi með aldri og er um 5% við fertugt en 65% við 65 ára aldur (10). Önnur grein talaði um 50-66% í fólki 80 ára og eldra (11). Rauntíðni ristilpoka er erfitt að mæla því aðeins um 20% fólks með ristilpokamyndun fær einkenni frá þeim. Ristilpokamyndunin er greind með ristilspjglun, sneiðmyndatöku (CT) á kvið eða jafnvel með ómun (*e. ultrasound*) (12). Þeir sem greinast í

ristilspeglun með ristilpoka eru langoftast ekki með einkenni vegna þeirra og mættu í ristilspeglunina af öðrum ástæðum.

Tvenns konar ristilpokar hafa fundist og kallast þeir sannir ristilpokar (*e. true diverticle*) og sýndar-ristilpokar (*e. pseudodiverticle*). Sanni ristilpokinn lýsir sér þannig að þá bungast öll lög ristilsins, slíman (mucosan), slímubeðan (sub-mucosan) og vöðvalagið, út og mynda ristilpokann. Þessi gerð er algengari í hægri ristli. Sýndarristilpokinn kemur fram þegar slíman (mucosan) og slímubeðan (sub-mucosan) stingast út fyrir veikleika í vöðvalaginu og mynda poka. Þessi gerð er algengari í vinstri ristli (10).

Margar kenningar hafa sprottið fram um ristilpokamyndun. Þar hefur verið lagt til að trefjaríkt fæði sé hollt fyrir ristilinn því rúmmálsmeiri hægðir ættu að minnka innanrýmis þrýsting (intraluminal pressure) í ristlinum samkvæmt lögmáli Laplace (veggspenna = þrýstingur x radíus) en engin skýr gögn styðja að þetta sé tilfellið. Hins vegar virðist mikil alkohol notkun og neysla á vissum kjöt-tegundum auki líkur á ristilpokamyndun. Mikil fiskneysla virðist hinsvegar vera verndandi (13).

Í rannsóknum hefur fundist samband milli haulmyndunar (*e. herniation*) og myndunar ristilpoka (14). Þetta er talið stafa af veiklun í bandvef einstaklinga. Rannsóknir hafa lýst aukinni krosstengingu kollagens, auknum styrk kollagens 3 og auknu magni elastíns í tengslum við sjúkdóminn og þessu til stuðnings nefna þeir að sjúkdómurinn sést oft í fólki með bandvefssjúkdóma eins og Ehlers Danlos eða Marfan syndrome (15).

Hvað skýrastar upplýsingar liggja þó fyrir því að aldur er stór áhættuþáttur fyrir ristilpoka-myndun (15).

Alvarleiki þessa sjúkdóms er misjafn því eins og áður hefur verið nefnt veldur sjúkdómurinn sjúklingi oftast engum óþægindum. 20% fólks finna fyrir óþægindum, 4% fólks fá bráða ristilpokabólgu (*e. acute diverticulitis*) (16). Afleiðingarnar af því geta verið graftarkýlismyndanir (*l. abscess*), fistilmyndun (*l. fistula*), ristilstífla (*l. obstructio*) eða holgötun (*l. perforatio* "sprunginn þarmur") (11).

## 1.6 Skimanir fyrir ristilkrabbameini

Hér á eftir verður fjallað um helstu aðferðir sem notaðar eru til að finna ristilkrabbamein í einstaklingum. Ristilspeglun verður gerð betri skil en öðrum því skimunin sem rannsóknin byggir á var gerð með ristilspeglun.

Helstu skimunaraðferðir skiptast í nokkra hluta. Fyrst ber að nefna þær aðferðir sem byggjast á því að finna blóð eða ýmsar frumuleifar í saur. Þær þekkjast af skammstöfunum út frá enskum nöfnum sínum og verður lýst nánar hér á eftir. Þær eru gFOBT, FIT og MT-sDNA. Ein nýtilkomin aðferð mælir gildi í blóði, hún heitir Epi- procolon. Næst í röðinni kemur sneiðmyndataka af ristli (CTC) og svo ristilspeglun (*e. coloscopy*) ásamt speglun á bugaristli (*e. flexible sigmoidoscopy*, "stutt ristilspeglun") (17).

### 1.6.1 gFOBT – Guaiac based fecal occult blood test

Þessi aðferð greinir blóð í hægðum í gegnum efnahvarf sem gerist í gegnum peroxíðasa virkni hems (*e. heme*) sem er burðarsameind í blóði (17). Rannsóknir sýna að þessi leið lækkar dánartíðni af völdum ristilkrabbameins samanborið við enga skimun (18, 19). Þessi aðferð krefst hins vegar talsverðs magns af hemi til að fá fram jákvæða niðurstöðu á prófinu og það kemur niðrá næmi prófsins. Ýmis efni eins og myoglóbín úr rauðu kjöti hafa peroxíðasa virkni og geta ruglað niðurstöðu prófsins og því var kallað eftir næmara prófi (17).

### 1.6.2 FIT – Fecal immunochemical test.

Þetta próf er í raun nýrri útgáfa af áður nefndu gFOBT prófi. Það mælir efni í hægðum eins og áður nefnt próf en með nákvæmari hætti því þau eru sérsniðin til að greina efni sem koma frá mannum t.d. manna hemóglóbín. Þannig er matur með peroxíðasavirkni ekki lengur að brensla niðurstöðurnar eins og möguleikinn var í gFOBT (17). Út af þessari miklu nákvæmni prófsins þurfa rannsakendur að stilla inn það magn sem prófið merkir sem jákvætt fyrir krabbameini eða forstigi þess. Þetta hefur áhrif á næmni og sértækni prófsins (20). Safngreining (*e. meta-analysis*) af 19 rannsóknum sýndi að þetta próf býður uppá að meðaltali 79% næmi og 94% sértækni (21).

### 1.6.3 Mt-sDNA – multi target stool DNA test

Þetta próf leitar að nokkrum einkennum ristilkrabbameins og forstiga þeirra í frumuleifum sem skrapast frá ristilveggnum og berast út með hægðum. Það leitar meðal annars að tveimur genum sem yfirmetýlerast gjarnan (BMP<sup>3</sup> og NDRG<sub>4</sub>), 7 punktstökkbreytingum sem gerast þegar KRAS stökkbreytist, Beta-aktíni og hemóglóbíni í hægðum (22). Ein rannsókn bar saman þetta próf við FIT og mældi það með hærra næmi (92% Mt-sDNA á móti 73,8% hjá FIT) en með lægra sértæki (87% Mt-sDNA á móti 95% hjá FIT). Jafnframt greinir Mt-sDNA um 42% kirtilæxla sem eru yfir 1cm að stærð (23).

### 1.6.4 Epi-procolon

Þetta er fyrsta blóðprófið sem notað hefur verið til skimunar á ristilkrabbameini. Það leitar að ofmetýleruðu Septin 9 próteini í blóði sem hefur með aukið frumuskrið krabbameinsfrumna að gera. Hins vegar sýna seinni rannsóknir fram á að næmi þess sé ekki meira en 48% og aðeins 35% næmi þegar bara 1. stigs krabbamein voru skoðuð. Sértækni var 92%. Það hafði 11% næmi fyrir forstigum ristilkrabbameins (17).

Öll áður nefnd próf hafa það að meginmarkmiði að greina ristilkrabbamein og eru ekki eins heppileg til að greina möguleg forstigi þess, kirtilæxlin.

### 1.6.5 Sneiðmyndataka á ristli

Hér er um að ræða myndgreiningu (*e. CT colonography*) frekar en eiginlegt próf þar sem sérfræðingur á því sviði fer yfir myndirnar og greinir hvort einstaklingurinn sé haldinn einhverjum

ristilsjúkdómum (24). Í safn-greiningu (*e. meta analysis*) sem tók til 9 rannsókna segir að næmi þessarar greiningar fyrir að finna sepa í sjúklingi sé 67% og sértæknin 80,3%. Hins vegar er næmið 90% fyrir því að finna sepa sem er stærra en 1cm (25). Sjúklingar sem fara í svona rannsókn þurfa að undirbúa ristilinn með sömu hreinsun og ristilspeglun, lofti er dælt í ristil sjúklings í báðum rannsóknargerðum með tilheyrandi óþægindum (vindverk). Við þessa aðferð er þó minni líkur á fylgikvillum sem geta komið fyrir í ristilspeglun (17).

Það gildir þó um allar umræddar rannsóknaraðferðir hér að undan að ef þær greinast jákvæðar fyrir sepum eða krabbameini þá þarf engu að síður að ristilspegla í kjölfarið til að meta meingerð og fjarlægja æxlin.

### 1.6.6 Bugaristilsspeglun

Bugaristilsspeglun (*e. flexible sigmoidoscopy*) er svipuð og full ristilspeglun nema hún skoðar mun minni hluta af ristlinum. Aðeins er skoðaður endaparmur og bugaristill. Hún hefur þó sýnt fram á lækkun í dánartíðni af völdum ristilkrabbameins. Rannsókn sem fylgdi viðfangsefnum sínum eftir í 10 ár sýndi að speglaðir höfðu meira en þrefalt minni líkur á að deyja úr ristilkrabbameini en þeir sem voru ekki skimaðir (26). Önnur rannsókn nefnir þó að 30% lengra genginna kirtilæxla sé að finna í hægri ristli (24). Lyfjanotkun er ekki eins algeng hér eins og í fullri ristilspeglun þannig að henni fylgja oftast einhver óþægindi fyrir sjúkling (24). Undirbúa þarf ristil sjúklings fyrir komu með hreinsun en ekki af sama ákafa og í fullri ristilspeglun (17).

### 1.6.7 Ristilspeglun

Þessi rannsóknaraðferð (*e. colonoscopy*) er af mörgum talin vera gull-standardinn í leit að ristilkrabbameini vegna hás næmis og sértækis fyrir kirtilæxlum en næmi hennar fyrir kirtilæxlum stærra en 6 mm hefur mælst frá 73% til 98% í nokkrum mismunandi rannsóknum. Sértæknin í sömu rannsóknum mældist frá 89% til 91% (27).

Ristilspeglun hefur eins og aðrar rannsóknaraðferðir ýmsa galla. Sá galli sem hefur valdið meltingarlæknum hvað mestum ama er hve illa getur gengið að fá fólk til að mæta í skimunina. Ein slembiröðuð íhlutunarrannsókn (*e. randomized clinical trial*) sýnir þó nokkurn mun milli þjóða þegar kemur að í þátttökuvilja þeirra í ristilspeglun. Heildar þátttaka hjá þeim var 40% en best þátttaka var í Noregi þar sem um 60% mæting var hjá þeim sem fengu boð en versta þátttakan var í Hollandi með 23% mætingu. Skýringarnar liggja mögulega í aukinni fræðslu í Noregi og menningarlegum mun milli landa. Einnig er fyrirferðarmeira boðkerfi Hollendinga talið skýra þetta að einhverju leyti. Hin löndin voru Svíþjóð með 39,8% mætingu og Pólland með 33% mætingu (28). Norska mætingin er mjög svipuð og hefur verið í skimun þeirra með bugaristilsspeglun en hún mældist 63% í viðhengdri stúdíu (29). Betur verður fjallað um þessa þætti í umræðukafla 5.2 í þessari ritgerð.

Áhrif ristilspeglunar voru mæld fyrir Þýskaland og Bandaríkin en báðar þjóðir hafa nokkuð jákvætt viðhorf til ristilspeglana. Í Þýskalandi var talið að 25600 mannlíf hefðu bjargast vegna ristilspeglana. Einnig vildu þeir meina að 37% þeirra 57.591 sem dóu úr ristilkrabbameini hefði verið hægt að bjarga með fullkominni mætingu í ristilspeglun. Svipaðar niðurstöður sást fyrir Bandaríkin (30).

Sú hlið ristilspeglunar sem margir sjúklingar lýsa sem óþægilegasta hluta rannsóknarinnar og mestu hindrun þess að endurtaka slíka rannsókn síðar er forvinnan eða úthreinsun ristilsins. Einnig hefur slæm úthreinsun áhrif á næmi rannsóknarinnar og getur valdið því að endurtaka þurfi speglunina fyrr en ella (31).

Þar þarf að breyta mataræði sínu í nokkra daga fyrir rannsóknina og notast við lyf sem hvetja úthreinsunina. Meðal þessa lyfja má nefna Polyethylene glykól (PEG) og Natríum picosúlfat sem oft eru notuð (31). Í rannsókn sem bar saman þessar lyfja gerðir saman kom natríum picosúlfatið betur út en polyethylene glykól með hærra hlutfall vel heppnaðra hreinsana. Einnig kom natríum picosúlfat betur út þegar sjúklingar lýstu upplifun sinni af hreinsuninni. Þar að auki mældist betra að gefa lyfið í tveimur minni skömmtum en einum stórum (32).

Þegar greindir eru separ við ristilspeglun eru þeir fjarlægðir með ýmsum aðferðum. Fólk er svo metið í mismunandi áhættuflokka eftir því hvernig sepa það greinist með.

Fólk með enga eða litla hýperplastíska sepa ætti að spegla aftur eftir 10 ár. Þeir sem hafa 1-2 adenoma tubulare minni en 10 mm ættu að speglast eftir 5-10 ár en þeim sem hafa villosum, tubulovillosum eða serratum vefjagerð er stefnt aftur í speglun eftir 3 ár (33).

Eftirfylgninni er hagað eftir alvarleikastigi kirtilæxlis sem fannst við upphaflega speglun. Ef ekkert finnst í næstu speglun er fólk annað hvort ráðlagt að mæta aftur eftir 10 ár eða aðeins fyrr eftir mati meltingarlæknis (33).

### 1.6.8 Áhættur við ristilspeglun

Ristilspeglun er ekki áhættulaus aðgerð. Hún ber vissa hættu á fylgikvillum sem geta verið ansi grimmir og krafist sjúkrahusinnlagnar. Þessir fylgikvillar eru blæðing og holgötun (*e. perforation*). Rannsókn sem skoðaði um 48000 speglanir segir frá því að tíðni þessa fylgikvilla sé um 0,33% (34). Einnig eru gefin lyf í rannsókninni sem gera aðgerðina sársaukaminni, annars vegar morfínskyld lyf og hinsvegar svokölluð bensódíazepín lyf. Notkun þeirra fylgir áhætta á lágþrýstingi, systóliskur þrýstingur fellur neðar en 90mmHg sem gerist vegna æðavíkkandi áhrifa lyfjanna. Þessi áhrif ýkjast þegar lyf af ofangreindum flokkum eru notuð samtímis. Önnur áhætta við notkun þessa lyfja er öndunarbæling. Fara þarf varlega með lyfjagjöf þar sem afleiðingar hennar birtast ekki alveg strax á súrefnismettunarmæli. Öndunarbælingu og lágþrýstingi (*e. hypotension*) hefur verið lýst sem nokkuð algengum fylgikvillum speglana á meltingarvegi en þeir séu mildir og auðveldir í meðferð (35).

## 2 Markmið

Meginmarkmið rannsóknarinnar er að kanna tíðni kirtilæxla og illkynja krabbameina í þýði.

Rannsóknin býður uppá að skoða ýmsar hliðarafurðir ásamt meginrannsóknarspurningunni. Þær snúa að lýsingu á sepaþyrirbærinu en einnig að gæðabáttum ristilspeglunar sem rannsóknaraðferðar. Spurningar sem við spurðum voru eftirfarandi.

Hver er tíðni ristilpokamyndunar?

Hafa kyn, reykingar, ættarsaga um ristilkrabbamein eða ristilpokamyndun áhrif á sepamyndun ?

Lýsingu á stærð, meingerðardreifingu, staðsetningardreifingu og útlitsgerðum sepa í ristli.

Hafa staðsetningar sepa breyst á rannsóknartímabilinu?

Hvert er næmi og sértæki læknis þegar hann metur meingerð sepa?

Hver var tíðni fylgikvilla við speglunina?

Hver var meðallyfjagjöfin í spegluninni?



## 3 Efni og aðferðir

### 3.1 Ristilskimun á Húsavík og Sauðárkróki

Árið 2012 fór af stað skimun fyrir ristilkrabbameini og forstigum þess á Húsavík með ristil-speglun og árið 2015 bættist Sauðárkrókur í hópinn. Einn árgangur er skimaður í einu og kosið var að bjóða þeim sem verða 55 ára á því ári að taka þátt í rannsókninni.

Lionsklúbburinn á Húsavík og Kiwanisklúbburinn Drangey á Sauðárkróki styrkja rannsóknina með því að greiða hlut sjúklings í henni. Heilbrigðisstofnun Norðurlands gefur alla vinnu starfsmanna við rannsóknina. Þess má geta að góðgerðafélögin sjá ekki hverjir taka þátt í rannsókninni og hverjir afþakka.

55 ára einstaklingar fá sent bréf sem býður þeim til þátttöku í rannsókninni. Þar er þeim greint frá tilgangi rannsóknarinnar og einnig er útskýrt fyrir þeim að ætlunin sé að taka saman gögn úr öllum speglunum og birta rannsókn á þeim byggðum. Þeir fá sent sérstakt leyfisblað sem þeir skila inn undirrituðu ef þeir samþykkja að sín speglun verði hluti af rannsókninni.

Þar að auki er sendur spurningalisti sem fólk fyllir út áður en það mætir í skimunina. Spurningalistiinn skráir reykingasögu, ættarsögu um ristilkrabbamein, hvort fólk þjáist af sykur-sýki, nýrnasjúkdómum, hjarta og æðasjúkdómum eða ristilsjúkdómum. Einnig er fólk beðið að skrá hvernig hægðir þess eru, hvort það sjái blóð eða slím í hægðum.

### 3.2 Undirbúningur – úthreinsun ristils

Þegar fólk hefur látið vita að það hyggist taka þátt í rannsókninni er því leiðbeint með hvernig það verður að hreinsa ristilinn fyrir speglunina. Það fær 4 stk Toilax töflur og sækir svo í apótek úthreinsunarlyfið Picoprep sem það fær afhent í tveim pokum.

Á degi 1 er fólk ráðlagt að borða létt fæði t.d. soðinn mat en ekki steik eða grófmeti. Klukkan 22:00 á það svo að taka 2 stk Toilax töflur.

Dagur 2: klukkan 08:00 eru seinni 2 stk Toilax töflurnar teknar og fólk má fá sér léttan morgunverð. Klukkan 10:00 byrjar fólk að drekka tært fljótandi fæði. Dæmi um slíkt fæði er eplasafi, síuð grænmetissúpa og pilsner drykkir. Til viðmiðunar er haft að fólk sjái til botns í glasinu til að ákvarða hvort það teljist til tærs fljótandi fæðis. Klukkan 18:00 er fyrsta Picoprep blandan drukkin og fólk ráðlagt að drekka nokkuð vel af vökva með. Klukkan 22:00 er seinni Picoprep blandan drukkin og vel af vökva með. Fólk er bent á að í lagi sé að taka sér um klukkutíma í að drekka hvora blönduna fyrir sig.

Dagur 3 er rannsóknardagurinn sjálfur. Fólk heldur áfram á tæru fljótandi fæði og má drekka þar til 2 klst fyrir rannsóknina.

Lyf: Fólk er beðið að hætta Magnyl töku 7 dögum fyrir rannsókn, Kóvar 5 dögum fyrir og járn 5 dögum fyrir líka. Ef fólk er á Glucophage sykursýkislyfi (metformin) er það beðið að taka það ekki daginn fyrir rannsókn og að morgni rannsóknardags.

### 3.3 Rannsókn

Eins og áður hefur komið fram er rannsóknin framkvæmd með ristilspeglun. Rannsóknin er framkvæmd á sjúkrahúsunum á Húsavík og Sauðárkróki. Speglnarteymið samanstendur af einum lækni sem er jafnframt sérfræðingur í meltingarlækningum, einum hjúkrunarfræðingi og aðstoðarmanni sem er annað hvort menntaður sjúkraliði eða hjúkrunarfræðingur eftir því hver á í hlut.

Sjúklingur er skoðaður fyrir rannsókn og kannað er hvort hann treysti sér ekki örugglega í hana. Sjúklingi er svo gefið lyf í æð skömmu áður en að rannsókn hefst, yfirleitt 2,5 mg Dormicum og 25 µg Leptanal til slökunar og sársaukadeyfingar. Sjúklingi er boðið að velja eða hafna lyfjagjöf áður en þetta er gert.

Ristilspeglunartækið er af gerðinni Olympus 190 línu. Þau eru af þremur gerðum CF-H180, CF-H185 og CF-H190.

### 3.4 Speglnarlýsing og gagnaskráning

Farið er upp með speglunartækið í botnrstil áður en eiginlegur rannsóknartími hefst. Tekinn er tíminn sem ferðin uppí botnrstil tekur og heildarlengd speglunar er einnig skráð. Á leið uppí botnrstil eru gæði úthreinsunarinnar metin og henni gefin einkunn frá 1-4 þar sem 4 er verstur. Þó nokkur skolvökvi getur verið í ristli en magn hans er metið og gefið einkunn á bilinu 1-4 þar sem 4 er mestur vökvi. Við rannsóknina var ristill sjúklinga blásinn upp með lofti á fyrstu árum skimunarinnar en á miðju ári 2017 var hafið að nota koldíoxíð (CO<sub>2</sub>). Þegar komið er uppí botnrstil er reynt að skyggjast uppí fjærenda dausgarnar (*e. terminal ileum*). Mynd er tekin af botnrstili til staðfestingar en einnig er skráð hve langt var speglað. Á bakaleið leitar læknir að mögulegum meinsemdum í ristli eins og bólgu, sepum eða ristilpokum (*e. diverticulosis*).

Ef finnst sepi er hann tekinn hvort sem hann telst kirtilæxli eða hýperplastískur. Þegar læknir metur sepann skráir hann stærð hans, útlitsgerð og staðsetningu. Ef sepi er staðsettur fjærlægt við vinstri ristilsbugðu er mælt hve langt er í sentimetrum á milli endaparmsops og staðsetningar hans. Næst er sepin metinn eftir Parísarflokkun sem er sérstök leið til að meta útlitsgerð og þar á eftir er hann metinn með tilliti til meingerðar eftir NICE flokkun. Í NICE flokkun er 1 = hýperplastískur sepi, 2 = kirtilæxli og 3 = krabbamein. Til hjálpar við þetta meingerðarmat er notast við breytingu á síun ljóss sem kallast N.B.I. eða narrow band imaging.

Við fjarlægingu sepanna er notast við heita snöru, kalda snöru, heita sýnatökutöng eða kalda sýnatökutöng eftir því sem við á og það skráð.

Þegar sepi hefur náðst út er hann sendur í sýnaglassi til meinafræðideildar sjúkrahússins á Akureyri þar sem meingerð hans er staðfest. Skráð er hvort sepi náðist út eða ekki.

Þegar ristilpokamyndun er metin er skráð hve mikil hún er, hvort hún valdi þrengingu og hvort sé um að ræða bólgubreytingar af völdum hennar (*e. diverticulitis*). Þar að auki er skráð hvar í ristlinum hún liggur.

Við rannsóknina er sársaukaupplifun sjúklings metin og henni gefin einkunn á skalanum 1-4 þar sem 4 er mikill sársauki. Læknirinn stýrir svo lyfjagjöf og bætir í eftir því sem við á. Þar hefur hann

súrefnismettunarmæli sér til stuðnings. Til viðbótar við áðurnefnd Dormicum og Leptanal var stundum gefið krampalosandi lyfið Buscopan 10-20mg í senn.

Við lok rannsóknar er svo stærð blöðruhálskirtils metin hjá körlum og skráð niður þar sem menn mældust með enga stækkun, hnútalesa stækkun eða stækkun með hnútum.

Fylgikvillar eru skráðir hvort sem þeir gerast í spegluninni sjálfri eða síðar. Þeir eru blæðing, holgötun, öndunarbæling, lágþrýstingur og hvort grípa hafi þurft til sjúkrahúsinnlagnar.

Öll þessi gögn sem á undan eru talin eru skráð í rauntíma fyrir utan meinafræðiálitið sem er fært til bókar þegar það berst.

Þegar speglun er lokið fær sjúklingur tíma til að jafna sig og fylgst er með honum þar til einhver sækir hann og honum er ekið heim.

### 3.5 Gagnaöflun

Samantekt þessarra gagna sem á undan eru talin fór fram á sjúkrahúsunum á Húsavík og Sauðárkróki. Þau voru tekin uppúr skýrslum sem gerðar voru við framkvæmd speglana.

Þættirnir sem mældir voru verða taldir hér upp snögglega til yfirsýnar og eru þeir eftirfarandi. Kyn, árgangur, reykingsaga, ættartengsl um ristilkrabbmein, fjöldi sepa per einstakling, ristilpoka-myndun, staðsetning ristilpokamyndunar, gæði úthreinsunar, vökvamagn í ristli, sársaukaupplifun, hve langt var speglað, fylgikvillar í speglun, síðkomnir fylgikvillar, heildartímalengd rannsóknar, tími upp í botnristil, innblástursegfi, lyfjagjöf og stærð blöðruhálskirtils.

Á sérblað var svo skráð um hvern sepa sem var tekinn. Staðsetning, stærð, útlitsgerð, lengd frá endaparmsopi, NICE flokkun, Parísarflokkun, Svar meinarfræðings um meingerð, áhald notað til sýnatöku og hvort sepi náðist út.

### 3.6 Tölfræðiúrvinnsla

Tölfræðiúrvinnsla rannsóknargagnanna fór fram í R og R-studio útgáfu 3.5.2 (20-12-2018). Notast var við pakkana tidyverse við myndvinnslu og table1 við gerð taflna. Einnig var gerð lógistísk aðhvarfsgreining til að meta hvort samband hafi verið á milli ýmissa þátta og þannig fengin út gagnlíkindahlutföll fyrir þá.

### 3.7 Leyfi

Leyfi (VSN-19-051) fékkst frá vísindasiðanefnd fyrir mig, Jón Erling Stefánsson, að fara og safna saman þessum upplýsingum í gagnasafni þannig að safnið yrði ekki persónugreinanlegt á nokkurn hátt þegar það yfirgæfi staðinn sem upplýsingunum var safnað á. Þetta leyfi tók til þess að ég mætti afla mér upplýsinga um fólk sem hafði undirritað samþykkisblað áður en það gekkst undir ristilspeglunina. Upplýsingar um heildarmætingu þeirra sem boðin var speglun fengust frá hjúkrunarfræðingum sem hafa umsjón með skimuninni hvor á sínum staðnum, þeim Ingunni Líneyju Indriðadóttur og Steinunni Fjólu Ólafsdóttur.

## 4 Niðurstöður

### 4.1 Tíðnimælingar

Tafla 1 : Tíðni

n=479	Fjöldi	Hlutfall af þýði
Tíðni sepa	246 einstaklingar	51,4%
Tíðni kirtilæxla	94 einstaklingar	19,6%
Tíðni krabbameina	4 einstaklingar	0,84%
Tíðni ristilpoka	229 einstaklingar	47,8%

Mæting í rannsóknina var 70% á Húsavík og 65% á Sauðárkróki.

Tafla 2 : Tíðni eftir árgöngum

	Með sepa	Með kirtilæxli
Heild (479)	246 (51,4% <sup>1</sup> )	94 (19,6%)
1957 (42)	31 (73,8 %)	5 (11,9%)
1958 (48)	27 (56,2%)	14 (29,2%)
1959 (52)	22 (42,3%)	4 (7,7%)
1960 (86)	40 (46,5%)	11 (12,8%)
1961 (89)	44 (49,4%)	18 (20,2%)
1962 (78)	38 (48,7%)	19 (24,4%)
1963 (84)	44 (52,4%)	23 (27,4%)

1: Prósentan sýnir hlutfall sepa og kirtilæxla af fjölda sem mætti í rannsóknina af hverjum árgangi og í heild.

## 4.2 Áhættuþættir

Tafla 3 : Áhættuþættir sepamyndunar

	<b>Enginn Sepi</b> 233 (48,6%)	<b>Með sepa</b> 246 (51,4%)	<b>Heild</b> 479
<b>Kyn</b>			
Karlar	108 (46,4%)	138 (56,1%)	246 (51,4%)
Konur	125 (53,6%)	108 (43,9%)	233 (48,6%)
<b>Reykingar</b>			
Aldrei reykt	113 (48,5%)	90 (36,6%)	203 (42,4%)
Hefur reykt	118 (50,6%)	153 (62,2%)	271 (56,6%)
Vantar gögn	2 (0,9%)	3 (1,2%)	5 (1,0%)
<b>Ættartengsl um ristilkrabbamein</b>			
Engin tengsl	191 (82,0%)	194 (78,9%)	385 (80,4%)
1. gráðu ættingi	25 (10,7%)	30 (12,2%)	55 (11,5%)
2. gráðu ættingi	13 (5,6%)	17 (6,9%)	30 (6,3%)
Vantar gögn	4 (1,7%)	5 (2,0%)	9 (1,9%)
<b>Ristilpokar</b>			
Engir	123 (52,8%)	127 (51,6%)	250 (52,2%)
Vægir	62 (26,6%)	61 (24,8%)	123 (25,7%)
Miðlungs	33 (14,2%)	40 (16,3%)	73 (15,2%)
Miklir	10 (4,3%)	13 (5,3%)	23 (4,8%)
Þrenging	3 (1,3%)	2 (0,8%)	5 (1,0%)
Bólgbreytingar	2 (0,9%)	3 (1,2%)	5 (1,0%)
<b>Útbreiðsla ristilpoka<sup>1</sup></b>			
Engir	123 (52,8%)	127 (51,6%)	250 (52,2%)
Bugaristill	49 (21,0%)	57 (23,2%)	106 (22,1%)
Fallristill	46 (19,7%)	45 (18,3%)	91 (19,0%)
Þverristill	9 (3,9%)	10 (4,1%)	19 (4,0%)
Risristill	6 (2,6%)	7 (2,8%)	13 (2,7%)
<b>Árgangur</b>			
1957	11 (4,7%)	31 (12,6%)	42 (8,8%)
1958	21 (9,0%)	27 (11,0%)	48 (10,0%)
1959	30 (12,9%)	22 (8,9%)	52 (10,9%)
1960	47 (20,2%)	39 (15,9%)	86 (18,0%)
1961	44 (18,9%)	45 (18,3%)	89 (18,6%)
1962	40 (17,2%)	38 (15,4%)	78 (16,3%)
1963	40 (17,2%)	44 (17,9%)	84 (17,5%)

1: Útbreiðsla ristilpoka er skráð eftir nærlægasta stað, þannig að ristilpokamyndun í nærlægum ristli þýði að hún sé líka fjærlægt við nefndan stað. Þannig að sá sem hefur ristilpoka í risristli hefur þá líka í þver, fall og bugaristli.

**Tafla 4 :** Áhættuþættir sepa- og kirtilæxlismyndunar eftir kyni

	<b>Konur með sepa</b> 108 (22,5%)	<b>Karlar með sepa</b> 138 (28,8%)	<b>Konur með kirtilæxli</b> 36 (7,5%)	<b>Karlar með kirtilæxli</b> 58 (12,1%)
<b>Reykingar</b>				
Aldrei reykt (203)	38 (35,2%)	52 (37,7%)	15 (41,7%)	21 (36,2%)
Hefur reykt (271)	69 (63,9%)	84 (60,9%)	21 (58,3%)	37 (63,8%)
Vantar gögn (5)	1 (0,9%)	2 (1,4%)	0	0
<b>Ættartengsl um ristilkrabbamein</b>				
Engin tengsl (385)	77 (71,3%)	117 (84,8%)	22 (61,1%)	48 (82,8%)
1.°ættingi (55)	18 (16,7%)	12 (16,7%)	10 (27,8%)	9 (15,5%)
2.°ættingi (30)	10 (9,3%)	7 (5,1%)	4 (11,1%)	1 (1,7%)
Vantar gögn (9)	3 (2,8%)	2 (1,4%)	0	0
<b>Ristilpokar</b>				
Engir (250)	61 (56,5%)	66 (47,8%)	23 (63,9%)	26 (44,8%)
Væg (123)	21 (19,4%)	40 (29,0%)	3 (8,3%)	21 (36,2%)
Miðlungs (73)	18 (16,7%)	22 (15,9%)	7 (19,4%)	8 (13,8%)
Mikil (23)	6 (5,6%)	7 (5,1%)	2 (5,6%)	2 (3,4%)
Þrenging (5)	0 (0%)	2 (0,8%)	0 (0%)	1 (1,7%)
Bólgubreytingar (5)	2 (1,9%)	1 (0,7%)	1 (2,8%)	0 (0%)
<b>Útbreiðsla ristilpoka<sup>1</sup></b>				
Engir (250)	61 (56,5%)	66 (47,8%)	23 (63,9%)	26 (44,8%)
Bugaristill (106)	22 (20,4%)	35 (25,4%)	5 (13,9%)	21 (36,2%)
Fallristill (91)	20 (18,5%)	25 (18,1%)	5 (13,9%)	10 (17,2%)
Þverristill (19)	2 (1,9%)	8 (5,8%)	0 (0%)	1 (1,7%)
Risristill (13)	3 (2,8%)	4 (2,9%)	3 (8,3%)	0 (0%)
<b>Árgangur</b>				
1957 (42)	10 (9,3%)	21 (15,2%)	1 (2,2%)	4 (6,9%)
1958 (48)	13 (12,0%)	14 (10,1%)	6 (16,7%)	8 (13,8%)
1959 (52)	8 (7,4%)	14 (10,1%)	2 (5,6%)	2 (3,4%)
1960 (86)	21 (19,4%)	18 (13,0%)	4 (11,1%)	7 (12,1%)
1961 (89)	19 (17,6%)	26 (18,8%)	8 (22,2%)	10 (17,2%)
1962 (78)	19 (17,6%)	19 (13,8%)	10 (27,8%)	9 (15,5%)
1963 (84)	18 (16,7%)	26 (18,8%)	5 (13,9%)	18 (31,0%)

1: Útbreiðsla ristilpoka er skráð eftir nærlægasta stað, þannig að ristilpokamyndun í nærlægum ristli þýði að hún sé líka fjærlægt við nefndan stað. Þannig að sá sem hefur ristilpoka í risristli hefur þá líka í þver, fall og bugaristli.

**Tafla 5 :** Gagnlíkindahlutföll fyrir áhættuþætti um sepa- og kirtilæxlismynun.

	Fjöldi	Með sepa (OR)	Öryggisbil 95%CI	p-gildi	Með Kirtilæxli (OR)	Öryggisbil 95%CI	p-gildi
Karlar	246	-	-	-	-	-	-
Konur	233	0,65	0,45 – 0,94	0,0208*	0,59	0,37 – 0,93	0,0261*
Aldrei reykt	203	-	-	-	-	-	-
Hefur reykt	271	1,57	1,09 – 2,27	0,0155*	1,26	0,80 – 2,02	0,322
Engin ættarsaga um ristilkrabbamein	385	-	-	-	-	-	-
1.°ættungi með ristilkrabbamein	55	1,17	0,66 – 2,07	0,589	2,4	1,26 – 4,34	0,00569*
2.°ættungi með ristilkrabbamein	30	1,11	0,53 – 2,37	0,777	0,9	0,29 – 2,25	0,8355
Engir ristilpokar	250	-	-	-	-	-	-
Vægir ristilpokar	123	0,91	0,59 – 1,40	0,660	0,99	0,57 – 1,7	0,984
Miðlungs ristilpokar	73	1,16	0,68 – 1,96	0,589	1,06	0,54 – 2,0	0,858
Miklir ristilpokar	23	1,24	0,53 – 3,00	0,626	0,86	0,24 – 2,42	0,798
Þrenging vegna ristilpoka	5	0,64	0,083 – 3,9	0,623	1,02	0,52 – 7,12	0,982
Bólgubreytingar vegna ristilpoka.	5	1,43	0,23 – 11,0	0,698	1,02	0,52 – 7,12	0,982
Ristilpokar í bugaristli	106	1,07	0,68 – 1,68	0,778	1,33	0,77 – 2,28	0,298
Ristilpokar í fallristli og neðar	91	0,93	0,58 – 1,51	0,775	0,81	0,42 – 1,49	0,515
Ristilpokar í þverristli og neðar	19	1,06	0,41 – 2,75	0,904	0,23	0,012 – 1,15	0,155
Ristilpokar í öllum ristli	13	1,11	0,36 – 3,54	0,852	1,23	0,27 – 4,20	0,759

\*= Tölfræðilega marktæk

### 4.3 Næmi og sértækni

**Tafla 6 :** Meingerðargreiningar læknis og meinafræðings.

N=178	Meinafræði segir kirtilæxli	Meinafræði segir hyperplastískur
<b>Læknir segir kirtilæxli</b>	46	11
<b>Læknir segir hyperplastískur</b>	12	109

Samkvæmt þessum gögnum mældist næmi læknis 79,3% og sértækni 90,8%.

**Tafla 7:** Samanburður meingerðargreininga og staðsetningar í ristli.

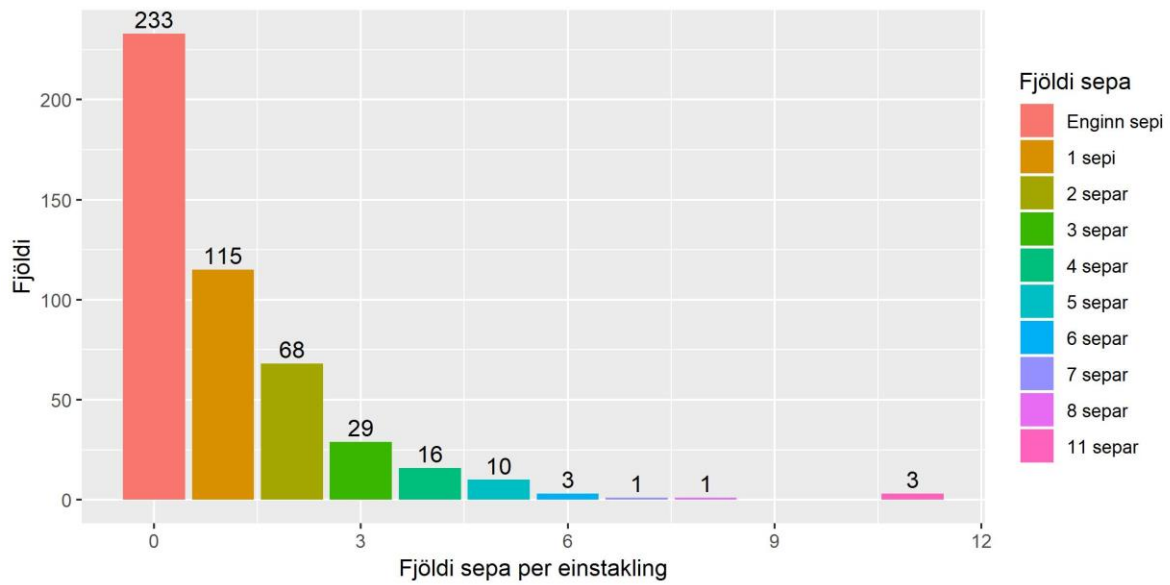
	Rétt greind kirtilæxli	Falsk jákvætt	Falsk neikvætt	Rétt greindir Hyperplastískir	Heild
Endaparmsop	0	0	0	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Endaparmur	4 (8,7%)	0	3 (25%)	33 (30,3%)	40 (22,5%)
Bugaristill	22 (47,8%)	6 (54,5%)	2 (16,7%)	59 (54,1%)	89 (50,0%)
Fallristill	4 (8,7%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)	3 (2,8%)	9 (5,1%)
Vinstri ristilbugða	0	0	0	0	0
Þverristill	2 (4,3%)	0	1 (8,3%)	2 (1,8%)	5 (2,8%)
Hægri ristilbugða	0	1 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (1,8%)	4 (2,2%)
Risristill	8 (17,4%)	3 (27,3%)	2 (16,7%)	4 (3,7%)	17 (9,6%)
Botnrístill	6 (13,0 %)	0	2 (16,7%)	5 (4,6%)	13 (7,3%)
Heildarfjöldi	46	11	12	109	178

**Tafla 8 :** Samanburður meingerðargreininga og útlitsgerða sepa.

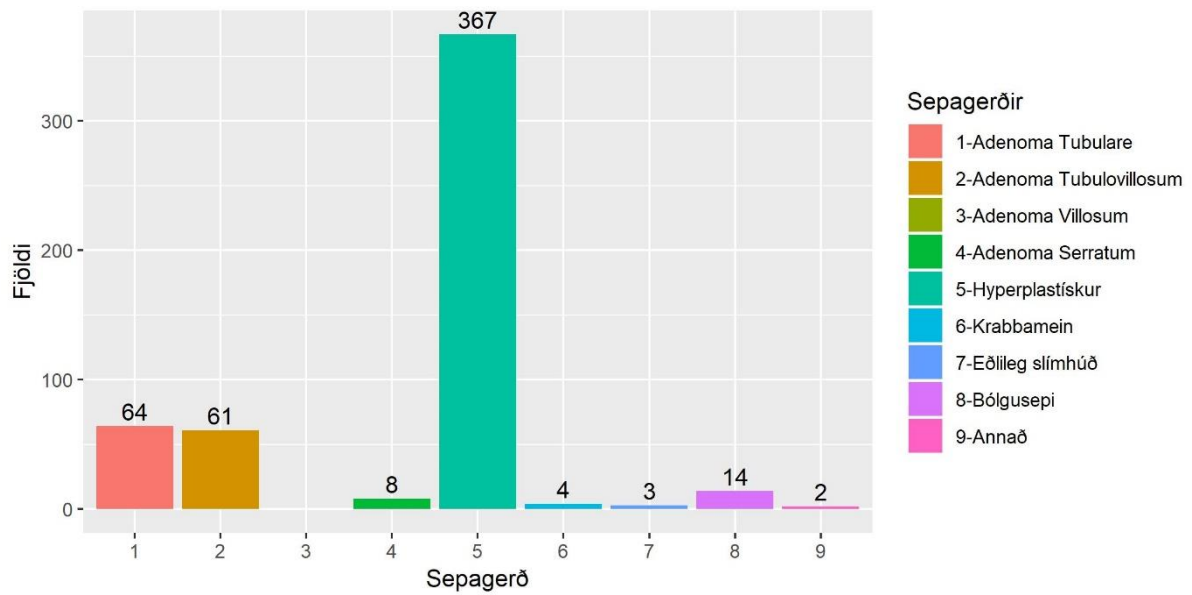
	Rétt greind kirtilæxli	Falsk jákvætt	Falsk neikvætt	Rétt greindir Hyperplastískir	Heild
Flatir	20 (43,5%)	4 (36,4%)	12 (100%)	79	115
Á stilk	13 (28,3%)	1 (9,1%)	0	2	16
Kúlulaga	13 (28,3%)	6 (54,5%)	0	28	47
Heildarfjöldi	46	11	12	109	178



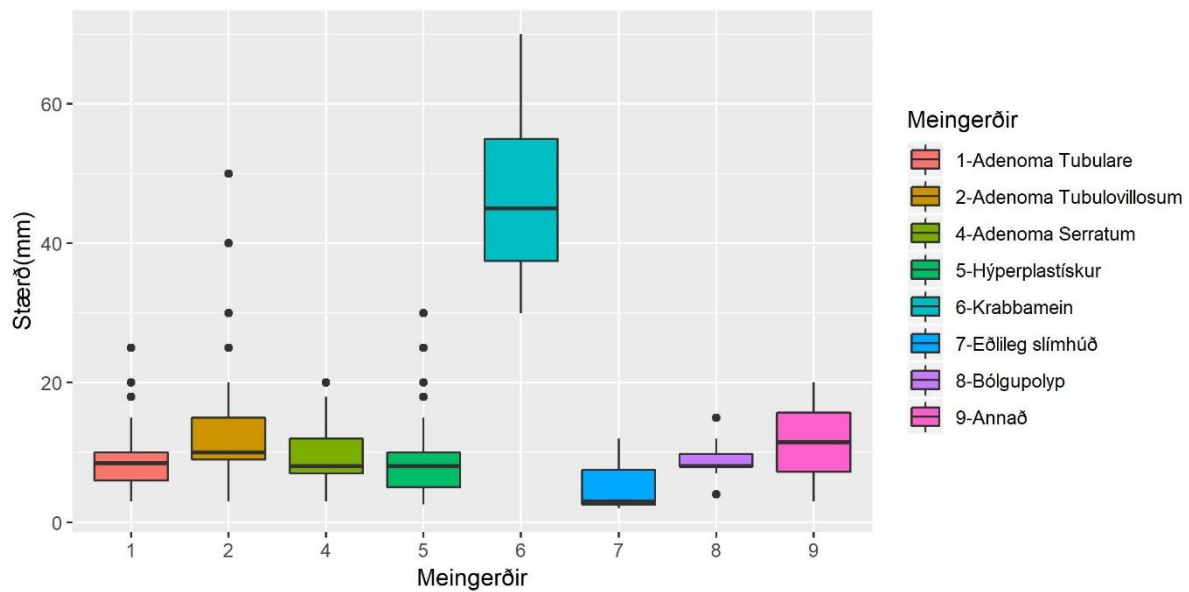
## 4.4 Sepalýsingar



Mynd 2 : Fjöldi sepa per einstakling

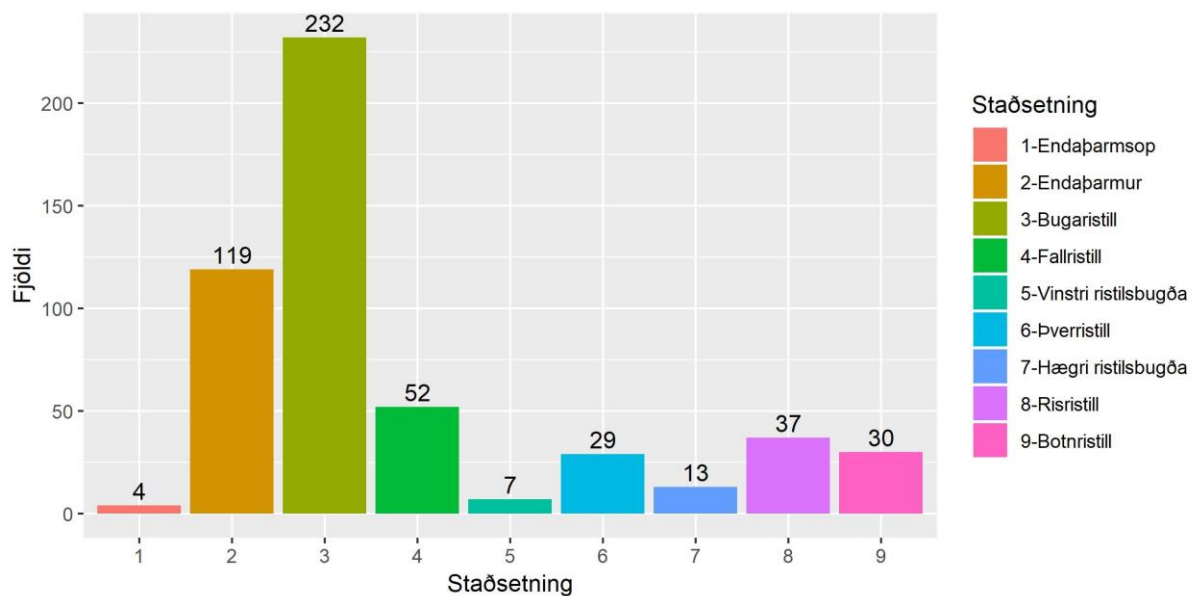


Mynd 3 : Meingerðir sepa



**Mynd 4 :** Stærðardreifing sepa

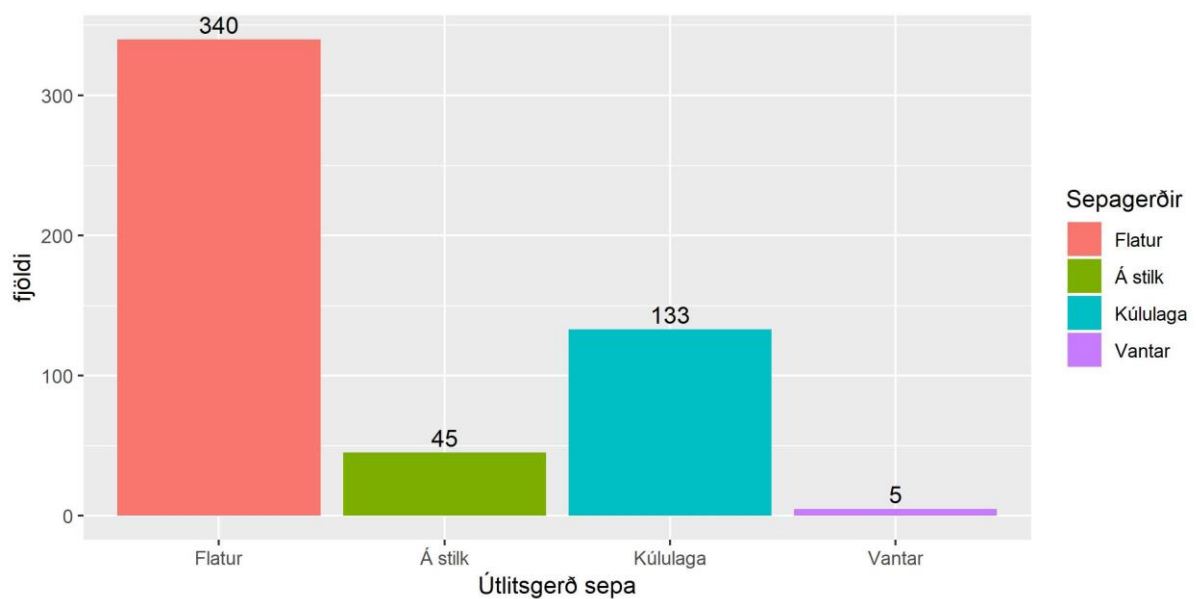
Kassar lýsa hvar meirihluti mælinga liggur. Mörk þeirra lýsa fjórðungamörkum svo innan hans liggur helmingur allra mældra gilda. Feitu strikin inni kössunum tákna miðgildi. Strikin sem standa útfrá kassanum tákna u.þ.b. 25% mældra gilda. Punktarnir eru útlagar.



**Mynd 5 :** Staðsetningar sepa

Tafla 9 : Staðsetningar sepa í ristli eftir árgöngum.

	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	Heild
Endaparmsop	0	0	0	3 (4,0%)	0	0	0	4
Endaparmur	16 (23,2%)	17 (24,6%)	8 (19,0%)	10 (13,3%)	25 (29,8%)	23 (24,2%)	20 (22,5%)	119 (22,8%)
Bugaristill	23 (33,3%)	30 (43,5%)	22 (52,4%)	33 (44,0%)	32 (38,1%)	48 (50,5%)	44 (49,4%)	232 (44,4%)
Fallristill	13 (18,8%)	4 (5,8%)	2 (4,8%)	13 (17,3%)	11 (13,1%)	7 (7,4%)	2 (2,2%)	52 (9,9%)
Vinstri ristilbugða	1 (1,4%)	3 (4,3%)	2 (4,8%)	1 (1,3%)	0	0	0	7 (1,3%)
Þverristill	9 (13,0%)	6 (8,7%)	3 (7,1%)	3 (4,0%)	3 (3,6%)	1 (1,1%)	4 (4,5%)	29 (5,5%)
Hægri ristilbugða	2 (2,9%)	4 (5,8%)	1 (2,4%)	2 (2,7%)	0	2 (2,1%)	2 (2,2%)	13 (2,5%)
Risristill	5 (7,2%)	2 (2,9%)	3 (7,1%)	5 (6,7%)	5 (6,0%)	7 (7,4%)	10 (11,2%)	37 (7,1%)
Botnrístill	0	3 (4,3%)	1 (2,4%)	5 (6,7%)	8 (9,5%)	7 (7,4%)	6 (6,7%)	30 (5,7%)
Heild	69	69	42	75	84	95	89	523



Mynd 6 : Útlitsgerðir sepa

## 4.5 Gæðabættir rannsóknar

Tafla 10 : Fylgikvillar.

	Án sepa	Með sepa	Heild
Blæðing í speglun	0	4 (1,6%)	4 (0,8%)
Holgötun í speglun	0	0	0
Lágprýstingur í speglun	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Öndunarbæling í speglun	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Engir fylgikvillar í speglun	233 (100%)	240 (97,6%)	473 (98,7)
Síðkomin blæðing	0	0	0
Síðkomin holgötun	0	0	0
Sjúkrahúsinnlögn	0	3 (1,2%)	3 (0,6%)
Engir síðkomnir fylgikvillar	233 (100%)	243 (98,8%)	476 (99,4%)

Allar sjúkrahúsinnlagnir voru af völdum blæðingar og af þeim sem fengu blæðingu af völdum speglunar fundust kirtilæxli í tveimur og hýperplastískir separ í einum.

Tafla 11 : Lyfjagjöf í speglun eftir sársaukastigun.

	<b>Enginn sársauki n=66</b>	<b>Lítill sársauki n=158</b>	<b>Töluverður sársauki n=109</b>	<b>Mikill sársauki n=38</b>	<b>Vantar gögn n=108</b>	<b>Heild n=479</b>
<b>Dormicum, mg</b>						
Meðaltal (staðalfrávik)	2,95 (1,15)	3,35 (1,53)	4,50 (1,73)	6,41 (1,93)	3,88 (2,03)	3,92 (1,90)
Miðgildi [hæsta . lægsta gildi]	2,50 [0,00 . 7,50]	2,50 [0,00 . 10,0]	4,50 [0,00 . 10,0]	5,00 [2,50 . 12,5]	2,50 [0,00 . 10,0]	2,50 [0,00 . 12,5]
Vantar gögn	0	0	0	1	1	2 (0,4%)
Tíðni gjafa	65 (98,5%)	153 (96,8%)	107 (98,1%)	38 (100%)	106 (98,1%)	469 (97,9%)
<b>Leptanal, µg</b>						
Meðaltal (staðalfrávik)	33,3 (13,4)	43,0 (14,1)	53,3 (15,3)	72,3 (28,1)	43,0 (18,4)	46,3 (19,3)
Miðgildi [hæsta . lægsta gildi]	25,0 [0,00 . 75,0]	50,0 [25,0 . 100]	50,0 [0,00 – 100]	75,0 [0,00 . 175]	50,0 [0,00 , 100]	50,0 [0,00 . 175]
Vantar gögn	0	0	0	1	1	2 (0,4%)
Tíðni gjafa	65 (98,5%)	158 (100%)	108 (99,1%)	37 (97,3%)	107 (99,1%)	475 (99,2%)
<b>Buscopan, mg</b>						
Meðaltal (staðalfrávik)	3,18 (5,01)	3,80 (6,45)	3,39 (5,81)	10,5 (10,4)	2,99 (5,70)	3,97 (6,64)
Miðgildi [hæsta . lægsta gildi]	0,00 [0,00 . 20,0]	0,00 [0,00 . 40,0]	0,00 [0,00 . 20,0]	10,0 [0,00 . 40,0]	0,00 [0,00 . 20,0]	0,00 [0,00 . 40,0]
Vantar gögn	0	0	0	0	1	1 (0,2%)
Tíðni gjafa buscopans	20 (30,3%)	49 (31,0%)	31 (28,4%)	22 (57,9%)	27 (25%)	149 (31,1%)

## 5 Umræða

Niðurstöður okkar skiptast í nokkra hluta. Fyrst kemur kaflinn sem ræðir aðal rannsóknar-spurningu okkar. Síðan verða rædd mætingahlutföll, mögulegir áhættuþættir ristilkrabbameins, næmi og sértæki í rannsókn, lýsingar á sepum og síðast verða ræddir nokkrir gæðaðættir rannsóknarinnar.

### 5.1 Tíðnigreiningar

Tíðni sepa var 51,4% en sú tala inniheldur bæði kirtilæxli og hýperplastíska sepa. Það þýðir að 31,8% fólks var með hýperplastískan sepa eða aðra meinleysingja. Þetta er nokkuð hærra en í annarri tíðnimælingu á sepum þar sem tíðni óvefjaaukandi æxla (*e. non-neoplastic*) var 16,7% (36). Ekki liggur fyrir hvort sú rannsókn hafi verið jafn grimm á því að taka sepa sem líta út fyrir að vera meinlausir. Önnur rannsókn sem tók saman rúmlega 12.000 speglanir fann sepa í 48,1% fólks sem skimað var, þar af var tíðni kirtilæxla 30,7% sem gefur okkur 17,4% tíðni á meinlausum sepum (28).

Tíðni kirtilæxla í okkar rannsókn var 19,6% sem bendir til að úr rannsóknarhópnum séu 4-5 einstaklingar sem hefðu mögulega fengið ristilkrabbamein ef við tökum mark á þeirri kenningu að 5% kirtilæxla séu hugsanleg krabbamein (5). Í viðmiðunarreglum um ristilspeglanir er oft talað um “adenoma detection rate” sem segir til um í hve mörgum einstaklingum eigi að finnast kirtilæxli þegar ristilspeglun er notuð sem skimunaraðferð. Þetta gildi er í viðmiðunarreglum frá 2012 20% (37). Önnur grein síðan 2016 nefnir að það ætti að vera 25% (28). Svo er þriðja greinin frá 2009 sem segir að tíðni kirtilæxla sé ekki nema 5-10% (24).

Tíðni krabbameina var 0,84% sem er í takt við það sem aðrar rannsóknir sem segja tíðnina liggja á milli 0,5 – 1% (24, 28).

Tíðni ristilpokasjúkdóms kom í fyrstu nokkuð á óvart en þegar skoðaðar eru rannsóknir þá er þetta ekki ýkja langt frá því sem þær sýna. Ein sagði að tíðnin væri 5% í 40 ára fólki en 65% í 65 ára fólki (10). Okkar tíðni (47,8%) við 55 ára aldur hljómar því nokkuð svipað. Samanburður okkar á því hvort aukin sepamyndun lægi hjá hópnum með ristilpokasjúkdóm (*e. diverticulosis*) var neikvæður. Þetta kom okkur ekki á óvart og er í takt við aðra rannsókn (38).

Tafla 2 sýnir tíðni sepa og kirtilæxla skipt eftir árgöngum. Þarna er áhugavert að sjá nokkur ár sem skera sig úr eins og 1957 sem hefur 73,8% sepatíðni en svo aðeins 11,9% með kirtilæxli. Svo er 1958 með um 30% með kirtilæxli. Ef rannsóknin hefði verið stærri þá væri hægt að taka meira mark á þessum tölum en er í okkar tilviki.

### 5.2 Mætingarhlutföll

Mæting á Húsavík var 70% og 65 % á Sauðárkróki. Þýði okkar í heild telur u.þ.b. 2% af þjóðinni. Við teljum þetta vera einn af kostum rannsóknarinnar að þátttakan komi úr einu og sama samfélaginu en ekki vítt og breitt um landið. Þátttaka þykir okkur nokkuð góð, sér í lagi samanborið við önnur lönd. Tafla 12 sýnir þátttökuhlutfall í mismunandi löndum í tveimur rannsóknum sem gerðar voru til að meta gæði ristilspeglunar sem fyrsta kost í forvörnum gegn ristilkrabbameini. Fyrri rannsóknin tekur til

fjögurra landa og ber saman ristilspeglun við enga leit að krabbameini (28). Sú seinni ber saman þáttökuhlutfall í ristilspeglun samanborið við þáttöku í sneiðmyndatöku á ristli (39).

Tafla 12. Samanburður á þáttökuhlutföllum milli landa

	Þáttökuhlutfall	Fjöldi þátttakenda	Heimild
Ísland	66 – 70%	479	-
Holland	22,9%	730	(28)
Noregur	60,7%	5.354	(28)
Svíþjóð	39,8%	486	(28)
Pólland	33%	6.004	(28)
Holland	22% <sup>1</sup>	1.276	(39)

1: Þátttakan í sneiðmyndatöku í þessari rannsókn var 34% af þeim sem fengu boð eða 982 einstaklingar sem mættu.

Hér sést að miklu munar á mætingu milli landa en greinilegur munur er á stærð rannsóknar-hópa. Önnur greinin nefnir það sem mögulega ástæðu fyrir lágrí mætingu Hollendinga að þeir þurfa að mæta í viðtal hjá lækni eða hjúkrunarfræðing áður en hægt er að skipuleggja sjálfa ristilspeglunina. Þar þarf að taka með í reikninginn að fólk missir úr vinnu og þarf mögulega að ferðast einhverja vegalengd til að komast á staðinn. Það sama gildir ekki um Pólverja og Svía og telja þeir að þar kunni að vera einhver menningarlegur mismunur eins og almenningsvitund um ristilkrabbamein, skömm í kringum ristilsjúkdóma og hræðsla við sársaukafulla rannsókn eins og ristilspeglun sem valdi lágrí mætingu (28). Þess ber að geta að sama tíðrætti mætingakerfi var notað í rannsókninni sem bar saman ristilspeglun og sneiðmyndatöku af ristli í Hollandi (39).

Ástæðan fyrir góðri mætingu hjá okkur kann að vera fjölbætt. Ekki liggur fyrir hvaða undirbúningsaðgerðir var farið í fyrir skimun en meðal þátta sem gætu hvatt lítið samfélag áfram í að mæta í skimun eru akkúrat krafturinn sem leynist í smæð þess. Fólk kann að vera opnara og líklegra til að drífa hvert annað af stað í speglun. Önnur ástæða má vera sú að þessi litlu samfélög finni frekar fyrir því ef einstaklingar innan þess fá ristilkrabbamein.

## 5.3 Áhættuþættir

### 5.3.1 Kyn

Sepa er oftast að finna í körlum en konum samkvæmt töflu 3. Þetta er síðan enn meira áberandi í töflu 4 sem sýnir að tíðnimunurinn er líka svona hjá kirtilæxlum, nema í algjörum undantekningum. Þetta var svo prófað og kom út að tölfræðilega marktækur munur liggur á milli sepamyndunar og kirtilæxlismyndunar eins og sést í töflu 5. Þessi kynbundni munur er í takt við það sem rannsóknir hafa sýnt (40). Eins passar þetta við þá staðreynd að færri konur greinast með ristilkrabbamein en karlar. Þó er þetta aðeins flóknara því aðrar rannsóknir sýna að konur séu líklegri til að hafa kirtilæxli í nærlægum (e. *proximal*) ristli sínum (41).

### 5.3.2 Reykingar

Saga um reykingar virðist auka líkindi á því að hafa sepa samkvæmt töflu 3 sem einnig er raunin þegar skoðuð er tafla 5 með tölfræðiprófinu. Ekki fannst þó marktæk aukning á kirtilæxlismynd-un hjá þeim sem höfðu reykt. Þetta er nokkuð á skjön við það sem aðrar rannsóknir sýna. Ein slík frá 1991 segir að reykingar auki bæði tíðni hýperplastískra sepa og kirtilæxla en ekki með mjög óyggjandi hætti, öryggisbil þeirra sleikja gildið 1,0 og þeir sýna ekki p-gildi. Ætla má að það sé mjög nálægt 0,05 hjá þeim (42). Önnur grein fullyrðir þó tvöfaldar til þrefaldar líkur á kirtilæxli hjá reykingafólki (43) með mjög svipaðar niðurstöður að baki (44) og voru í fyrstu greininni sem ég nefndi. Í okkar rannsókn var reykingafólki þó aðeins skipt niður eftir þeim sem höfðu aldrei nokkurn tíma reykt og þá sem hefðu reykt og það innihélt þá bæði fiktara á ungdómsárum og stórreykingamenn. Ef þetta yrði gert aftur væri kannski vit að skrá þungreykingamenn sér og sjá hvort þeir hefðu marktækt fleiri kirtilæxli. Einnig væri hægt að skrá fjölda pakkaára til að athuga þetta.

### 5.3.3 Ættartengsl

Af þeim 55 einstaklingum sem kváðust hafa 1 gráðu ættartengsl um ristilkrabbamein fundust 19 með kirtilæxli. Þegar þetta var prófað með lógistískri aðhvarfsgreiningu kom út marktækur munur með 2,4 földum líkum fyrir þá að hafa kirtilæxli. Samkvæmt sömu aðhvarfsgreiningu virðast ekki auknar líkur á myndun hýperplastískra sepa. Þetta er í samræmi við rannsókn sem ég skoðaði sem að vísu segir að aukningin á líkunum sé 3,25 (45). Að auki er áhugavert að ekki fleiri skuli hafa skráð sig með 2 gráðu ættartengsl (30 manns) því maður myndi ætla að það ættu að vera fleiri í þeim flokki en þeir sem hafa 1 gráðu tengsl (55 manns). Þetta þykir mér benda til að því miður veit fólk ekki nákvæmlega hvaða krabbamein ættingjar sínir hafa/höfðu og þá nákvæmlega hvar.

## 5.4 Næmi og sértækni

Okkar mælda 79,3 % næmi kemur ekki að sök því allir separ sem sáust voru teknir. Við vitum hins vegar ekki hvort lækningin missti alfarið af einhverjum sepum sem voru kirtilæxli. Sértækni hjá okkur var 90,8% og eru bæði þessi gildi nokkuð í takt við rannsókn sem tók saman fjórar greinar um skimanir með ristilspeglun og mældi þar næmi á kirtilæxli stærri en 6 mm frá 75% til 93% en sértækni frá 89% - 91% (27). Kraftur mælinga okkar er ekki mikill í ljósi lítills rannsóknarhóps (178 einstaklingar) þar sem ekki var farið að flokka eftir NICE flokkun fyrr en árið 2016.

Það vakti athygli okkar að 6 af 12 falskt neikvætt greindum sepum lágu í vinstri ristli eins og sjá má í töflu 7 en lækningin sem framkvæmdi speglaþingarnar, Ásgeir Böðvarsson, talaði um að í ristil-speglun sem ekki væri hluti af skimun myndi hann frekar leyfa sér að sleppa því að taka sepa sem hann teldi hýperplastíska í vinstri ristli. Að gefnu tilefni vil ég benda á þann kost að allar speglaþingir voru gerðar af sama speglara sem veldur því að hinn litli kraftur sem við fáum úr okkar fámenna þýði deilist allur á einn speglara.

Í töflu 8 má sjá að allir falsk neikvæðu separnar voru flatir að útlitsgerð. Þó er rétt að benda á að langflestir sepanna sem teknir voru höfðu flata lögun, þann samanburð má sjá á mynd 6. Þess má geta að þrjár af þessum 12 voru af meingerðinni adenoma serratum en þeir voru allir staðsettir í endaparmi (*l. rectum*) svo hér er um undantekningu frá reglunni sem ég talaði um í kafla 1.3 að 75%



flatra sagtenntra sepa (*e. sessile serrated polyps*) liggja í hægri ristli þ.e. þeir til heyra 25 prósentu hópnum. (7).

## 5.5 Sepalýsingar

Í kafla 4.4 eru myndrænar lýsingar sem lýsa eiginleikum, fjölda og staðsetningum þeirra sepa sem teknir voru. Mynd 2 sýnir okkur hve marga sepa fólk hafi sem hafði á annaðborð sepa, þessir separ sjást svo á mynd 3 þar sem búið er að fá meingerð þeirra metna hjá meinafræðingi. Yfirgnæfandi meirihluti sepanna var hýperplastískur en ég hef nú þegar rætt um tíðni þeirra. Þess ber að geta að Mynd 3 endurspeglar ekki tíðni sepa í fólki heldur bara meingerð þeirra.

Mynd 4 sýnir okkur stærðardreifingu sepanna. Sjá má að adenoma tubulovillosum flokkurinn er nokkuð stærri en adenoma tubulare. Serratam æxlin eru svo á svipaðri stærðargráðu og þau af tubulare gerð. Krabbameinin eru áberandi stærst.

Mynd 5 sýnir staðsetningu sepa í ristli og um 78% þeirra eru í vinstri ristli. Við athugðum einnig hvort staðsetning sepanna hefði breyst eitthvað á því tímabili sem skimunin stóð yfir með það að markmiði að skoða hvort tíðni þeirra væri að aukast í hægri ristli. Ekki er að sjá neina slíka tilhneingingu ef skoðuð er tafla 9.

## 5.6 Gæðabættir rannsóknar

### 5.6.1 Fylgikvillar

Tafla 10. Í nútíma viðmiðunarreglum (37) segir að tíðni holgatana (*l. perforatio "sprunginn þarmur"*) eigi að vera undir 1/1000 tilvikum. Engin holgötun átti sér stað í okkar rannsókn. Sömu viðmiðunarreglur segja að tíðni alvarlegra blæðinga eigi að vera 1/200 tilvikum sem gerir um 0,5% en það er hjá okkur um 0,63%. Þar erum við örlítið hærri en viðmið segja. Hugtakið alvarleg blæðing má túlka sem blæðingu sem krefst sjúkrahúsinnlagnar sem voru 3 af 4 blæðingum.

Allar þessar blæðingar gerðust þegar verið var að fjarlægja sepa. Tvær af þessum þrem spöglunum sem höfðu í för með sér sjúkrahúsinnlögn hafa mögulegt forvarnargildi gegn ristilkrabbameini því í þeim fannst kirtilæxli en í einni var sepinn hýperplastískur.

### 5.6.2 Lyfjagjöf

Í töflu 11 höfum við gróft yfirlit hvernig lyfjagjöf var háttað og hún sett fram miðað við sársaukaupplifun sjúklings. Taka ber fram að þarna vantar gildi hjá um 108 sjúklingsum í sársaukaflokkuninni en sú skráning var ekki gerð sem skyldi fyrstu ár skimunarinnar.

Sjá má á meðaltölum lyfjanna Dormicum og Leptanal að lyfjaskammturinn eykst eftir því sem sársaukaupplifunin er meiri eins og við má búast. Tíðni gjafa þeirra er ansi svipuð eða í 98-99% tilvika. Oft á tíðum þegar fólk sleppir lyfjum er það til þess að geta ekið sjálf heim eftir rannsókn. Í tilviki

Buscopans er ekki eins tíð lyfjagjöf (31,1%) en það er notað til að losa krampa í ristlinum. Tíðni notkunar þess er mjög svipuð í fyrstu þrem sársaukastigunum en rýkur svo upp í flokki þeirra sem finna mikinn sársauka. Þar er hugsanlegt að þessi krampi valdi megninu af þeim óþægindum sem setur fólk þetta hátt í sársaukaskala.

## 6 Ályktanir

Með undanförunum texta tel ég mig hafa nefnt nóg til að taka því sem gildu að kirtilæxli séu forstigi krabbameina og að ávinningur felist í fjarlægingu þeirra. Tíðni sepa mældist 51,4%, kirtilæxla 19,6% og krabbameina 0,86%. Kvenkyn mældist verndandi þáttur fyrir bæði sepum og kirtilæxlum. Reykingar auka líkur á að hafa hýperplastíska sepa en ekki kirtilæxli. Ættartengsl um ristilkrabbamein af fyrstu gráðu auka líkur að hafa kirtilæxli en ekki hýperplastíska sepa. Rannsóknin staðfestir einnig að gæði ristilspeglana í þessari skimun eru sambærilegar við það sem sést í öðrum rannsóknum hvað varðar næmi og sértækni en einnig m.t.t. fylgikvilla. Mætingin var 70% á Húsavík og 66% á Sauðárkróki úr þýði sem telur um 2% þjóðarinnar og fátt bendir til að mætingin yrði öllu lakari ef hafin yrði sambærileg skimun á landsvísu.

Það er mitt mat að ristilspeglun 55 ára einstaklinga henti ágætlega til skimunar á forstigum ristilkrabbameina og þar meðtalið á ristilkrabbameini. Nota mætti tölur úr þessari rannsókn til upplýsingar fyrir almenning hvernig ákveðnir hópar séu í aukinni áhættu á að þróa með sér kirtilæxli og þar af leiðandi krabbamein. Mikilvægt yrði að hvetja til mætingar í skimun á landsvísu með því að upplýsa almenning um ávinninginn sem hlýst af henni.

## 7 Heimildaskrá

1. Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. 2014.
2. Krabbameinsskrá. Tölfræði um krabbamein í ristli og endaparmi 2013-2017 [Sótt af: <https://www.krabb.is/krabbameinsskra/upplýsingar-um-krabbamein/krabbamein-a-o/ristill-og-endatharmur>].
3. Krabbameinsskrá. Tölfræði um 5 ára lifun karla með ristil og endaparmskrabbamein 2003-2012 [Sótt af : <https://www.krabb.is/krabbameinsskra/upplýsingar-um-krabbamein/toflur/lifun-karlar>].
4. Krabbameinsskrá. Tölfræði um lifun kvenna með ristil og endaparmskrabbamein 2003-2012 [Sótt af: <https://www.krabb.is/krabbameinsskra/upplýsingar-um-krabbamein/toflur/lifun-konur>].
5. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JJJWjogW. Malignant colorectal polyps. 2010;16(25):3103.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology: Elsevier Health Sciences; 2013.
7. Okamoto K, Kitamura S, Kimura T, Nakagawa T, Sogabe M, Miyamoto H, et al. Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: current status and management. 2017;32(2):358-67.
8. Meseeha M, Attia M, Dulebohn S, Gossman WJS. Colon Polyps. 2018.
9. Jass JRJCG, Hepatology. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? 2004;2(1):1-8.
10. Tursi A, Papa A, Danese SJAp, therapeutics. the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. 2015;42(6):664-84.
11. Carabotti M, Annibale BJDic. Treatment of diverticular disease: an update on latest evidence and clinical implications. 2018;7.
12. Abboud ME, Frasure SE, Stone MBJWjoem. Ultrasound diagnosis of diverticulitis. 2016;7(1):74.
13. Tursi AJCOiCN, Care M. Dietary pattern and colonic diverticulosis. 2017;20(5):409-13.
14. Oma E, Jorgensen L, Meisner S, Henriksen NJH. Colonic diverticulosis is associated with abdominal wall hernia. 2017;21(4):525-9.
15. von Rahden BH, Germer C-TJLsaos. Pathogenesis of colonic diverticular disease. 2012;397(7):1025-33.
16. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. 2013;11(12):1609-13.
17. Issa IA, Nouredine MJWjog. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. 2017;23(28):5086.
18. Kronborg O, Jørgensen O, Fenger C, Rasmussen MJSjog. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. 2004;39(9):846-51.
19. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. 2004;126(7):1674-80.

20. Van Rossum L, Van Rijn A, Laheij R, Van Oijen M, Fockens P, Jansen J, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. 2009;101(8):1274.
21. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DAJ. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. 2014;160(3):171-81.
22. Ahlquist DAJ. Multi-target stool DNA test: a new high bar for noninvasive screening. 2015;60(3):623-33.
23. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. 2014;370(14):1287-97.
24. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. 2009;361(12):1179-87.
25. Martín-López J, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, Molina-López TJ. Comparison of the accuracy of CT colonography and colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer. 2014;16(3):O82-O9.
26. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry Jr CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. 1992;326(10):653-7.
27. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'connor E, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. 2016;315(23):2576-94.
28. Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, et al. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. 2016;176(7):894-902.
29. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. 2014;312(6):606-15.
30. Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. 2018;87(1):213-21. e2.
31. Harrison NM, Hjelkrem M. Bowel cleansing before colonoscopy: Balancing efficacy, safety, cost and patient tolerance. 2016;8(1):4.
32. Katz PO, Rex DK, Epstein M, Grandhi NK, Vanner S, Hookey LC, et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. 2013;108(3):401.
33. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2012;143(3):844-57.
34. Vanaclocha-Espi M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Valverde-Roig MJ, Pérez E, Nolasco A, et al. Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs. 2019;118:304-8.
35. Amornyotin S. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. 2013;5(11):527.
36. Eshghi MJ, Fatemi R, Hashemy A, Aldulaimi D, Khodadoostan MJ. A retrospective study of patients with colorectal polyps. 2011;4(1):17.

37. Jover R, Herraiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. 2012;44(04):444-51.
38. Granlund J, Svensson T, Granath F, Hjern F, Ekbohm A, Blomqvist P, et al. Diverticular disease and the risk of colon cancer—a population-based case–control study. 2011;34(6):675-81.
39. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. 2012;13(1):55-64.
40. Qumseya BJ, Coe S, Wallace MBJC, gastroenterology t. The effect of polyp location and patient gender on the presence of dysplasia in colonic polyps. 2012;3(7):e20.
41. Kim S-E, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M-KJWjogW. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. 2015;21(17):5167.
42. Zahm SH, Cocco P, Blair AJA Joh. Tobacco smoking as a risk factor for colon polyps. 1991;81(7):846-9.
43. Grahn SW, Varma MGJCic, surgery r. Factors that increase risk of colon polyps. 2008;21(04):247-55.
44. Terry MB, Neugut AIJA Joe. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. 1998;147(10):903-10.
45. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. 1996;334(2):82-7.