

Lifrarfrumukrabbamein á Íslandi

Ágrip

Brynja
Ragnarsdóttir¹,
Jón Gunnlaugur
Jónasson^{1,2}
Hrafn Tulinius^{1,3},
Sigurður Ólafsson⁴

Inngangur: Nýgengi lifrarfrumukrabbameins (hepatocellular carcinoma) er mjög mismunandi eftir löndum og landsvæðum. Í Norður-Evrópu er nýgengið lágt (um það bil fimm á 100.000) og hefur stærsti hluti sjúklinganna skorpulifur. Á Íslandi hefur tíðni skorpulifrar og sýkinga af lifrabólguveirum verið talin lág, en þetta eru megináhættuþættir fyrir lifrarfrumukrabbameini. Markmið þessarar rannsóknar var að kanna nýgengi lifrarfrumukrabbameins á Íslandi og tengsl við þekkta áhættuþætti þessa sjúkdóms.

Efniviður og aðferðir: Allir sjúklingar á Íslandi, sem greindust með þessa tegund krabbameins á tímabilinu 1984-1998, voru með í rannsókninni. Leitað var í tölvuskram Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði, meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri og í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands. Greining var staðfest með vefjasýni. Upplýsingar voru unnar úr vefjagreiningarsvörum, krufningarskýrslum og sjúkraskram sjúkrahúsa.

Niðurstöður: Alls greindist 71 einstaklingur, 51 karl og 20 konur. Meðalaldur karla við greiningu var 69,3 ár (18-95) og kvenna 72,9 ár (52-89). Aldursstaðlað nýgengi á tímabilinu var 1,08 á 100.000 (nýgengi karla 2,10, kvenna 0,67). Nýgengi hækkaði ekki marktækt á tímabilinu. Algengustu áhættuþættirnir voru misnotkun áfengis (15,5%) og hemochromatosis (11%). Skorpulifur höfðu 23 (32%) en 39 (55%) höfðu engan þekktan áhættuþátt. Af þeim 55 tilvikum þar sem upplýsingar voru til um lifrarvef reyndust 27 hafa lifrar-sjúkdóm utan æxlis.

Ályktanir: 1) Nýgengi lifrarfrumukrabbameins er lægra á Íslandi en í nágrannalöndum. 2) Misnotkun áfengis og hemochromatosis eru algengustu áhættuþættirnir hér á landi. 3) Hlutfall sjúklinga með skorpulifur er lágt.

Inngangur

Lifrarfrumukrabbamein (hepatocellular carcinoma) eru æxli upprunnin frá lifrarfrumum. Þau eru meðal algengustu krabbameina í heiminum en nýgengi er þó afar mismunandi eftir landsvæðum (1). Það er hæst í Asíu þar sem 20-30 ný tilfelli greinast árlega á hverja 100.000 íbúa. Sjúkdómurinn er mun sjaldgæfari í Mið- og Norður-Evrópu, þar sem nýgengi er innan við fimm á 100.000 íbúa. Þessi mikli munur

ENGLISH SUMMARY

Ragnarsdóttir B, Ólafsson S, Jónasson JG, Tulinius H

Hepatocellular carcinoma in Iceland

Læknaðilið 2001; 87: 527-31

Introduction: The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) varies throughout the world, being relatively low in Northern Europe (less than five per 100,000 population) where the majority of the patients have cirrhosis. In Iceland the prevalence of viral hepatitis and cirrhosis, the main risk factors for HCC, is lower than reported in many other countries. The aim of our study was to investigate the incidence and etiology of HCC in Iceland.

Material and methods: All patients diagnosed with HCC in Iceland in 1984-1998 were included in the study. Histologic diagnosis was required for inclusion. Patients were identified from the Icelandic Cancer Registry and by reviewing autopsy and histopathology reports. Further information was obtained from medical records.

Results: A total of 71 cases of HCC were identified, 51 males and 20 females. The mean age for males was 69.3 years (18-95) and 73 years (52-89) for females. The age-standardized annual incidence rate of HCC was 1.08/100,000 (males 2.10, females 0.67). The incidence did not increase significantly during the study period. Alcohol abuse (15.5%) and hemochromatosis (11%) were the most common risk factors. Twenty-three (32%) had cirrhosis but 39 (55%) had no known risk factors. Of 55 cases where non-neoplastic tissue was available for examination, 27 had liver disease.

Conclusions: 1) The incidence of HCC in Iceland is lower than reported in other countries. 2) Alcohol abuse and hemochromatosis are the most common risk factors. 3) The ratio of patients with cirrhosis is low.

Key words: *hepatocellular carcinoma, epidemiology, etiology, Iceland.*

Correspondence: Sigurður Ólafsson: sigurdol@landspitali.is

skýrist aðallega af mismunandi tíðni áhættuþátta. Aðaláhættuþættir lifrarfrumukrabbameins eru lifrabólga B og C, skorpulifur og alfatoxín B. Þar sem nýgengi lifrarfrumukrabbameins er hæst svo sem í sumum löndum Asíu og Afríku er lifrabólga B landlæg (2).

Nýgengi sjúkdómsins hefur farið vaxandi á undanförunum árum, ekki síst í Bandaríkjunum og

¹Læknadeild Háskóla Íslands,
²Rannsóknastofa Háskólans í meinafræði,

³Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands,
⁴lyflækningadeild Landspítala Fossvogi. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Sigurður Ólafsson, lyflækningadeild Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími: 525 1000. Netfang: sigurdol@landspitali.is

Lykilord: *lifrarfrumukrabbamein, faraldsfræði, orsakir, Ísland.*

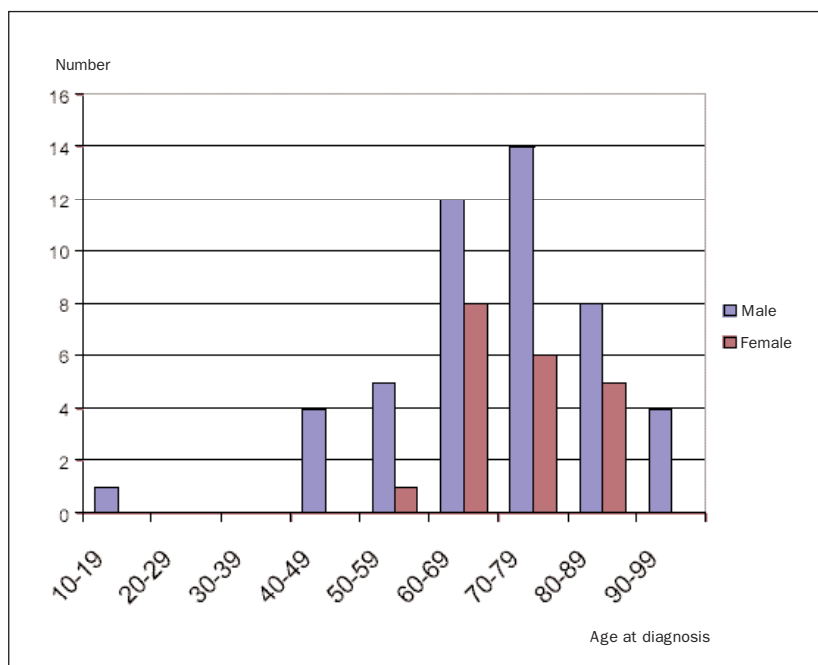


Figure 1. Age (years) at diagnosis of hepatocellular carcinoma.

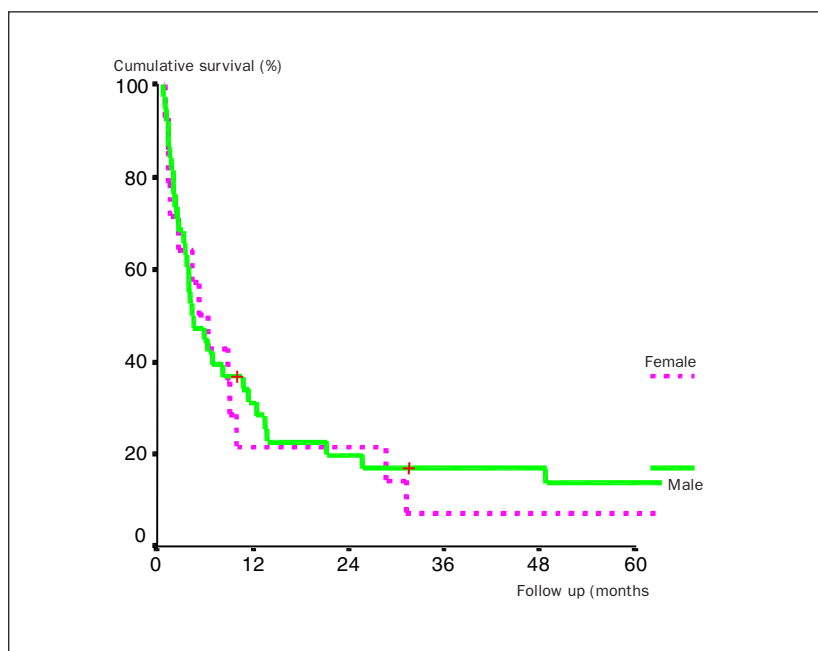


Figure 2. Survival of patients with hepatocellular carcinoma.

Evrópu (3,4). Ekki er til einhlít skýring á því en aukningin er að nokkru leyti rakin til faraldurs af lifrabólgu C. Lifrarfrumukrabbamein er illvígur sjúkdómur. Æxlið greinist yfirleitt seint og horfur sjúklinga eru slæmar. Faraldsfræði lifrarfrumukrabbameins hefur ekki verið rannsökuð hér á landi áður. Þeir sjúkdómar sem teljast til helstu áhættuþátta svo sem skorpulifur og lifrabólgu af völdum veira eru ekki taldir eins algengir hér á landi og víða annars staðar (5).

Megintilgangur þessarar rannsóknar var að athuga nýgengi og áhættuþætti lifrarfrumukrabbameins á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin náði til allra Íslendinga sem greindust með lifrarfrumukrabbamein frá 1. janúar 1984 til 31. desember 1998. Skilmerki við val þátttakenda var að greining væri staðfest með vefjasýni (SNOMED flokkun = T56000, M81703). Leitað var í tölvuskram Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði (RH) að öllum þeim sem fengu vefjagreininguna krabbamein upprunnið í lifur. Gerð var sams konar leit í skram meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri. Ef einhver vafi virtist á greiningunni endurskoðaði vefjameinafræðingur (JGJ) sýnin. Einnig var leitað í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands að öllum þeim sem fengu greininguna illkynja mein í lifur (C22.0, ICD-10 og 1550, ICD-9) á tímabilinu. Ef vefjafræðilega greiningu vantaði var athugað hvort gerð hefði verið frumurannsókn (cytology). Þannig var gerð tvöföld leit til að tryggja sem best að öll tilfelli væru talin með.

Upplýsingar um meingerð æxlis og lifrarjúkdóma voru unnar úr vefjagreiningarsvörum og krufningarskýrslum Rannsóknastofu Háskólans í meinafræði og meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri. Sérstaklega var athugað hvort lýst væri sjúklegum breytingum í lifrarvef utan æxlis. Upplýsinga um greiningu, lifrarsjúkdóma og aðra áhættuþætti, einkenni, rannsóknarniðurstöður, útbreiðslu æxlis, sjúkdómsgang og meðferð var aflað úr sjúkraskram sjúkrahúsa.

Lifun var metin með því að leita í þjóðskrá Hagstofu Íslands að skráningu þátttakenda þann 31. desember 1998 sem var lokadagsetning í eftirfylgni rannsóknarinnar. Dánarvottorð voru athuguð með tilliti til dánarorsakar.

Við tölfræðilega gagnavinnslu voru forritin Excel og SPSS notuð. Við útreikninga á lifun var notuð Kaplan-Meier aðferð. Útreikningar á nýgengi voru byggðir á mannfjöldatölum frá Hagstofu Íslands. Við útreikninga á aldrurstöðluðu nýgengi var miðað við alþjóðlegt staðalþýði (tölur frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands).

Tilskilin leyfi fyrir rannsókninni voru fengin hjá Tölvunefnd og Vísindasiðanefnd.

Niurstöður

Alls greindist 71 einstaklingur með lifrarfrumukrabbamein á tímabilinu samkvæmt vefjagreiningu, 51 karl og 20 konur. Auk þess voru átta einstaklingar í Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands með klíniska greiningu án þess að vefjagreining lægi fyrir. Í engu þessara tilvika hafði frumurannsókn verið gerð og voru þeir því útilokaðir.

Meðalaldur við greiningu var 69,3 ár hjá körlum (aldursbil 18-95 ár) og 72,9 ár hjá konum (aldursbil 52-89 ár). Flestir greindust á aldrinum 60-90 ára (mynd 1).

Nýngengi: Meðalnýngengi fyrir tímabilið miðað við íslenskt þýði var 1,83 tilfelli á hverja 100.000 íbúa á ári. Meðalnýngengi hjá körlum var 2,61 á 100.000 og hjá konum 1,04 á 100.000. Aldursstaðlað nýngengi miðað við alþjóðlegt staðalþýði var 1,08 fyrir bæði kynin en 2,10 hjá körlum og 0,67 hjá konum. Kynjahlutfall (karlar: konur) var 3,1:1. Til að athuga hvort breyting hefði orðið á nýngengi voru borin saman tvö tímabil. Meðalnýngengi var 1,792 fyrir tímabilið 1984-1988 og 2,148 fyrir árin 1994-1998. Þessi aukning var ekki marktæk ($P=0,594$).

Greining og útbreiðsla æxlis: Vefjagreining fékkst með nálarýni í 40 (56,3%) tilvikum, sýni teknu við skurðaðgerð í 17 (23,9%) og með krufningu í 14 tilvikum (19,7%). Alls var 21 einstaklingur (29,6%) krufinn. Algengustu einkennin voru kviðverkir (50,7%), slappleiki (28,4%) og megrun (22,4%). Alfafetóprótín var mælt hjá 39 sjúklingum og reyndist hækkað hjá 25 (64,1%). Meðaltal hækkaðra gilda var 10.466 $\mu\text{g/L}$ (14-158.000).

Hjá 32 sjúklingum var einn æxlisnútur í lifrinni, hjá tveimur voru þeir tveir en í 32 tilvikum voru æxlisnúturnar fleiri en tveir. Upplýsingar vantaði hjá fimm sjúklingum. Þar sem æxlið var eitt var meðalstærð 9,1 cm (2,5-22 cm). Hjá 23 sjúklingum óx æxlið í báðum lifrablöðum. Meinvörp fundust við greiningu hjá 12 einstaklingum. Algengustu staðir meinvarpa voru lungu (sex), svæðiseitlar (fjórir), nýrnaheittur, kviðveggur og hryggur (þrjú hvert).

Áhættuþættir: Af einstökum áhættuþáttum (tafla I) var misnotkun áfengis algengastur (15,5%). Hafa þarf í huga að ekki er alltaf getið um áfengisneyslu í sjúkraskrá. Hemochromatosis var næstalgengasti áhættuþátturinn (11% sjúklinga). Flestir þeirra sem höfðu annan hvorn þessara áhættuþátta voru með skorpulifur. Alls höfðu 23 (32%) sjúklingar skorpulifur. Skorpulifur af óþekktri orsök höfðu fimm einstaklingar (7%). Hjá 14 sjúklingum voru gerð blóðþóf fyrir lifrabólgu B. Þrjú voru HBsAg jákvæðir. Í einungis níu tilfellum var leitað að lifrabólgu C mótefnum og var enginn jákvæður. Hjá 39 (55%) fannst enginn áhættuþáttur.

Lifransjúkdómar samkvæmt vefjagreiningu: Í 55 tilvikum var unnt að meta lifrarvef utan æxlis með tilliti til sjúkdóma (tafla II). Hjá 13 sjúklingum var lifrarvefur eðlilegur en hjá 27 (49%) sáust ákveðin merki um lifransjúkdóm. Fullnægjandi upplýsingar skorti hjá 16 og voru hlutfallslega fleiri konur í þeim hópi. Ekkert þessara 16 hafði klínísku greiningu á lifransjúkdómi.

Af þeim 27 sem greindust með lifransjúkdóm við vefjarannsókn reyndust flestir með skorpulifur (tafla III). Í tveimur tilvikum greindist hemochromatosis án þess að skorpulifur væri jafnframt til staðar.

Table I. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Iceland.

Risk factors	Number (%)	Cirrhosis
Alcohol abuse	11 (15.5)	7
Hemochromatosis	8 (11.0)	6
Hepatitis B	3 (4.0)	1
Primary biliary cirrhosis	1 (1.5)	1
Autoimmune hepatitis	1 (1.5)	1
Adenoma	1 (1.5)	0
Wilson's disease	1 (1.5)	1
Chronic hepatitis of unknown cause	1 (1.5)	1
Cirrhosis of unknown cause	5 (7.0)	5
No known risk factors	39 (55.0)	0
Total	71 (100)	23

Table II. Histopathology of non-neoplastic liver.

Liver tissue	Men	Women	Total
Normal	9	4	13
Nonspecific changes	10	5	15
Liver disease	24	3	27
Not sufficient data	8	8	16
Total	51	20	71

Table III. Liver diseases in patients with hepatocellular carcinoma.

Liver disease	Number of cases	Sex (male/female)
Cirrhosis	23	21/2
Hemochromatosis (without cirrhosis)	2	2/0
Adenoma	1	0/1
Chronic hepatitis B	1	1/0
Total	27	24/3

Table IV. Etiology of cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma.

Etiology	Number (%)
Alcohol abuse	7 (30.4)
Hemochromatosis	6 (26.1)
Wilson's disease	1 (4.3)
Primary biliary cirrhosis	1 (4.3)
Autoimmune hepatitis	1 (4.3)
Chronic hepatitis of unknown cause	1 (4.3)
Chronic hepatitis B	1 (4.3)
Unknown cause	5 (21.7)
Total	23 (100)

Áfengisneysla og hemochromatosis voru algengustu orsakir skorpulifrar (30,4% og 26,1%) en í fimm tilvikum (21,7%) var orsökinn óþekkt (tafla IV).

Meðferð og lifun: Í flestum tilvikum, (51 sjúklingur) var engri sértækri meðferð beitt. Aðgerð með brotnámi lifrablaðs (lobectomy) var gerð á sjö sjúklingum en þrjú fengu lyf og/eða geisla.

Meðaltalslifun karla var 18 mánuðir, miðgildi 4,5 mánuðir. Meðaltalslifun kvenna var 16,5 mánuðir, miðgildi 5,8. Fimm ára lifun karla var 13,6% og kvenna 7,14% (mynd 2).

Umræða

Þessi rannsókn er eftir bestu vitund höfunda sú eina þar sem faraldsfræði lifrarfrumukrabbameins heillar þjóðar er athuguð með þeim hætti að byggja fyrst og fremst á vefjagreiningu. Skráning og varsla heilbrigðisupplýsinga er betri á Íslandi en annars staðar. Fyrri athuganir hafa einkum beinst að ákveðnum landshlutum eða borgum (6-8) eða þá að stuðst hefur verið við krabbameinsskrár (9). Greining er ekki eins nákvæm í slíkum skrá og ef notast er við vefjagreiningu eingöngu, eins og í okkar rannsókn. Vefjarannsóknar er hins vegar ekki alltaf þörf við greiningu á lifrarfrumukrabbameini hjá sjúklingum með æxli í lifur til dæmis ef saman fer jákvæð frumurannsókn og/eða veruleg hækkun á alfa-fetóprótíni (2). Hugsanlegt er því að raunverulegt nýgengi sé nokkru hærra en fram kemur í niðurstöðum okkar þar sem þeir sjúklingar sem höfðu klíniska greiningu voru ekki taldir með. Frumurannsókn var hins vegar ekki gerð hjá neinum þeirra. Þrátt fyrir þessa mögulegu skekkju er nýgengi hér á landi mjög lágt.

Nýgengi lifrarfrumukrabbameins á Íslandi, 1,08 á 100.000 á ári, er lægra en lýst er í öðrum samþærilegum rannsóknnum. Nýgengið er einna lægst í löndum Norður-Evrópu. Nýgengi í Svíþjóð var 3,6 á 100.000 (8) og í Saarland í Þýskalandi 1,4 á 100.000 (7). Nýleg rannsókn í Bandaríkjunum sýndi aldurstaðlað nýgengi 2,4 (3). Sums staðar, einkum í Asíulöndum, er það mun hærra eða allt að 30 á 100.000 (2,10). Líklegasta skýringin á lágu nýgengi lifrarfrumukrabbameins á Íslandi er sú að þeir sjúkdómar sem teljast til aðaláhættuþátta eru ekki eins algengir hér og víða annars staðar. Rannsóknir hafa sýnt að tíðni skorpulifrar hér á landi er með því lægsta sem þekktist (5,11). Þetta á bæði við um skorpulifur af völdum alkóhóls og skorpulifur af öðrum orsökum. Jafnframt hefur dánartíðni af völdum alkóhólskorpulifrar lækkað hér á landi á undanförunum áratugum (5).

Líkt og í öðrum löndum Norður-Evrópu er tíðni langvinnrar lifrabólgu af völdum veira lág hér á landi miðað við það sem gerist til dæmis í Asíu og Afríku. Rannsókn hér á landi á úrtaki sjúklinga sem komu á göngudeildir vegna kvilla, annarra en lifrarsjúkdóma á árunum 1979 og 1987, sýndi að 0,14% voru HBsAg jákvæðir (12). Þetta hlutfall var svipað og annars staðar á Norðurlöndum. Þar sem nýgengi lifrarfrumukrabbameins er hvað hæst eru allt að 15% fbúa með lifrabólgu B (13). Talið er að lítið hafi verið um lifrabólgu C hér á landi þar til í lok áttunda áratugarins þegar sprautfíklum tók að fjölga mjög. Að meðaltali líða 25-30 ár frá smiti þar til þessir sjúklingar fá lifrarfrumukrabbamein (14). Áhrifa lifrabólgu C á nýgengi þessa krabbameins er því ekki farið að gæta hér á landi ennþá. Algengi lifrabólgu C mótefna meðal íslenskra blóðgjafa

reyndist vera 0,1% (15). Meðal bandarískra blóðgjafa eru um 0,5% smitaðir (16) og í spænskri rannsókn rúmlega 1% (17).

Á undanförunum áratugum hefur orðið vart aukningar á nýgengi lifrarfrumukrabbameins víða um heim. Í Bandaríkjunum jókst nýgengi úr 1,4 fyrir tímabilið 1976-1980 í 2,4 fyrir tímabilið 1991-1995 (3). Tvöföld aukning varð í Japan á tímabilinu 1963-1983 (6). Svipuð þróun hefur einnig orðið á Ítalíu (4) og í Svíþjóð (8) svo dæmi séu nefnd. Þessi aukning er talin tengjast lifrabólgu C. Ekki var marktæk aukning hér á landi. Líklega skýringu er að finna í lakkandi tíðni alkóhólskorpulifrar (5) svo og faraldsfræði lifrabólgu C hér á landi. Nýgengi lifrarfrumukrabbameins er mun hærra hjá körlum en konum. Þetta er í samræmi við niðurstöður annars staðar. Að hluta til skýrist þessi munur af mismunandi algengi áhættuþátta meðal kynjanna.

Mynstur áhættuþátta er verulega frábrugðið því sem rannsóknir í öðrum löndum hafa sýnt. Alls hafa 39 (55%) sjúklingar engan þekktan áhættuþátt. Þetta er hátt hlutfall miðað við rannsóknir annarra (7,8,18). Einungis 23 sjúklingar eða 32% voru með skorpulifur. Þetta er lægra hlutfall en lýst hefur verið annars staðar. Í nýlegri sænskri rannsókn var þetta hlutfall 72% (8) en á Ítalíu (4) og í Japan (19) er hlutfallið enn hærra. Hugsanlegt er að tíðni skorpulifrar og annarra áhættuþátta sé vanmetin í okkar rannsókn. Ekki var í öllum tilfellum unnt að meta vefjafraðilega lifrarvef utan æxla. Vel er þekkt að sjúklingar geta haft skorpulifur án þess að hafa um það klínísk merki. Ef einungis eru athugaðir þeir sjúklingar þar sem unnt var að rannsaka lifrarvef utan æxlis var hlutfall skorpulifrar 42%, sem er enn mjög lágt. Hið lága hlutfall sjúklinga með skorpulifur stafar væntanlega af mjög lágrí tíðni hennar hér á landi (5). Þá voru gerð blóðpróf á tiltölulega fáum sjúklingum með tilliti til lifrabólgu B og C. Með hliðsjón af því sem að ofan er sagt um faraldsfræði lifrabólgu C verður þó að teljast ólíklegt að margir hafi leynst með ógreint smit. Meginskýringin á hinu lága hlutfalli sjúklinga með þekktan áhættuþátt er líklegast lág tíðni þeirra hér á landi. Hver er þá undirrót krabbameinsins hjá þeim sem ekki eru í þekktum áhættuhópi? Hugsanlegt er að erfðafræðilegir þættir hafi þýðingu en umhverfisáhrif eru þó líklegri. Krabbameinsvaldandi efnasambönd, til dæmis lífræn leysiefni, hafa verið bendluð við tilurð lifrarfrumukrabbameins (20). Ekki voru tók á að kanna slíka mögulega áhættuþætti í okkar rannsókn.

Áfengismisnotkun var algengasti áhættuþátturinn. Mögulegt er að mikilvægi hennar sé vanáætlað í okkar rannsókn þar sem greiningin kemur ekki alltaf fram í sjúkraskýrslum. Áfengissjúklingar sem fá þessa tegund krabbameins hafa

yfirlætt skorpulifur. Rannsóknir benda þó til að áhættan sé aukin hjá þessum hópi, jafnvel þótt skorpulifur sé ekki til staðar (2). Af 11 áfengis-sjúklingum í okkar rannsókn höfðu sjö skorpulifur.

Hemochromatosis vegur mun þyngra sem áhættuþáttur hér á landi en annars staðar. Í sænsku rannsókninni reyndist einungis 1% hafa þennan kvilla (8). Þessi munur er mögulega til kominn vegna hlutfallslega lágrar tíðni annarra áhættuþátta eða ef til vill vegna nákvæmari upplýsinga í okkar rannsókn. Einnig er mögulegt að hemochromatosis sé raunverulega algengari hér á landi. Vitað er að sjúkdómurinn er algengur meðal Vestur-Evrópu-búa og viðamikil rannsókn á járnþúskaþing Íslendinga sýndi fram á óvenjumiklar járnþúskaþing og háa tíðni hemochromatosis hér á landi (21). Sjúklingar með hemochromatosis eru í aukinni hættu á að fá lifrarfrumukrabbamein en áhættan er fyrst og fremst bundin við þá sem komnir eru með skorpulifur þar sem tíðnin er allt að 200-föld (22). Af átta sjúklingum með hemochromatosis í okkar rannsókn voru sex með staðfesta skorpulifur.

Horfur sjúklinga sem greinast með lifrarfrumu-krabbamein eru afar slæmar. Þegar sjúklingur er kominn með einkenni er lifun oftast talin í vikum og mánuðum. Lifun hér á landi er sambærileg við það sem gerist í öðrum löndum (1,2).

Rannsókn okkar sýnir að nýgengi lifrarfrumukrabbameins er lægra hér á landi en annars staðar er lýst í sambærilegum rannsóknum. Mynstur helstu áhættuþátta er einnig frábrugðið því sem gerist annars staðar. Skýringa er helst að leita í lágrri tíðni skorpulifrar og lifrabólgu af völdum veira hér á landi.

Þakkir

Erni Ólafssyni tölfræðingi er þökkun aðstoð við tölfræðilega úrvinnslu. Einnig eru Þorgeiri Þorgeirssyni yfirlækni meinafræðideildar Fjórðungssjúkrahússins á Akureyri færðar þakkir fyrir veitta aðstoð.

Heimildir

- Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253-7.
- Colombo M. Hepatocellular carcinoma. Review. *J Hepatol* 1992; 15: 225-36.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
- Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiramonte M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29: 944-52.
- Ludviksdóttir D, Skulason H, Jakobsson F, Thorisdóttir A, Cariglia N, Magnusson B, et al. Epidemiology of liver cirrhosis morbidity and mortality in Iceland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 61-6.
- Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987; 47: 4967-72.
- Rimkus K, Dhom G. The epidemiology of primary liver cancer in a West German population: the Saarland. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 248-56.
- Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. *Br J Cancer* 1996; 73: 128-32.
- Saracci R, Repetto F. Time trends of primary liver cancer: indication of increased incidence in selected cancer registry populations. *JNCI* 1980; 65: 241-7.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII. IARC Sci Publ No. 143.* Lyon: International Agency for Research and Cancer. World Health Organization; 1997.
- Skúlason H, Jakobson F, Þjóðleifsson B. Faraldsfræðileg rannsókn á skorpulifur á Íslandi. *Læknablaðið* 1987; 73: 315-8.
- Briem H, Weiland O, Einarsson ET, von Sydow M. Prevalence of hepatitis B virus markers in Icelandic outpatients and hospital personnel in 1979 and in 1987. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 149-53.
- Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. Hepatocellular carcinoma. NIH conference. *Ann Int Med* 1988; 108: 390-401.
- Castellas L, Vargas V, Gonzales A, Esteban J, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995; 15: 159-63.
- Löve A, Stanzeit B. Lifrabólguveiru C sýkingar á Íslandi. Greining og útbreiðsla. *Læknablaðið* 1994; 80: 447-51.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 351-5.
- Esteban JI, López-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Int Med* 1991; 115: 443-9.
- Villa E, Baldini GM, Pasquinelli C, Melegari M, Cariani E, Di Chirico G, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer* 1988; 62: 611-5.
- Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, Kondo Ym, Wada K. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.
- Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG. Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria-an epidemiological investigation. *Br J Cancer* 1984; 50: 389-97.
- Jonsson JJ, Johannesson GM, Sigfusson N, Magnusson B, Thjodleifsson B, Magnusson S. Prevalence of iron deficiency and iron overload in the adult Icelandic population. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1289-97.
- Niederer C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-9.