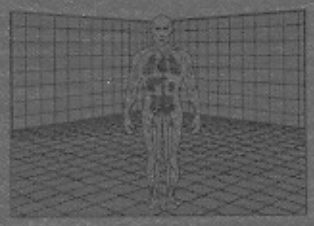
NR 2. DESEMBER 1994. ÅRGANG 4.

NORSK EPIDEMIOLOGI



Norsk Forening for Epidemiologi

Norwegian Journal of Epidemiology

Tema:
KREFT EPIDEMIOLOGI

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI
Nr 2. Desember 1994; 4.

Redaktør:
Espen Bjertness
Senter for epidemiologisk forskning
Instituttgruppe for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Oslo
Postboks: 1130 Blindern
0318 Oslo
Tlf: 22 85 06 36
Fax: 22 85 05 90
E-mail: espen, bjertness @ samfunnsmed. uio.no

Redaksjon:
Per Magnus og sekretær Liv Stene-Larsen
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. 22 04 22 00. Telefax. 22 04 23 51

ABONNEMENT:
Medlemsbladet sendes medlemmer av Norsk forening for epidemiologi og utvalgte biblioteker. Abonnement oppnås ved innmelding i foreningen (se side 101).

FAGLIGE BIDRAG:
Faglige bidrag og tips sendes redaktøren.

ISSN 0803-2491
Opplag: 700
Trykk:
Universitetsbibliotekets trykkeri, Oslo
Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

Redaktørens spalte 2

TEMA: KREFTEPIDEMIOLOGI

Innledning, Frøydis Langmark 3
Endringer i kreftinsidens, Frøydis Langmark 4
Clustering av krefttilfeller, Frøydis Langmark 15
Fordeling av årsaksvekt ved arbeids- og miljøbetingede sykdommer på basis av epidemiologiske data, Sverre Langård 26
Genetisk epidemiologi ved hyppige kreftformer, Pål Møller 32
Er øket antall kromosomskader i humane lymfocytter et mål for kreftrisiko? Inger -Lise Hansteen og medarbeidere 37
Epidemiologiske dypstudier: noen merknader, Eystein Glattre 41
Graviditeter og brystkreftrisiko: en populasjonsbasert, prospektiv studie av norske kvinner, Grethe Albrektsen, Ivar Heuch, Steinar Tretli, Gunnar Kvåle 44
Dysplasi og kreft i livmorhals - Har livsstilsfaktorer noen betydning? Anne O Olsen, Per Magnus, Kirsti Gjøen, Ivar Ørstavik, Toril Sauer 48
Kosthold og brystkreft, Maria Gard og Steinar Tretli .. 53
Kaffe konsum og kreftinsidens, Inger Stensvold og Bjarne K Jacobsen 60
Kreftrisiko i restaurantbransjen, Kristina Kjærheim ... 66
Hva særpreger kreftforekomst i landbrukssektoren, Petter Kristensen 74
Lungekreft blant sveisere og andre produksjonsarbeidere ved samme bedrift, Tor Erik Danielsen Sverre Langård, Aage Andersen 79
Prediksjon av kreftdødelighet basert på relativ overlevelse, Anders Engeland, Tor Haldorsen, Steinar Tretli 82
Relativ overlevelse og forventet overlevelse, Per-Henrik Zahl 86
Correlated frailty models- Modelling of unobserved correlated risks of deaths, Per-Henrik Zahl 90

ANDRE ARTIKLER

Scientific communication, Elisabeth Heseltine 96

FRIST FOR BIDRAG TIL NESTE UTGIVELSE

25. MARS

TEMA: INFEKSJONS EPIDEMIOLOGI

DERETTER: RØYKING OG ALKOHOL

Redaktørens spalte

Rett før årsskiftet takker man kjente for året som snart har gått. «Takk for det gamle» - og så gjør man seg raskt en oppfatning av hvor positivt vennskapet eller samarbeidet har vært. Enten så forteller man det, underslår noe, eller lar være å si noe. Hvis man velger å tie, må man være klar over at ensidig manglende publikasjon, såkalt publikasjonsbias, kan være meget uheldig for dem som kommer på mottakerens vei. «Ingen nyheter» gir mottakeren assosiasjonen: «ingen dårlige nyheter». For det er vel gjerne når sammenhengen ikke er positiv - «ingen forskjell» - at man velger å tie, og er sammenhengen negativ er det vanskelig å komme så langt som til å takke for Det Gamle, ihvertfall i et anerkjent tidsskrift.

Piet Hein kan kanskje gi gode råd for det nye året i «Gamle sanheder vendes» og i «To passivister - gruk om fatal fatalisme»:

*

Tanker skal tenkes
af den som tør,
undren skal ingen
spare paa.
Og det er en taabe
som ikke spør
om mer end ti vise
kan svare paa.

*

Der findes en slags optimister,
som burde slaas langsomt ihjel-:
dem der setter sig ned og tror,
det alt sammen gaar af sig selv.

Der findes en slags pessimister,
som bør utryddes tand for tand-:
dem der tror, at det dog ikke gaar,
selv om man gjør hvad man kan.

*

Temanummeret tar denne gang opp kreft epidemiologi. Redaksjonen takker Den Norske Kreftforening for økonomisk støtte til trykking, skrivevillige kreftforskere takkes, og instituttoverlege Frøydis Langmark takkes for et godt samarbeide om temanummeret.

Hold av dagene 6. og 7. juni 1995. Da arrangeres «Den femte norske epidemiologi-konferansen», i SAS-hotellet, Bryggen i Bergen (se forøvrig side 100)

Espen Bjertness

Tema:

KREFT EPIDEMIOLOGI

Frøydis Langmark:

Temanummeret av Norsk Epidemiologi: Kreftepidemiologi foreligger her. Sentrale miljøer har bidratt med en presentasjon av pågående forskningsprosjekter som spenner fra kromosomanalyser og genetisk epidemiologi via kreftrisiko i forbindelse med spesifikke yrkesgrupper, forskjellige levevaner og fruktbarhetsmønstre til dødelighetsrisiko. I tillegg diskuteres epidemiologisk metode.

Instituttoverlege dr. med Frøydis Langmark, Institutt for epidemiologisk kreftforskning, Kreftregisteret

Vi kan med dagens kunnskap forebygge 5 500 av de 22 000 krefttilfellene som vil inntreffe i året 2010. Utfordringene er å ville det - å gjøre det

Et senere nummer av Norsk Epidemiologi vil omfatte risikofaktorene røyking og alkohols betydning for sykdomspanoramaet. Disse forhold er derfor i forholdsvis liten grad berørt i dette temanummeret. Innledningsvis oppsummeres kreftbildet i går, i dag og i morgen med en summarisk diskusjon av prioriteringsutfordringene.

En viktig utfordring for forskningsmiljøene og tidsskriftene som formidlere er å sette enkeltstudienes resultater inn i en totalsammenheng. Påvisning av risiko for sykdom kan være en meget viktig brikke til å forstå sykdomsprosessen. Fra dette ståsted til folkeopplysning eller til praktisk anvendelse i forebyggelsessammenheng, er det et meget langt sprang.

Opphopning i avgrenset tid og/eller rom av krefttilfeller, clustering, kan være tilfeldig eller betydningsfull i risikosammenheng. Observasjonen av clustering har ofte sitt utspring i selve den berørte befolkningsgruppe. Håndteringen av spørsmålene om opphopning overhode foreligger, om opphopningen er reell, men sannsynlig uttrykk for tilfeldig variasjon eller om opphopningen er reell og bærer bud om sykdomsrisiko, er anerkjent vanskelig. Vi illustrerer i dette temanummeret et slikt vanskelig håndterbart clustercase fra norsk virkelighet.

Det er neppe tvilsomt at de mediaoppslag og den omseggripende folkeangst antatte kreftopphopninger får, delvis har sin rot i medias og kanskje andre miljøers formidling av sykdomsrisiko generelt. Epidemiologiske forskningsmiljøer har sannsynligvis et særskilt ansvar for at perspektiver og proposjoner blir tatt godt vare på.

I arbeidet med kunnskapsformidling til både leg og lærd er Den Norske Kreftforening en uhyre viktig støttespiller for fagmiljøene såvel på det faglige plan som det ressursmessige. Stor takk rettes derfor til Kreftforeningen i sin alminnelighet - og spesielt for støtten i forbindelse med utgivelsen av dette temanummeret.

ENDRINGER I INSIDENS AV OG OVERLEVELSE VED KREFT I NORGE.

En diskusjon av deskriptive datas betydning for prioriteringer

Frøydis Langmark

Frøydis Langmark
Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk kreftforskning
0310 Oslo

115 000 mennesker i Norge i dag har en gang fått en kreftdiagnose. I 1992 ble 19 000 nye tilfeller av kreft diagnostisert, bare 100 av disse var kreft hos barn. Kreftmønsteret (kreftformer og lokalisasjoner) er forskjellig for barn, unge og eldre. Der har vært en tildels betydelig økning av kreftforekomsten for alle aldersgruppper unntatt for aldersgruppen 0-14 år, og for de aller fleste kreftformene. Brystkreft (2100), prostatakreft (2300), tykk- og endetarmskreft (2900) og lungekreft (1700) utgjør tilsammen nær 50 % av totalantallet nye krefttilfeller. Økningen i kreft fra 1960-62 til 1990-92 har vært størst for ondartet føflekksvulst og lungekreft. Lungekreft er fortsatt hyppigere hos menn enn kvinner, men økningen har vært langt mer uttalt for kvinnene. For de fleste kreftformer har der vært en klar bedring i overlevelse mellom de to diagnoseperiodene 1960-61 og 1987-88, men med viktige unntak. Betydelige endringer i diagnostiske forhold (av betydning for forekomst - og overlevelsesdata) har funnet sted i perioden 1960-62 - 1990-92. Med bakgrunn i disse og andre data, blir proriteringsproblemene innen og mellom nedennevnte problemområder diskutert

1. Forebyggelse av forekomst av kreft
2. Forebyggelse av død av kreft
3. Reduksjon av lidelse hos de antatt ikke helbredelige.

Langmark F. **Changes in cancer incidence and survival in Norway. A discussion of descriptive data as basis for priorities.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 4-14

115 000 who once have had a cancer diagnosis, live in Norway today. In 1992, 19000 new cases of cancer were diagnosed, only 100 of these were children. The cancerpattern with regard to microscopical type and organsite is different between children and young people, and the elderly. There has been a considerable increase in cancer incidence between 1960-62 and 1990-92 for all age-groups except for children, 0-14 years, and for most cancer forms. Breast cancer (2100), prostate cancer (2300), colon and rectal cancer (2900) and lung cancer (1700) constitute close to 50 % of the annual number of new cancer cases. The increase in incidence from 1960-62 to 1990-92 has been most prominent for malignant melanoma and lungcancer. Lung cancer is still more frequent in males that in females, but the increase is much higher in females. For most cancer forms a moderate to dramatic increase in relative survival has occurred from the diagnostic period 1960-61 to 1987-88 - but with very important exceptions. Changes in diagnostic services, of considerable importance for incidence - and survival-data - have occurred during the period 1960-62 - 1990-92. With bases in these and other data, the priority-problems within and between the three important fields below are discussed.

1. Prevention of occurrence of cancer
2. Prevention of death of cancer
3. Reduction of suffering in the supposedly incurable.

Innledning

Noen få tabeller og figurer kan fortelle hovedtrekkene ved utviklingsmønsteret for kreftsykdommene i Norge de siste tiår. Antallet nye tilfeller per år, antallet døde per år og antallet i live, etter en gang å ha fått en kreftdiagnose er av stor betydning som grunnlag for planlegning av ressursbruk. Viktigere er det om slike og lignende beskrivende data kan brukes som grunnlag når det gjelder å prioritere riktig innen og mellom problemområdene

1. å forebygge forekomst av kreft
2. å forebygge død av kreft
3. å redusere lidelse hos de antatt ikke helbredelige

Få hvis noen sykdomsgrupper demonstrerer bedre disse dilemma for leg og lærd enn nettopp kreftsykdommene.

Forebyggelse av kreftforekomst er et komplisert felt å prioritere i. Variasjonen i kreftformenes antall er stor. Kun for omlag 25 % av de nye krefttilfellene som inntreffer årlig i Norge i dag, vet vi tilstrekkelig til teoretisk å kunne ha forebygget for 10-40 år siden - **i dag!** Av disse igjen er det bare en viss andel vi **kan** forebygge fremover, nemlig dem som vil inntreffe om cirka 10 år eller mer. De øvrige må ansees uavvendelige. Et visst unntak representerer mulighetene for forebyggelse av livmorhalskreft også i de nærmeste år, i det forstadiene kan fjernes og dermed kreftrisikoen. Livmorhalskreft utgjør imidlertid kun 2 % av det årlige antall nye krefttilfeller. Størsteparten av krefttilfellene som inngår i de 25 % har vel dokumentert levevaner som viktigste risikofaktor. På dette felt er avstanden stor mellom teoretisk kunnskap om risiko og dermed forebyggelsespotensiale og praktisk gjennomføring. Bare en liten andel av de forebyggbare er relatert til spesifikke kjemiske eller fysiske forhold i arbeidslivet. Praktiske tiltak har stor betydning for de spesielt eksponerte arbeidstakerne, men liten for den totale kreftforekomsten.

Omlag 40 % av kreftpasientene blir helbredet for sin sykdom. Dette tall er imidlertid lite informativt når vi vet at svulstens type og iboende biologi, organlokalisasjon, utbredelse i kroppen, pasientens alder og allmenntilstand samt behandlingens muligheter og mangler avgjør om helbredelsesprognosene vil være fra nær 0 % til nær 100 %. Bare for omlag 1 % av tilfellene der kreftsykdommen har spredt seg, har vi helbredende behandlingstilbud. Da vi ikke kan forebygge forekomsten av omlag 75 % av krefttilfellene - og kreft som har rukket å spre seg har svært dårlig prognose, dreier hovedaktivitetene i klinikken seg om å oppdage den ondartede svulsten så tidlig som mulig og sette alt inn på at primærbehandlingen blir helbredende.

De pasienter som statistisk har små muligheter for helbredelse, representerer nye utfordringer. Pasientene lever stadig lenger og forventer å få leve bedre med sin sykdom enn man gjorde tidligere, med ivaretagelse av kroppslige funksjoner og fravær av fysisk og så langt råd er, også psykisk smerte. Folks økte kunnskaper og forventninger, de kronisk sykes kompliserte symptomatologi, økende diagnostiske muligheter og forbedringene av lindrende behandlinger innebærer vanskelige prioriteringsvalg. Hvor langt man skal gå i diagnostiske utredninger ved kontroll av antatt uhelbredelige representerer etiske, kommunikasjonsmessige og ressursmessige dilemma.

Materiale og metoder

Tabeller og figurer i denne artikkel bygger på standard rutiner og standard programmer i Kreftregisteret for datainnsamling, stadieklassifikasjon og rangering av diagnosegrunnlag, samt for insidens, «prevalens» og relativ overlevelse. Disse er i detalj beskrevet i Kreftregisterets egne publikasjoner (1,2,3). Dødelighetsdata er hentet fra "Dødsårsaker i Norge 1992", Statistisk Sentralbyrå.

Forekomst, dødelighet og "prevalens"

Tabell 1 viser at det er stor variasjon i antallet nye krefttilfeller kreftformene imellom. Kreft totalt har økt hos begge kjønn, over 30-årsperioden 1960-62 til 1990-92 med over 60 % hos menn og over 40 % hos kvinner. Endringene i % for forskjellige aldersgrupper viser at også for unge voksne har kreft økt betydelig til tross for at kreft først og fremst rammer de eldre. Kreft hos barn derimot, holder seg totalt sett temmelig konstant. Kreft i magesekken har gått ned med mer enn det halve, og livmorhalskreft med en tidel, ellers har de øvrige solide kreftformene økt - men med høyst varierende intensitet. For de fleste kreftlokalisasjoner som er felles for de to kjønn, er kreft hyppigere hos menn enn hos kvinner. Kreftformene forbundet med soling og røyking - ondartet føflekksvulst og lungekreft - har økt mest, særlig lungekreft hos kvinner. Blodkreft (systemisk kreft i motsetning til de organrelaterte, såkalt solide kreftformene) har gått ned. Dette tall er vanskelig å bedømme, dels fordi diagnosekriterier for hva som er blodkreft og hva som er lymfeknutekreft har vært vanskelig i praksis. Forekomst av lymfeknutekreft har i samme tidsrom økt (ikke vist tabellarisk). Dels baseres blodkreftdiagnosen ikke alltid på undersøkelse i patologilaboratorium,

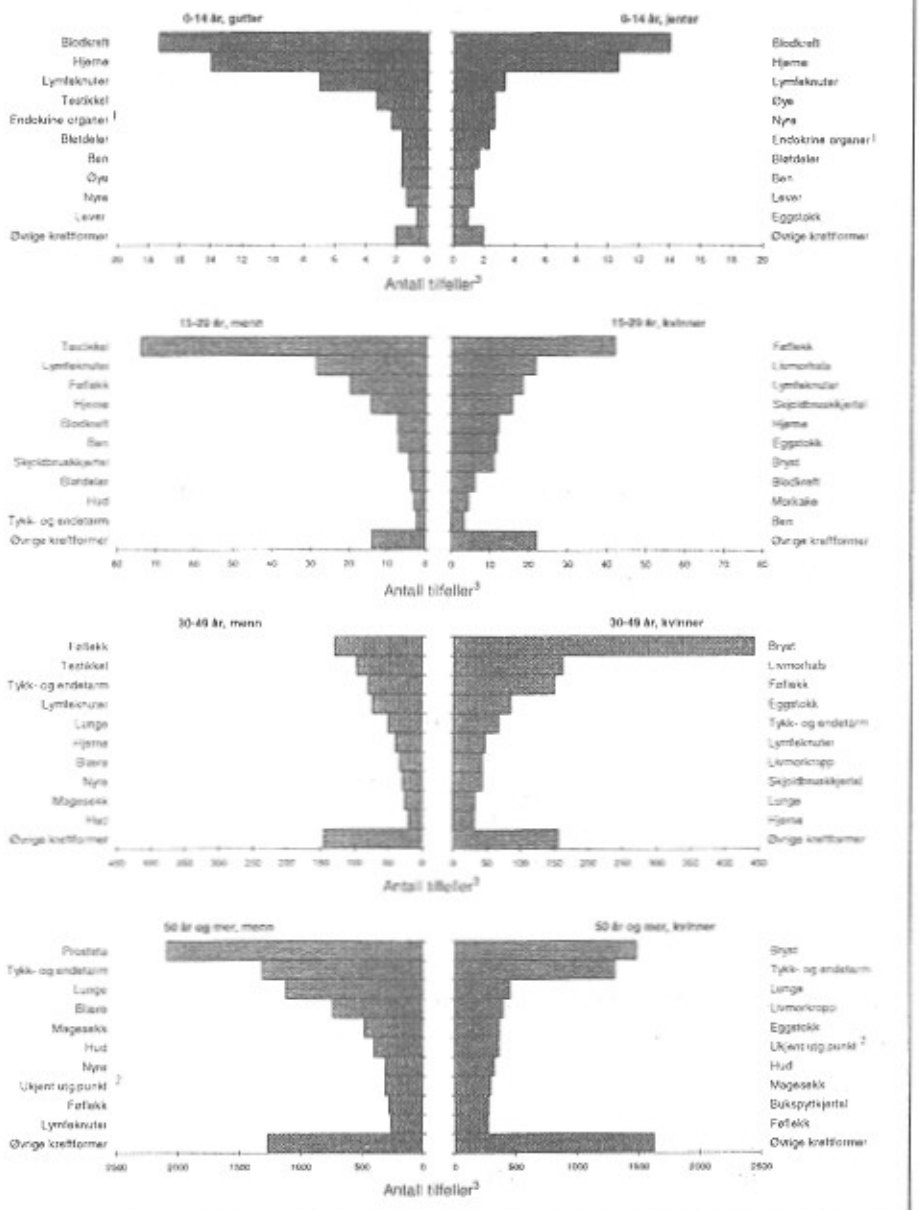
Tabell 1
En sammenlikning av forekomst for utvalgte kreftformer for diagnoseperiodene 1960-62 og 1990-92

Kreftlokalisasjon ICD-7	Organ	Kjønn	Alder[1]	Antall kreftilfeller 1960-62	Antall kreftilfeller 1990-92	Rater pr. 100 000[2] 1960-62	Rater pr. 100 000[2] 1990-92	Endring av ratene i %
140&207	Total kreft	M	*0-14*	*211*	*165*	*14.9*	*13.2*	*-11 %*
			15-29	*247*	*548*	*23.9*	*36.9*	*54 %*
			30-49	*1107*	*2245*	*74.7*	*119.8*	*60 %*
			50+	*11159*	*26102*	*776.1*	*1512.1*	*95 %*
				12724	29060	254.6	413.7	62 %
		K	*0-14*	*151*	*140*	*11.2*	*11.8*	*5 %*
			15-29	*219*	*522*	*22.1*	*36.9*	*67 %*
			30-49	*2379*	*3862*	*163.2*	*217.1*	*33 %*
			50+	*10288*	*22045*	*637.5*	*1051.5*	*65 %*
				13037	26569	230.8	327.3	42 %
151	Magesekk	M		2439	1513	49.2	21.0	-57 %
		K		1591	946	27.1	9.6	-65 %
153&154	Tykk- og endetarm	M		1339	4182	27.0	59.8	121 %
		K		1292	4133	22.2	45.2	104 %
157	Bukspyttkjertel	M		436	796	9.0	11.5	28 %
		K		338	869	5.9	9.0	53 %
162	Lunge	M		990	3516	19.6	51.3	162 %
		K		234	1460	4.1	19.1	366 %
170	Bryst	K		3011	6314	54.1	84.6	56 %
171	Livmorhals	K		1027	1156	19.1	17.1	-10 %
175	Eggstokk	K		916	1528	16.7	21.3	28 %
177	Prostata	M		2223	6296	47.6	86.0	81 %
178	Testikkel	M		211	613	4.2	9.2	119 %
181	Blære	M		670	2343	13.5	33.2	146 %
		K		297	776	5.0	8.4	68 %
190	Føflekk	M		194	1269	3.8	20.1	429 %
		K		229	1404	4.2	20.0	376 %
1930	Hjerne	M	*0-14*	*44*	*42*	*3.1*	*3.4*	*10 %*
			15+	*262*	*471*	*6.6*	*9.3*	*41 %*
				306	513	5.8	8.1	40 %
		K	*0-14*	*23*	*32*	*1.7*	*2.7*	*59 %*
			15+	*205*	*377*	*5.0*	*7.1*	*42 %*
				228	409	4.3	5.8	35 %
2071	Blodkreft	M	*0-14*	*80*	*52*	*5.7*	*4.1*	*-28 %*
			15+	*444*	*483*	*11.2*	*9.5*	*-15 %*
				524	535	10.1	7.8	-23 %
		K	*0-14*	*55*	*42*	*4.1*	*3.5*	*-15 %*
			15+	*348*	*401*	*8.6*	*7.6*	*-12 %*
				403	443	7.1	5.1	-28 %

[1] Tallene gjelder alle aldre samlet der ikke annet er angitt. Tallene for spesielle aldergrupper er satt i *kursiv*.
[2] Ratene som er gitt for alle aldersgrupper samlet er aldersjusterte rater standardisert i henhold til European Population. Ratene for spesielle aldersgrupper er aldersspesifikke rater.

Figur 1

Fordelingen av forekomster av de forskjellige kreftformer (organlokalisasjoner) for fire aldersgrupper basert på et årsgjennomsnitt for diagnoseperioden 1990-92.

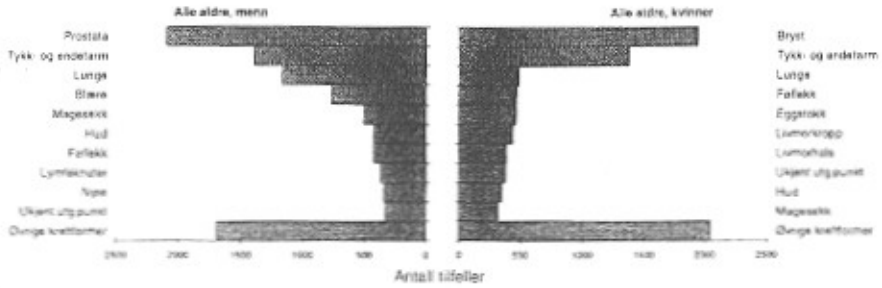


[1] Neuroblastom og andre svulster av endokrin natur.

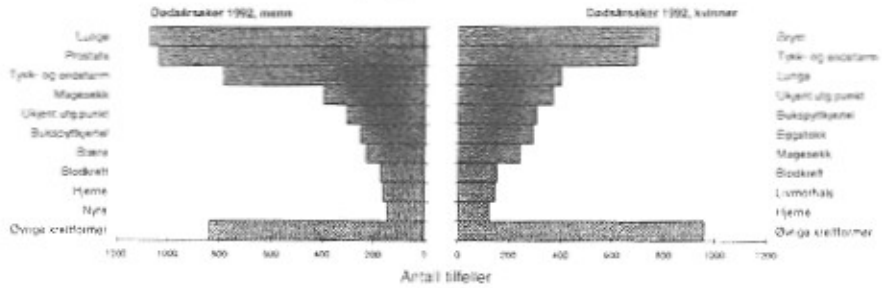
[2] Ukjent utgangspunkt representerer dels pasienter som er for gamle og syke til å utredes, dels pasienter der man tross massiv utredning ikke kan bestemme det organ hvor den primære kreftsvulst oppsto i.

[3] Merk at skalaen for antall tilfeller er forskjellig for hver aldersgruppe.

Figur 2a
Fordelingen av forekomster av de forskjellige kreftformer (organlokalisasjoner) for alle aldersgrupper for diagnoseperioden 1992.



Figur 2b
Fordelingen av dødsårsaker[1] for forskjellige kreftformer for 1992.



1 Data hentet fra Statistisk sentralbyrå's "Dødsårsaker 1992"

og da mister Kreftregisteret en meget viktig meldekilde. Vi kan således være underrapportert. Figur 1 viser fordelingen av de ti hyppigste kreftformene for fire aldersgrupper. Kontrastene mellom hvilke som er de hyppigste kreftformer hos barn, unge og eldre er iøynefallende, og danner grunnlag for innsikt om forskjeller i årsaks-sammenhenger for barnekreft og kreft hos voksne.

Figur 2a viser fordelingen av de ti hyppigste kreftformene for alle aldersgrupper samlet, sammenholdt med de ti hyppigste kreftdødsfall i samme periode, Figur 2b. Antallet døde av en kreftform henger selvsagt til en viss grad sammen med antallet som får kreftformen, men sammenholdes Figur 2b med Tabell 2 for "prevalens" (antall i live som en gang har fått kreftdiagnose), ser vi at lungekreft og brystkreft, som topper dødelighetsstatistikken for henholdsvis menn og kvinner, har et vesensforskjellig forløp. Tolkningen av tallene er at brystkreft-pasientene lever atskillig lenger etter diagnosetidspunktet enn lungekreftpasientene. Tabell 2 sier imidlertid ikke noe om hvem som er helbredet, og hvem som er henvist til å leve med sin sykdom og derfor trenger behandling og/eller støtte. Derfor er da også begrepet prevalens markert "prevalens".

Overlevelse

For samtlige kreftformer i tabell 3 er der skjedd en bedring i fem års relativ overlevelse - med unntak for lungekreft og bukspyttkjertelkreft som begge hadde og har dårlig prognose, og for livmorhalskreft som i utgangspunktet hadde relativt god prognose, men hvor liten fremgang sees. Og selv om det sees prognosebedring for de aller fleste kreftformer, er fortsatt store prognoseforskjeller til stede. Det bør her fremheves at moderate prosentvise prognosefremskritt for en hyppig kreftform kan representere flere vunne leveår enn en radikal forbedring i prognosen for en sjelden kreftform. I det store og hele er imidlertid de radikale forbedringer skjedd for kreftformer (blodkreft og testikkelkreft) som rammer barn og unge, og har derfor en særlig verdi, mens de moderate forbedringene har

Tabell 2

Antall personer som en gang har fått en kreftdiagnose og som er i live pr. 31.12.1992, totalt og oppdelt etter år etter diagnosen

Kreftlokalisasjon			Antall år etter diagnosen			
ICD-7	Organ	Totalt	<1	1–4	5–9	10+
140–204	Alle kreftformer samlet	115025	14313	35012	25644	40056
151	Magesekk	2480	400	707	549	824
153+154	Tykk- og endetarm	15384	2261	4264	3665	4174
157	Bukspyttkjertel	308	170	67	29	42
162	Lunge	2387	814	750	376	447
170	Bryst	20207	1862	5714	4592	8039
171	Livmorhals	6657	345	1008	979	4325
175	Eggstokk	3397	343	768	653	1633
177	Prostata	9776	2014	4346	2114	1302
178	Testikkel	2778	210	670	656	1242
181	Blære	7473	983	2516	1859	2115
190	Føflekk	9058	849	2847	2134	3228
204	Blodkreft	613	73	158	150	232

kommet de eldre til gode. Fem årsrelativ overlevelse er et tradisjonelt brukt mål for helbredelse av kreftsykdom. Skjult i tallene for overlevelsesforbedringer i Tabell 3 ligger imidlertid også utsettelse av død. Vi vet at pasientene i dag lever lenger med sin sykdom - med vekslende grad av symptomer, bivirkninger og funksjonalitet.

Diagnosegrunnlaget

Det er mange forhold innebygget i overlevelsestallene som gjør det vanskelig å bedømme den reelle forbedringen. For blærekreft er sannsynligvis en medisinsk-faglig beslutning i 1972 om å definere de biologisk mer godartede blæresvulstene som kreftsvulster én delforklaring til prognoseforbedringen. Forbedringen for føflekksvulst har sannsynlig økt tidligdiagnostikk som delforklaring. For blodkreft hos barn og unge samt ved testikkelkreft har der på den annen side altså skjedd dramatiske gjennombrudd for selve den helbredende behandling.

For å få et lite innblikk i hvorledes ikke bare patologenes svulstklassifikasjoner eller folks evne til å oppdage og få fjernet suspekte hudsvulster har endret seg, vises Tabell 4. For diagnosen av kreft i magesekken var tidligere klinisk skjønn alene eller røntgenbilde av magesekken uten vevsprøve hyppig, mens dette nå praktisk talt aldri er diagnosegrunnlaget. Den nye fiberoptiske diagnostikk med mulighet for å ta små vevsprøver (biopsier) gjennom lys- og kamerastyrte «slanger» uten operativt inngrep, har dramatisk forandret diagnosens sikkerhet. I dag blir nær 100 % av magesekkreft mikroskopisk fastslått.

For prostatakreft har nålebiopsiutviklingen, som reduserer nødvendigheten av større vevsprøver, i særlig grad ansvaret for den økte andel mikroskoperte tilfeller. Hvordan utvikling av stadig nye enzymatiske, immunologiske og andre serum-analyser vil påvirke prostata-diagnostikken, er det vanskelig å spå om.

For bukspyttkjertelkreft og for hjernesvulst synes dødsattest alene uten utredning av pasienten i live å ha blitt et viktig diagnosegrunnlag. Dødsattestdiagnose er ofte en gjetningsdiagnose ved dødssengen. Legen behøver ikke ha utredet eller enndog kjent pasienten på forhånd. Tallene speiler sannsynligvis mer en, av forskjellige grunner, oppstått trend blandt aktuelle gjetningsdiagnoser, enn en faktisk virkelighet.

At røntgenundersøkelse alene har økt som diagnosegrunnlag for de samme to kreftformer speiler på den annen side den betydelige utvikling i avansert billeddiagnostikk som har foregått og som spesielt for vanskelig

Tabell 3

En sammenlikning av 5 års relativ overlevelse for utvalgte kreftformer diagnostisert i periodene 1960-61 og 1988-87.

Kreftlokalisasjon ICD-7	Organ	Kjønn	Alder[1]	Relativ overlevelse i % 1960-61	1987-88
151	Magesekk	Kvinner		11	21
		Menn		12	20
153,154	Tykk- og endetarm	Kvinner		31	52
		Menn		31	46
157	Bukspyttkjertel	Kvinner		4	3
		Menn		1	2
162	Lunge	Kvinner		7	10
		Menn		8	8
170	Bryst	Kvinner		64	74
		Menn		28	63
171	Livmorhals	Kvinner		63	65
175	Eggstokk	Kvinner		32	46
177	Prostata	Menn		41	57
178	Testikkel			60	94
181	Blære	Kvinner		15	65
		Menn		31	70
190	Føflekk	Kvinner		73	90
		Menn		48	75
1930	Hjerne	Kvinner	*0-14*	*36*	*69*
			15-29	*45*	*44*
			30-49	*14*	*53*
			50-99	*5*	*5*
				17	28
		Menn	*0-14*	*32*	*71*
			15-29	*27*	*68*
			30-49	*6*	*41*
			50-99	*1*	*8*
				9	29
2071	Blodkreft	Kvinner	*0-14*	*0*	*61*
			15-29	*0*	*43*
			30-49	*3*	*32*
			50-99	*12*	*15*
				8	22
		Menn	*0-14*	*0*	*76*
			15-29	*10*	*54*
			30-49	*0*	*33*
			50-99	*12*	*17*
				8	30

[1] Tallene gjelder alle aldre samlet der ikke annet er angitt. Tallene for spesielle aldergrupper er satt i *kursiv*.

tilgjengelige kreftformer, har bedret diagnostikken betydelig - med eller uten vevsprøve inkludert.

Stadieklassifikasjon

Her er ikke fremstilt endringer i overlevelsestall for de forskjellige stadier av kreftsykdommene. Tabell 5 viser imidlertid endring i andelene av de forskjellige stadiene fra 1960-62 til 1990-92. Andelen lokalisert svulst har for de fleste former gått opp og er et viktig bidrag til å forklare overlevelsesforbedringene. Dog må vi ha in mente at stadiefastsettelse i 1960-62 og i 1990-92 er to helt forskjellige ting, kfr. diagnosegrunnlaget. For de to kreftformene lungekreft og bukspyttkjertelkreft, der vi ikke ser prognoseforbedring, finner vi imidlertid heller ingen vesentlig økt andel lokaliserte tilfeller.

Oppsummering av sentrale data

115 000 mennesker i Norge i dag har en gang fått en kreftdiagnose. I 1992 ble 19 000 nye tilfeller av kreft diagnostisert, bare 100 av disse var kreft hos barn. Kreftmønsteret (kreftformer og organlokalisajoner) er forskjellig for barn, unge og eldre. Der har vært en tildels betydelig økning av kreftforekomsten for alle aldersgrupper unntatt for aldersgruppen 0-14 år, og for de aller fleste kreftformene. Brystkreft (2100), prostatakreft (2300), tykk- og endetarmskreft (2900) og lungekreft (1700) utgjør tilsammen nær 50 % av totalantallet nye krefttilfeller. Økningen i kreft fra 1960-62 til 1990-92 har vært størst for ondartet føflekksvulst og lungekreft. Lungekreft er fortsatt hyppigere hos menn enn kvinner, men økningen har vært langt mer uttalt for kvinnene. For de fleste kreftformer har der vært en klar bedring i overlevelse mellom de to diagnoseperiodene 1960-61 og 1987-88, men med viktige

Tabell 4

En sammenlikning av basis for kreftdiagnosen for utvalgte kreftformer i diagnoseperiodene 1960-62 og 1990-92

Kreftlokalisasjon ICD-7	Organ	Kjønn	Totalt antall		Mikroskopisk undrsøkelse		Serumanalyse alene		Røntgen alene		Klinisk undersøkelse alene		Dødsattest alene	
			60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92
151	Magesekk	M	2439	1513	54 %	96 %	0 %	0 %	21 %	1 %	8 %	0 %	2 %	1 %
		K	1591	946	48 %	92 %	0 %	0 %	19 %	3 %	16 %	1 %	4 %	3 %
177	Prostata	M	2223	6296	56 %	87 %	0 %	1 %	19 %	1 %	18 %	1 %	2 %	1 %
157	Bukspyttkjertel	M	436	796	52 %	64 %	0 %	0 %	6 %	13 %	9 %	0 %	0 %	8 %
		K	338	869	48 %	56 %	0 %	0 %	4 %	15 %	13 %	0 %	1 %	10 %
1930	Hjerne	M	306	513	76 %	75 %	0 %	0 %	12 %	16 %	6 %	0 %	2 %	8 %
		K	228	409	79 %	74 %	0 %	0 %	11 %	16 %	7 %	0 %	1 %	8 %

Tabell 5

En sammenlikning av stadiefordeling for utvalgte kreftformer i diagnoseperiodene 1960-62 og 1990-92

Kreftlokalisasjon ICD-7	Organ	Totalt antall		Lokalisert svulst		Lokalisert svulst med lokal spredning		Fjern-spredning		Ukjent	
		60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92	60-62	90-92
151	Magesekk	4030	2459	27 %	37 %	19 %	26 %	43 %	32 %	10 %	5 %
177	Prostata	2223	6296	60 %	72 %	4 %	3 %	27 %	20 %	9 %	5 %
157	Bukspyttkjertel	774	1665	29 %	25 %	10 %	8 %	53 %	46 %	8 %	21 %
190	Føflekk	423	2673	74 %	89 %	10 %	3 %	13 %	5 %	3 %	3 %
162	Lunge	1224	4976	29 %	33 %	20 %	18 %	43 %	40 %	8 %	9 %
170	Bryst	2976	5809	45 %	58 %	42 %	33 %	10 %	7 %	3 %	1 %

unntak. Betydelige endringer i diagnostiske forhold (av betydning for forekomst og overlevelsesdata) har funnet sted i perioden 1960-62 - 1990-92.

Diskusjon

For samtlige av ovennevnte utvalgte og øvrige kreftformer finnes studier der sammenheng mellom én eller flere risikofaktorer og kreftutvikling er dokumentert. Slike studier kan bidra til å øke forståelsen for selve kreftutviklingsprosessen. De kan også øke forståelsen for betydningen av generelle sosioøkonomiske og f.eks. dietetiske rammer eller fruktbarhetsmønster for en befolknings sykdomsprofil. Vi vet også stadig mer om genetiske forhold ved selve kreftutviklingen. Langt sjeldnere enn ønskelig er, har ny kunnskap om miljømessige og genetiske risikofaktorer vist seg egnet til praktisk bruk for

å forebygge forekomst av kreft.

Med dagens kunnskap kan vi ikke forebygge noen av de særegne, men heldigvis sjeldne kreftformene hos barn og unge. Vi kan ikke forebygge de hyppige kreftformene tykk- og endetarmskreft, brystkreft og prostatakreft hos voksne og gamle. Forholdsvis sjelden har vi grunnlag for å ha en sikker formening om hvorfor og når kreftutvikling fant sted når vi stiller de årlige 19 000 nye kreftdiagnosene.

En liten andel av krefttilfellene (fortrinnsvis i bryst-, tykk- og endetarmskreft) forekommer i overhyppighet i noen familier. Oppfølging av slike risikofamilier kan bidra til at man hos noen familiemedlemmer kan diagnostisere kreft-forstadier (fortrinnsvis i tykk- og endetarm) og på den måten forebygge. Med dagens kunnskap utgjør disse pasientgruppene en meget liten andel av den totale kreftpasientgruppe.

De kreftformer vi teoretisk kan forebygge (25 %) utfra dagens kunnskap om årsakssammenhenger, er de som er forbundet med røyking, stort alkoholkonsum eventuelt i samspill med røyking, solforbrenning og langvarig soleksposisjon og eksposisjon for nikkel, asbest, radon og enkelte andre kjemisk/fysiske faktorer i industri - også disses kreftutviklingspotensiale oftest forsterket av røyking.
I tillegg kommer de kreftformer der forstadier til kreft lar seg oppspore og behandle så som ved livmorhalskreft og altså i noen få tilfeller av kreft i tykk- og endetarmen.

Av de teoretisk forebyggbare er lungekreft og ondartet føflekksvulst langt de hyppigste. Leveutsiktene er gode ved føflekkreft og dårlige ved lungekreft. Den i praksis enklest forebyggbare kreftform er livmorhalskreft ved at symptomfrie kreftforstadier gjennom den nå nasjonalt organiserte masseundersøkelse, kan diagnostiseres og behandles. Og det må sees i øynene at medisinske tiltak, om enn aldri så kostnadskrevende, er enklere å innføre i forebyggelsessammenheng enn tiltak som går på levevaner løs. Livmorhalskreft er imidlertid ikke særlig hyppig og har i utgangspunktet en forholdsvis god prognose. Endringer av levevaner i en befolkning tar tid. For at utslag på kreftbildet skal spores, må man i tillegg vente atskillige år p.g.a. den lange tid mellom første "effektive" eksposisjon til kreftsvulst lar seg diagnostisere. Det er derfor ikke å undre seg over at politiske prioriteringer innen forebyggelse av kreftforekomst har vært en medisinsk-teknisk livmorhalsprøve og ikke røykestopp - selv om antall helseskader og prognosene skulle tilsi det motsatte. Heller ikke kan man undre seg over at hovedinnsatsen har dreiet seg om og fortsatt dreier seg om

å forebygge død av kreft.

I lys av den dårlige prognose og manglende prognoseforbedring gjennom de siste 30 år for lungekreft, er imidlertid røykeavvikling faktisk det viktigste tiltak også for å forebygge død av lungekreft. For de fleste andre kreftformene, hvorav de færreste lar seg forebygge, vil svulstens iboende biologi, svulstmengde samt behandlingsregime være avgjørende for leveutsiktene. I dag vet vi ikke tilstrekkelig om svulstenes biologiske egenskaper til å bruke kunnskapen effektivt terapeutisk. Vi er for de fleste krefttilstandene derfor opptatt av at pasientene blir diagnostisert i så tidlige stadier som mulig, slik at behandlingen kan ha en kurativ intensjon. Den moderat for bedrede overlevelsesprosent for flertallet av kreftformene skyldes

overveiende sannsynlig følgende faktorer:
a) økt kunnskapsnivå som bringer pasientene til lege tidligere,
b) bedre allmenntilstand i befolkningen - selv gamle mennesker tåler operasjoner og andre harde behandlinger bedre,
c) endret kreftklassifikasjon med ny inklusjon av svulster med biologisk bedre prognose,
d) endret diagnostisk utredning der behandlingen i større grad svarer til faktisk sykdomsstadium
e) endringer i pre-, per- og postoperativ innsats med betydelig reduksjon av postoperativ dødelighet som resultat,
f) spesifikk kreftbehandling i form av stråler, cellegifter og spesiell kirurgisk teknikk
g) for noen svulstformer effektiv kurativ behandling også av tilbakefall takket være tett oppfølging og diagnostikk over lengre tid etter primærbehandlingen.

For noen få kreftformer har f) og g) ført til dramatiske prognoseforbedringer. Utviklingen på en del av punktene a) til e) gjelder på den annen side for helsevesenet og sykdomspanoramaet generelt og ikke kreftsykdommene spesielt.
Prioriteringsproblemene innen feltet å forebygge død av kreft kan illustreres av spennet mellom masseundersøkelse for brystkreft ved mammografi og benmargstransplantasjon av middelaldrende og eldre med forskjellige former for benmargskreft. De relativt få av sistnevnte kategori har ofte meget dårlig prognose i utgangspunktet. Med benmargstransplantasjon er prognosen for flertallet av dem fortsatt meget dårlig; men innimellom blir enkeltpasienter reddet. Totalkostnaden for en vellykket transplantasjon, iberegnet den store dødelighet, er meget høy. Brystkreft er hyppig hos kvinner mellom 50 og 70 år. Leveutsiktene målt ved fem års relativ overlevelse for alle stadier samlet er gode, spesielt sammenlignet med benmargskreftpasientenes. Hensikten med mammografi er å diagnostisere brystkreft så tidlig i forløpet at enda flere pasienter bringes over i lokalisert sykdomsstadium - med 90 % fem års relativ overlevelse som prognose. Studier har vist at brystkreftdødeligheten ved godt gjennomført mammografi reduseres med minst 30%. Skal vi, for å forebygge død av kreft, prioritere å undersøke symptomfrie og friske for å redusere dødelighet av en hyppig cancer med god prognose, men som likefullt tar mange leveår fra relativt yngre kvinner ? Eller skal vi prøve "alt" uansett statistisk dårlig prognose og høye kostnader - for å redde noen få svært syke som ellers med sikkerhet vil måtte dø?

Like lite som vi har greid å prioritere etter samfunnsproblemets størrelse når det gjelder å forebygge forekomst av kreft, like vanskelig er det å skulle veie mammografi og benmargstransplantasjon mot hverandre - spesielt i møtet med mennesket som trygler om transplantasjonen.

Tallene i tabeller og figurer forteller oss mye om problemenes størrelse i antall og alvorlighetsgrad og som sådan er de retningsgivende. Men de er langt fra tilstrekkelige som prioriteringsgrunnlag alene for de tre problemområdene forekomst, overlevelse og lindring.

Lindring har fått et nytt innhold i nyere tid ved at stadig flere antatt ikke-helbredelige kreftpasienter lever lenger. På langt nær alle er terminalt syke. Tvert om blir det i økende grad mulig for stadig flere å kunne leve med sin sykdom, over lengre tid, periodevis tilnærmet normalt. Likefullt vil dette være en medisinsk svært krevende pasientgruppe i forbindelse med nødvendig diagnose og behandling av økende kreftsykdoms- manifestasjoner eller i forbindelse med fysisk - og også psykisk smerte. Det antall mennesker som en gang har fått en kreftdiagnose og som lever i Norge i dag rommer også dem som er helbredet. Vi har med andre ord intet faktisk mål for antallet som lever med ikke-helbredelig kreftsykdom, sykdomsvarighet fra f.eks. første tilbakefall, eventuelle symptomers alvorlighetsgrad eller pasientenes komplekse behandlingsbehov. Spesielt for disse heterogene pasientgruppene er det duket for frustrasjon i konfrontasjonen mellom medisinernes kunnskaper og ressursrammer i vid forstand og pasientenes forventninger og behov. Prioriteringsdebatten om

å redusere lidelse hos de antatt ikke helbredelige

har i praksis ikke på alvor begynt.

Avslutning

Vi har her kun sett på de norske tall. Kreftmønsteret i f.eks. Asia og Afrika er til dels svært forskjellig fra vårt. Dette er en betydelig kilde til forståelse av kreftrisiko, men av liten betydning for oss i praktisk forebyggelsesarbeid. Her er videre ikke gjort noe forsøk på å diskutere hva molekylær-biologisk, genetisk og immunologisk forskning vil medføre for forebyggelse samt kurativ og lindrende behandling av kreftsykdommene.

Men dersom ikke helt dramatiske forskningsgjennombrudd finner sted - og som vel og merke får umiddelbar praktisk anvendelse - vil det i året 2010 diagnostiseres 3000 flere tilfeller enn i året 1992 - om lag 22 000 nye kretftilfeller totalt (4). Med dagens kunnskap kan vi redusere antallet med 5500 tilfeller. For de resterende er det å håpe at den gunstige trend i stadiefordeling og overlevelse vil fortsette.

Referanser:

1."Kreft i Helseregion I - Oslo, Hedmark, Oppland". Frøydis Langmark, Steinar Hagen, 1990
2."Incidence of Cancer in Norway 1991". Kreftregisteret, Oslo 1993
3."Forekomst av kreftsykdommer i Norges kommuner". Kreftregisteret, Oslo 1993
4. "Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010". A. Engeland et al, 1993

CLUSTERING AV KREFTTILFELLER

Frøydis Langmark

Frøydis Langmark
Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk
kreftforskning
0310 Oslo

Sammendrag
Tsjernobylkatastrofen og derpå følgende vind- og nedbør førte med seg at en del områder i de nordiske land fikk et radioaktivt nedfall som blant annet førte til restriksjoner for utnyttelse av fisk og kjøtt fra områdene. Det er liten grunn til å undre seg over at befolkningen i slike områder mer vil legge merke til sykdom etter en slik hendelse og dessuten forbinde spesielt alvorlig sykdom av ukjent årsak, med den kjente risikofaktoren.

Antagelsen om økt opphopning av og økt risiko for kreft i småmiljøer er et vel kjent fenomen i de fleste land. Å vurdere om observasjonene er korrekte er meget viktig. Dersom uvanlige opphopninger, clusters, foreligger kan det være svært vanskelig å avgjøre om de bør ansees som uttrykk for miljørisiko eller tilfeldig variasjon.

Sømna kommune på Helgelandskysten demonstrerte i januar 1993 alle de typiske problemer forbundet med lokale clusters. Noen av de lokale observasjonene og tolkningene var feilaktige, men noen var korrekte. Kreftforekomsten i Sømna etter 1986 ble lokalt av noen tolket som forårsaket av radioaktivitet fra Tsjernobyl. Forskningsmiljøer og helsemyndigheter fikk en tidkrevende oppgave med å sortere ut realiteter og misforståelser og ikke minst kommunisere om dem. De fleste media definerte Sømna som Kreftbygda og kreftpasientene der som Tsjernobylofre. Med hederlige unntak, var media oppsiktsvekkende uinteresserte i de faktiske tall og de vitenskapelig funderte tolkninger og konklusjoner. De fleste påstandene som en av de viktigste norske nyhetskilder via televisjon fremførte om saken, og ikke minst inntrykket de ga, var feilaktige. Imidlertid gjensto det faktum at i året 1992 hadde hele 4 personer i Sømna landkommune fått diagnosen svulst i nervesystemet versus 3 tilfeller i løpet av de forutgående 8 år. Håndteringen av mediabomben «Sømna-saken» med basis i Kreftregisterets data og analyser blir her fremstilt.

Langmark F. **Clustering of cancer - and the Sømna municipality case.** Nor J Epidemiol: 4: 15-25

English summary
The Chernobyl catastrophe with the following winds and rainfall created a pattern of radioactive fallout in areas of the nordic countries that lead to restrictions on the nutritional use of fish and meat from these areas. It should not come as a surprise that the population in these areas were more inclined to recognize disease as such more attentively in general, and furthermore associate, especially serious diseases of unknown cause, with the known riskfactor.

Supposedly increased occurrence of and increased risk for cancer in small areas/populationgroups are well known phenomenons in most countries. An evaluation of the correctness of the observations is very important. If correct, it may be very difficult to conclude that such clusters express an increased risk for cancer in the milieu or statistical variation.

The small municipality Sømna on the coast of Helgeland demonstrated in January 1993 all the problematic features involved in such local clusters. Some of the local observations and interpretations were incorrect, but some were correct. Some of the local inhabitants suspected that the total cancer occurrence in Sømna after 1986 was caused by radioactivity through the Chernobyl accident. The research milieus and the health politicians had a time-consuming task in sorting out realities and misunderstandings and to communicate about them. Most media defined Sømna as The Cancer Place and the local cancerpatients as Chernobyl Victims. With honourable exceptions, the media were not particularly interested in the factual data, or the scientific interpretations and conclusions. Most statements from the central broadcasting channel on the Sømna-case, and especially the impressions they created, were not correct.. However - one fact remained - during one year, 1992, four persons in the rural municipality Sømna had got the diagnosis of tumor in the nervous system versus 3 cases during the preceding 8 years. The management of

the mediabomb «The Sømna case» with basis in the Cancer Registry's data and interpretations is here described.

Innledning

Tsjernobylulykken i slutten av april 1986 rammet norske områder med variabel tyngde styrt av vind- og nedbørforhold. Sømna kommune og nabokommunen Brønnøy i Nordland fylke var blant de 43 kommunene som fikk mest radioaktivt nedfall. Disse kommuners befolkninger har naturlig nok vært særlig opptatt av mulige helseskader i ettertid. Kreft og andre uhelsetilstander som senere har oppstått, vil lett kunne oppfattes å være direkte effekter av radioaktivitet, mens man ikke hadde nettopp dette fokus før ulykken.

Kreftregisteret står stadig vekk overfor spørsmålet om en opphopning, «cluster», av krefttilfeller i et avgrenset geografisk område eller en yrkesgruppe, og i sakens natur observert over et kort tidsrom, har en årsak i miljøet. Noen ganger er henvendelsene begrunnet i en definert mistenkt miljøfaktor, andre ganger ikke. Grundig analyse av slike henvendelser er vanligvis tidkrevende og konklusjonene ofte usikre. Cluster er her definert som en opphopning i tid og rom av én kreftform eller eventuelt en gruppe kreftformer som har visse felles kjennetegn. Etter gjennomgang av aktuelle data, kan man for enkelte av henvendelsene med stor sikkerhet fastslå at noen cluster faktisk ikke foreligger. Oftere er imidlertid tilfellet at en liten, men noe påfallende kreftopphopning faktisk foreligger, og at det ut fra en totalanalyse synes akseptabelt å forklare fenomenet som uttrykk for tilfeldig variasjon. Dette er i seg selv ikke et endelig bevis for at opphopningen ikke er tegn på en underliggende miljørisiko. For sjeldne kreftformer er vurderingen av tilfeldig variasjon versus risikofaktorrelatert opphopning særlig vanskelig. Fortsatt oppfølging (såvel av aktuelle befolkning som av antatt anologt eksponerte grupper) kan bidra til å avklare om vi bør slå oss til ro med konklusjonen tilfeldig opphopning eller ei.

Sømna-saken rommer viktige medisinsk-faglige, media-faglige og allmenn- menneskelige perspektiver. I en pågående studie av hvorledes samfunnet er beredt på kriser i fredstid, er Sømna-saken utvalgt som krise-eksempel av en utredergruppe i den sentrale statsforvaltning. Da det nettopp er de epidemiologiske miljøene som faglig og kommunikasjonsmessig må ta hånd om cluster- problematikken, er det viktig at visse aspekter ved Sømna-saken publiseres.

Sømna-saken gjennom media

Lørdagsrevyen, NRK, 9. januar 1993 hadde følgende påstander om det som skulle bli «Sømna-saken», dels formulert av Dagsrevyen selv, dels av pasienter.

1. « Det første tegnet på at vi ikke har sluppet så lett fra Tsjernobyl som vi har trodd».
2. «I løpet av siste 4 år har 50 mennesker i Sømna fått hjernesvulst eller kreft. Halvparten er døde».
3. «Før Tsjernobyl-ulykken var det 1 tilfelle av hjernesvulst i løpet av 10 år i Sømna».
4. «Det har blitt en tredobling av krefttilfeller og tidobling av hjernesvulst i Sømna».
5. «22 er døde av kreft de siste 5 år».
6. «40-50 krefttilfeller hvorav 1/4 er hjernesvulst».

Det altså saken dreide seg om, var kreft i sin alminnelighet og spesielt hjernesvulster i Sømna kommune etter 1986. Reportasjen slo ned som en bombe i norsk mediaverden og allmennhet. Fagmiljøer og helsemyndigheter var ikke på adekvat måte kontaktet på forhånd, og hadde intet konkret å bidra med i første runde. Reportasjens primærkilde var én person som hadde gjort private nedtegnelser over krefttilfeller i Sømna kommune. Intervju av til dels meget alvorlig syke kreftpasienter og fortvilte pårørende bidro sterkt til at reportasjen og følgende reportasjer i fjernsyn og aviser fikk den oppmerksomheten de fikk.

Kreftregisterets og øvrige implikserte fagmiljøers håndtering av Sømnasaken

Umiddelbart etter det første TV-innslaget opplyste Dagsrevyen til Kreftregisteret at en lokal dør-til-dør-aksjon hadde registrert langt flere krefttilfeller i Sømna enn de som var og skulle vært registrert i Kreftregisteret. Kreftregisteret valgte naturlig nok å uttale seg meget forsiktig før resultater av relevante analyser forelå. Kreftregisterets vurderingsgrunnlag i denne sak var dels eget materiale i form av nasjonal,

regional, fylkes- og kommunal insidens for totalkreft og samtlige kreftformer over tid omfattende begge kjønn og alle aldersgrupper, dels strålingsdose-estimater etter Tsjernobyl-ulykken for Norges kommuner fra Statens Strålevern og dels basale kunnskaper om svulsters utviklingstid.

Kreftregisterets metoder for komplettering av rapporterte krefttilfeller, tolking og koding av data samt aldersjustering, beregning av rater, forventet antall og sammenligning av observert og forventet er å finne i registerets egne publikasjoner (1,2). Med bakgrunn i reportasjenes fokusering på totalkreft og nervesystemsvulster konsentrerte også Kreftregisteret oppmerksomheten om disse forhold. Radioaktivitet var imidlertid den mistenkte miljøfaktor. Blodkreft og skjoldbruskkjertelkreft er de kreftformer som typisk ansees å være «markør-kreftformene» for ioniserende strålings kreftinduksjon. Blodkreft og skjoldbruskkjertelkreft ble derfor også analysert. Under Sømna-sakens gang var 1991 siste komplette år for insidens i Kreftregisteret. Tabellene viser derfor dels det som ble presentert januar 1993 på folkemøtet i Sømna, dels oppfølging ut 1992, det nå siste komplette år.

Statens Strålevern hadde gjort månedlige målinger over 3 år i alle landets kommuner og estimert hvor mye hver kommune hadde fått av Tsjernobyl-relatert radioaktivitet. Norges 455 kommuner ble inndelt i tre kategorier etter det nivå av radioaktivt nedfall som fulgte med Tsjernobylulykken. Førtitre land-kommuner med lav befolknings- mengde utgjorde høydosekommunene (Nivå 3).

Sykehistorier presentert av Dagsrevyen omfattet også pasient fra Sømnas nabo-kommune Brønnøy kommune. Sømna og Brønnøy hadde dessuten vært én kommune til ut 1977, senere atskilt. Begge ble vurdert som Nivå 3 kommuner og inngikk i noen av våre analyser.

På grunn av mediastormen og folks reaksjoner i Sømna, ble det besluttet at helsedirektøren og fagfolk fra Kreftregisteret, Statens Strålevern og Statens Næringmiddeltilsyn skulle legge fram relevante data på et åpent folkemøte i Sømna. Dette fant sted 23. januar 1993.

I forbindelse med dette møte og generelt over atskillige uker var kommunelege, fylkeslege og kommuneadministrasjon med ordføreren i spissen sterkt involvert i å bli orientert og orientere om saken lokalt. At også lokalbefolkningen forøvrig var sterkt involvert, gikk tydelig frem av fjernsynsreportasjer fra flere kanaler samt lokalaviser over hele landet og hovedstadsavisene.

Funn

Tabell 1 viser at insidensen i de

Tab. 1: Totalt antall nydiagnostiserte krefttilfeller og aldersjusterte rater (antall pr. 100 000) i Sømna og Brønnøy kommune (S&B) samt nasjonale antall og rater (landet) i 4 diagnoseperioder.

Menn:		1972-76	1977-81	1982-86	1987-91
	Antall S & B	79	98	83	80
	Rater S & B	331.7	390.3	316.6	294.2
	Totalt landet	32410	38014	43003	46050
	Rater landet	322.3	356.9	386.1	400.1
Kvinner:		1972-76	1977-81	1982-86	1987-91
	Antall S & B	56	63	86	86
	Rater S & B	217.8	228.4	293.6	283.4
	Totalt landet	31152	35507	39507	42466
	Rater landet	276.4	294.5	308.7	319.5

Tab. 2: Observert (O) og forventet (F) antall med ratio og 95 % konfidensintervall (KI) for nye tilfeller av kreft totalt for hvert kjønn i henholdsvis Sømna og Brønnøy kommuner 1982-86 og 1987-91.

	MENN							
	1982-86				1987-91			
	O	F	O/F	KI	O	F	O/F	KI
Sømna	23	26,0	0.9	0.56-1.33	21	26, 6	0.8	0.49-1.21
Brønnøy	60	74, 6	0.8	0.61-1.03	59	79,0	0.7	0.57-0.96
	KVINNER							
	1982-86				1987-91			
	O	F	O/F	KI	O	F	O/F	KI
Sømna	21	23, 2	0.9	0.56-1.38	17	23,9	0.7	0.41-1.14
Brønnøy	65	64,1	1.0	0.78-1.29	69	69,3	1.0	0.77-1.26

sammenslåtte kommunene Sømna og Brønnøy for de to siste periodene 1982-86 og 1987-91 for begge kjønn, og for kvinner også for de to første periodene 1972-76 og 1977-81, ligger under landsgjennomsnittet. Ratene for kvinner i Sømna og Brønnøy var høyere de to siste periodene sammenlignet med de to første, men der var ingen økt forekomst den siste perioden - etter Tsjernobyl-ulykken.

Tabell 2 viser at det observerte antall krefttilfeller er lavere enn forventet i Sømna kommune og også for menn i Brønnøy kommune. For kvinner i Brønnøy er ratio lik 1. Der er ingen trend før/etter Tsjernobylåret 1986.

Tabell 3a viser observert og forventet antall tilfeller av de utvalgte kreftformene i Sømna kommune før og etter Tsjernobyl slik det ble presentert på folkemøtet. For kreft totalt var antallet lavere enn forventet. For blodkreft (leukemi), skjoldbruskkjertelkreft og svulster i nervesystemet var der ingen trend før/etter Tsjernobyl. For nervesystemsvulster såes 3 mot forventet 2 i begge de to femårsperiodene 1982-86 og 1987-91. Tilsvarende tall for skjoldbruskkjertelkreft var 1 mot forventet 0 i begge perioder. I 1992 var det altså lokalt i miljøet påvist 4 nye tilfeller av svulst i nervesystemet verifisert i Kreftregisteret. Tallene fra den lokale kilde for de to femårsperiodene lå som man ser langt under Kreftregisterets tall - unntatt for nervesystemsvulster i perioden 1987-91 der vedkommende hadde registrert 4 tilfeller og Kreftregisteret 3. Etter Kreftregisterets registreringsrutiner hører ett av disse fire kasus ikke hjemme i kategorien.

Tabell 3b viser observert og forventet antall krefttilfeller for de to seksårs diagnoseperiodene 1981-86 og 1987-92, for de utvalgte kreftformene. Basert på meget små tall er der for de utvalgte spesifikke kreftformene

Tab. 3a: Observert (O) og forventet (F) antall samt ratio for nye tilfeller av kreft totalt og enkelte krefttyper i Sømna kommune for begge kjønn samlet, før og etter Tsjernobyl. Tallene i parentes angir det antall krefttilfeller som Sømnas lokale kilde hadde registrert og som representerte Dagsrevyens bakgrunnsmaterialet for Sømna-saken.

	Begge kjønn						
	1982-1986			1987-1991			1992
Krefttype	O	F	O/F	O	F	O/F	O
Alle krefttyper samlet	44 (6)	49	0.90	38 (7)	51	0.75	
Nervesystemet	3 (0)	2	1.50	3 (4)	2	1.50	4
Skjoldbruskkjertel	1	0	-	1	0	-	
Leukemi	2	2	1.00	1	1	1.00	

Tab. 3b: Observert (O) og forventet (F) antall med ratio og 95 % konfidensintervall (KI) for nye tilfeller av kreft totalt og enkelte krefttyper i Sømna kommune for hvert kjønn for to seksårs diagnoseperioder, før og etter Tsjernobyl.

	Begge kjønn 1981-86				Begge kjønn 1987-92			
Krefttype	O	F	O/F	KI	O	F	O/F	KI
Alle krefttyper samlet	58	63.1	0.9	0.70 -1.19	51	65.3	0.8	0.58-1.03
Nervesystemet	3	1.4	2.1	0.43-6.29	6*	1.6	3.8	1.38-8.14*
Skjoldbruskkjertel	1	0.6	1.7	0.04-9.33	1	0.6	1.7	0.04-9.33
Leukemi	4	2.1	1.9	0.52-4.86	1	2.15	0.6	0.01-2.60

en observert/forventet ratio høyere enn 1 før Tsjernobyl-ulykken, og med unntak for blodkreft, også etter. For nervesystemets svulster er ratio 3,8 for seksårsperioden 1987-92 og for perioden 1981-86 er den 2.1. For totalkreft er ratio mindre enn 1 både før og etter 1986. Tallene i tabell 3a og 3b samsvarer ikke fullstendig. Dette skyldes ikke bare at det dreier seg om henholdsvis 5 års- og 6 års-diagnoseperioder. Det dreier seg også om at Kreftregisterets database er dynamisk og at endringer, blant annet på grunn av revideringer av diagnoser fra klinisk hold, skjer.

Figurene 4a og b, 5a og b, 6a og b og 7a og b viser insidensrater for henholdsvis totalkreft, svulster i nervesystemet, blodkreft og skjoldbruskkjertelkreft i samtlige landets kommuner gruppert i de tre kommuneaggregatene etter strålingsdoseestimater og fulgt opp ut 1992. Kreft totalt øker jevnt i hele landet i alle kommunekategorier hvilket fremgår av Figur 4a og b. Blodkreft har vist seg meget vanskelig å få innrapportert komplett. Vi ser en synkende tendens for blodkreft de siste årene, Figur 6a og b, og kan ikke utelukke at dette delvis skyldes ufullstendig innrapportering. Høydosekommunene (Nivå 3) bestående i all hovedsak av landkommuner med lite befolkningsgrunnlag, har en insidens som gjennomgående ligger lavere enn lavdosekommuneaggregatet, men variasjonen er større. Bildet er temmelig likt for de to kjønn. Der er intet påviselig trendskifte etter 1986.

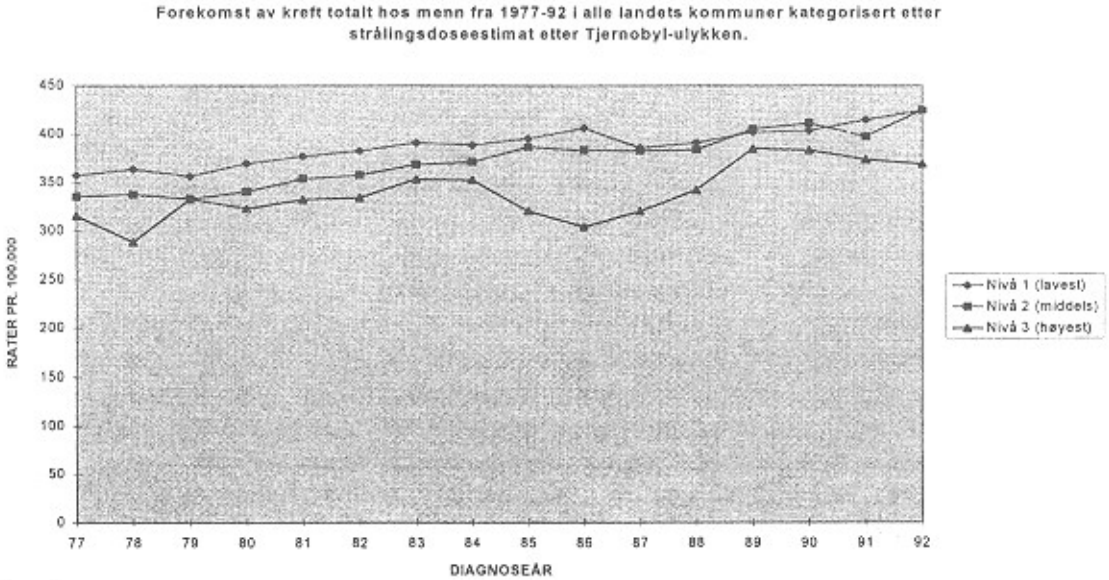


Fig. 4a

Forekomst av kreft totalt hos kvinner fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.

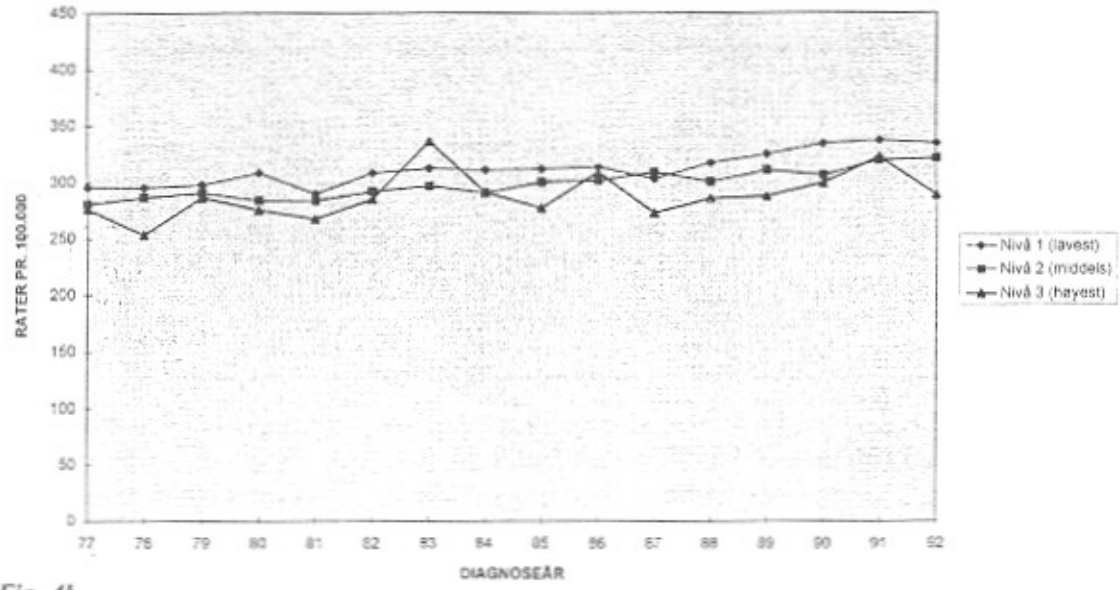


Fig. 4b

Forekomst av svulster i nervesystemet hos menn fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.

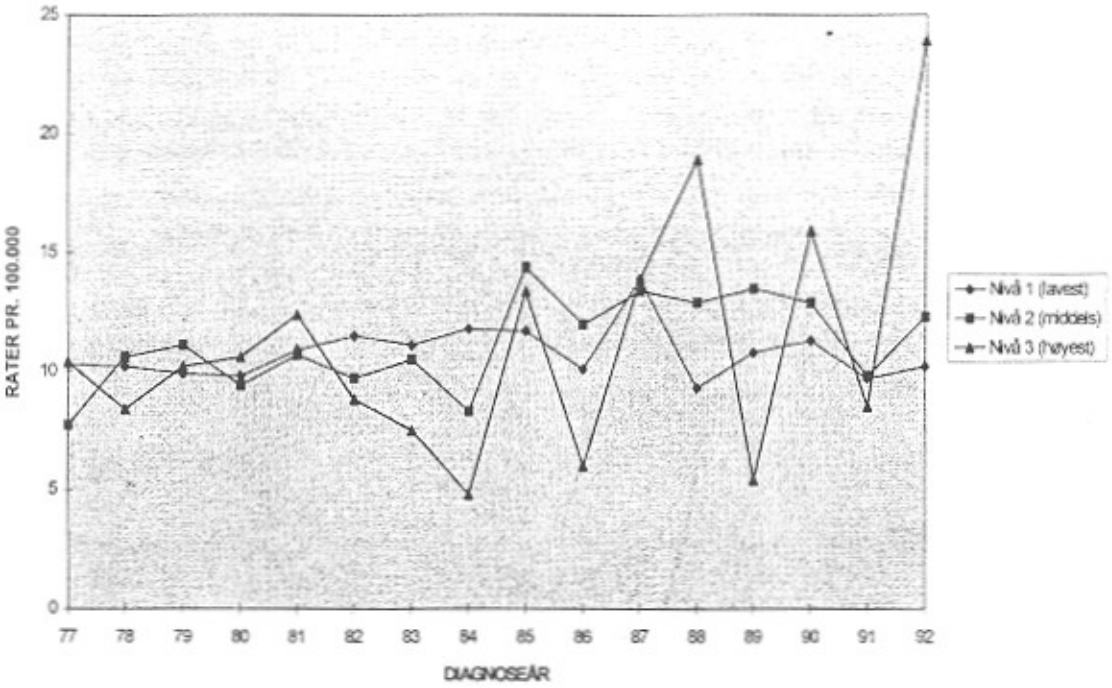


Fig. 5a

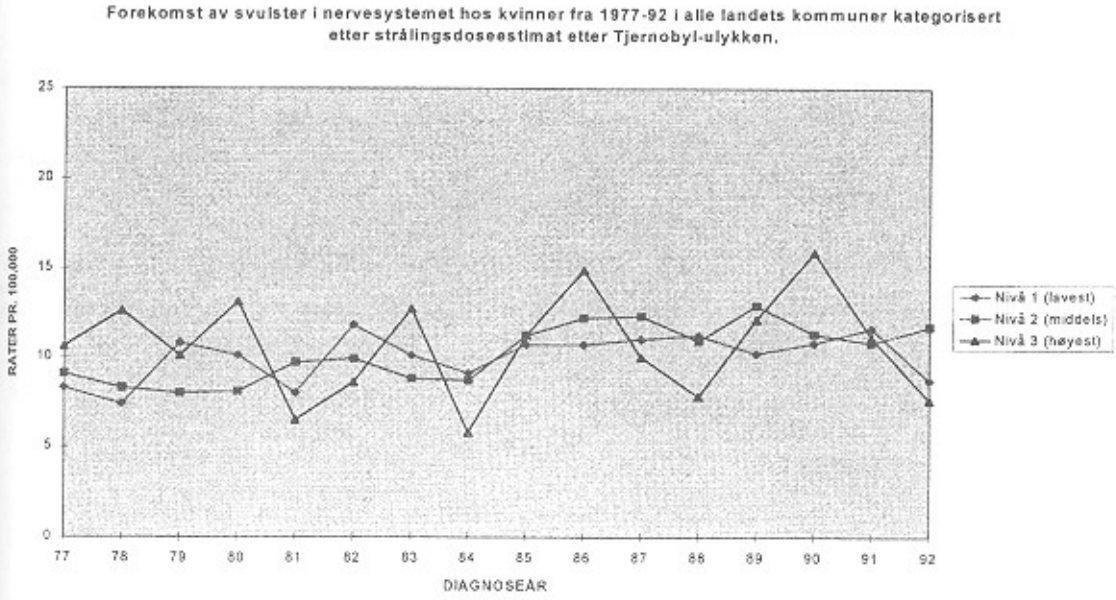

Forekomst av svulster i nervesystemet hos kvinner fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.
RATER PR. 100.000
DIAGNOSEÅR
Nivå 1 (lavest)
Nivå 2 (middels)
Nivå 3 (høyest)

Fig. 5b

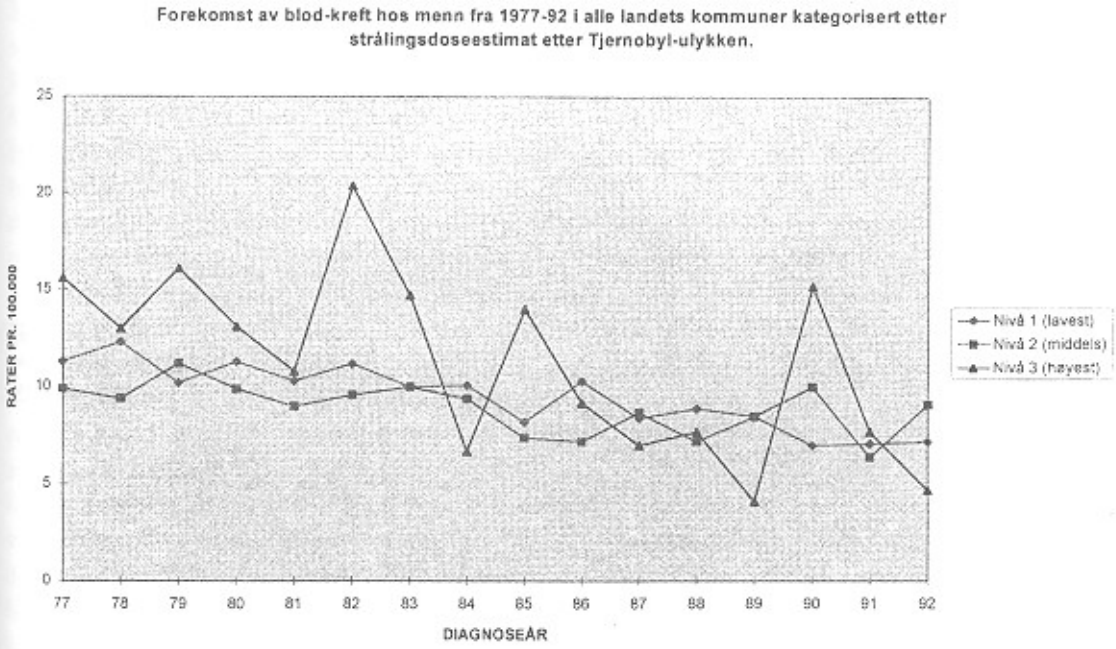

Forekomst av blod-kreft hos menn fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.
RATER PR. 100.000
DIAGNOSEÅR
Nivå 1 (lavest)
Nivå 2 (middels)
Nivå 3 (høyest)

Fig. 6a

Forekomst av blod-kreft hos kvinner fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.

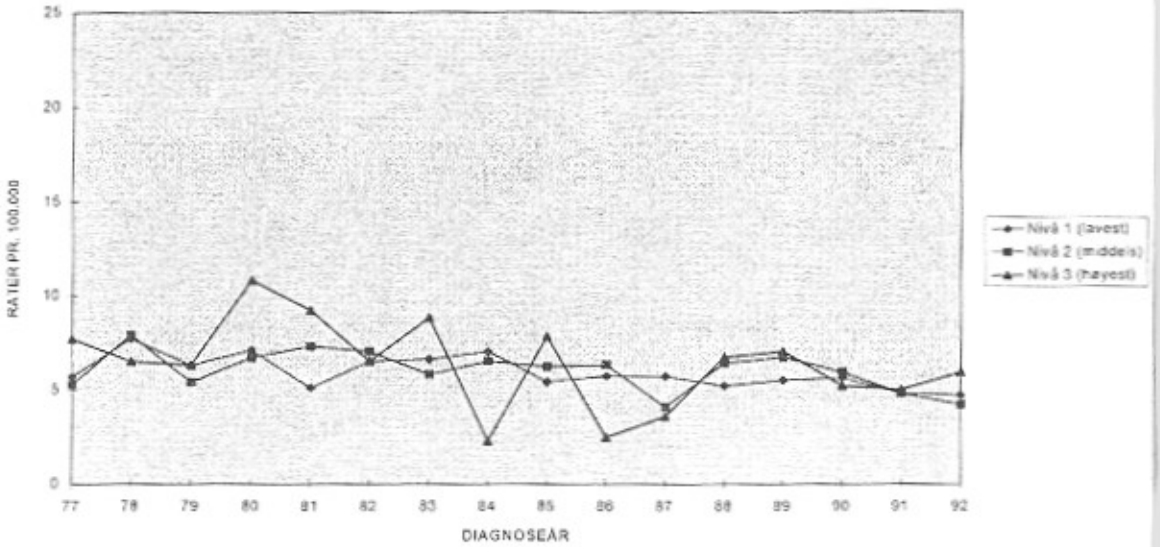


Fig. 6b

Forekomst av skjoldbruskkjertel-kreft hos menn fra 1977-92 i alle landets kommuner kategorisert etter strålingsdoseestimat etter Tjernobyl-ulykken.

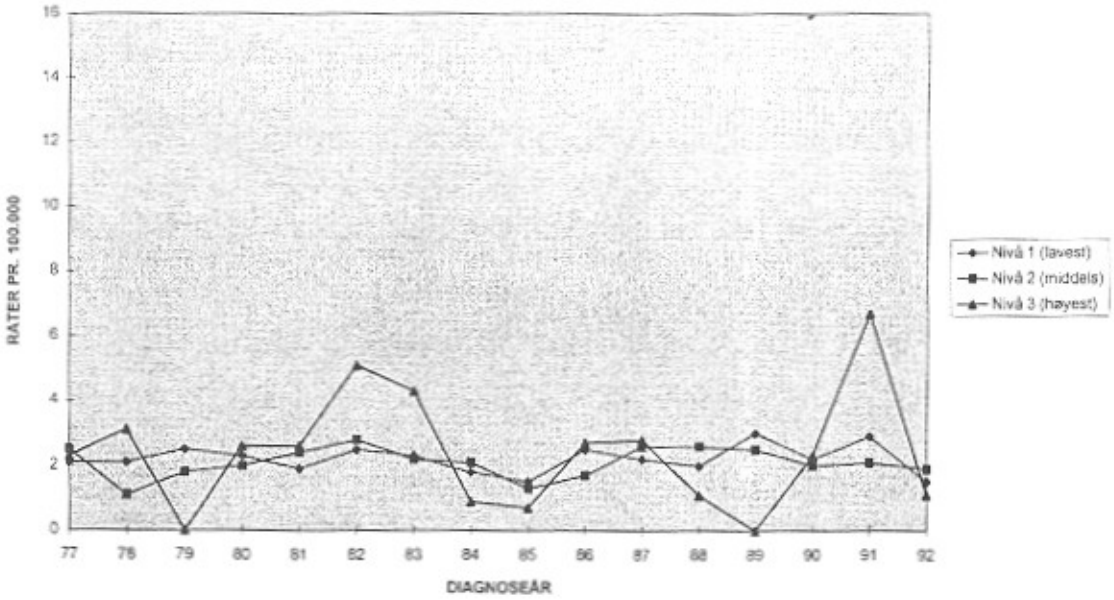


Fig. 7a

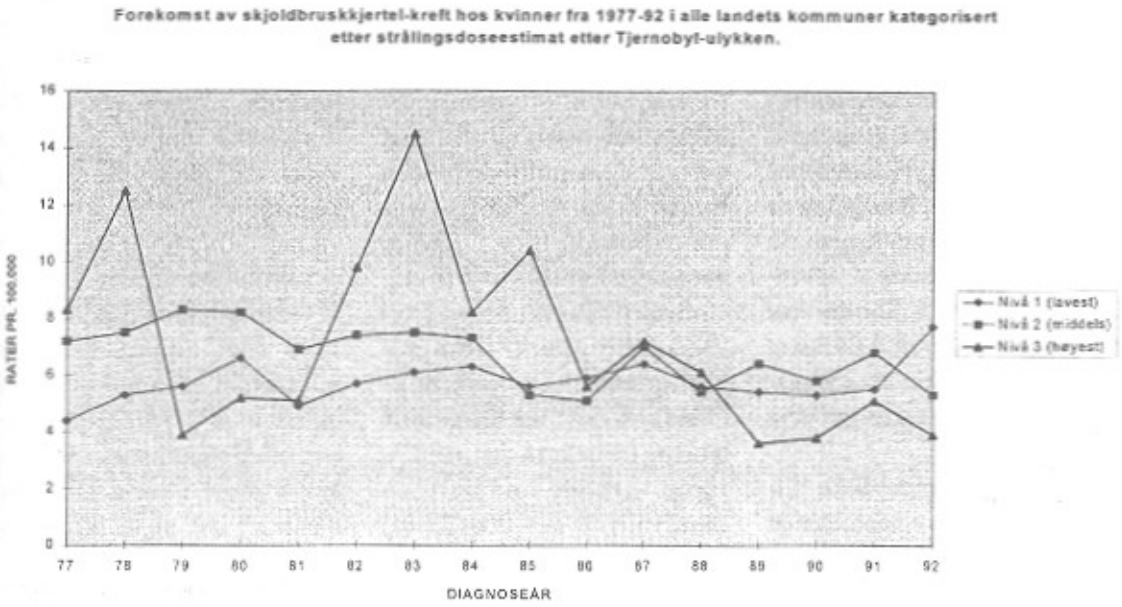


Fig. 7b

Diskusjon

De medisinsk-faglige spørsmål i Sømnasaken var: Var det eller var det ikke i Sømna en opphopning av nydiagnostiserte krefttilfeller totalt og for nervesystemsvulster spesielt? Og dersom noe av dette forelå - kunne det relateres til radioaktivt nedfall etter Tsjernobylulykken? Det var gjennomgående færre krefttilfeller totalt i Sømna enn forventet utfra landsgjennomsnittet både før og etter Tsjernobyl og ingen økende trend etter 1986. Utsagnene om kreftøkning generelt i Sømna måtte således tilbakevises. Heller ikke fantes økende trend etter Tsjernobyl-ulykken i Nivå 3 kommuneaggregatet hvori Sømna var inkludert - hverken for totalkreft, nervesystemsvulster, blodkreft eller skjoldbruskkjertelkreft. Vi fant altså heller ikke på landsbasis tegn på at Tsjernobylulykken hadde medført økt krefthyppighet i de kommuner som var blitt sterkest eksponert for radioaktiv stråling. Oppfølging ut 1992 endrer ikke disse vurderingene.

Da Sømna-saken pågikk, baserte vi oss på Kreftregisterets insidensdata til og med siste komplette år 1991. Det var imidlertid rapportert og registrert inkomplette data for 1992. Ved å benytte det som allerede var registrert, samt supplement fra den lokale kilde i Sømna og fra kommunelegen, hadde vi følgende data for nervesystemsvulster: For de to femårs diagnoseperiodene 1982-86 og 1987-91, før og etter Tsjernobyl, var forekomsten av svulster i nervesystemet i Sømna identisk: 3 tilfeller mot forventet 2 i hver periode. For 1992 alene var det imidlertid rapportert og verifisert hele 4 tilfeller. I dag har vi som siste komplette år 1992 og inkomplett registrerte data for 1993. Foreløpig er det ikke rapportert noen tilfeller av nervesystemsvulster fra Sømna kommune i 1993. Men vi har påvist en observert/forventet ratio på 3.8 for nervesystemsvulster i seksårsperioden 1987-92. Observert forventet ratio i seksårsperioden umiddelbart før Tsjernobyl-ulykken var 2.1.

Da GG Caldwell (3) analyserte 108 cancer clusters som hadde inntruffet over en periode på 22 år, ble cluster definert som a) antallet tilfeller som overgikk det forventede antall med en faktor på 2, b) krefttilfellene måtte være av én type eller fra ett organsystem, c) spesifikk befolkning måtte kunne defineres, d) spesifikk tidsramme for opptreden av tilfellene måtte kunne fastslås. Forekomsten av

nervesystemsvulster i Sømna tilfredstiller disse krav - både før og etter Tsjernobyl. Selv om vi i Kreftregisteret i januar 1993 ikke hadde komplette insidenstall for 1992 for landet for totalkreft eller for nervesystemsvulster som grunnlag for beregning av forventet antall, måtte man slå fast at de verifiserte 4 nervesystemsvulster i Sømna var uvanlig. Man kan også slå fast at i en slik situasjon er det adekvat både å undre seg og engste seg.

Den statistisk metodiske tilnærming til evalueringproblemet er basert på følgende forutsetninger: Når begivenheter opptrer uavhengig av hverandre og sannsynligheten for at de skal inntre hele tiden er konstant, vil rekken av forekomster danne en Poisson - prosess - der forekomstene er distribuert i et tilfeldig og ujevnt mønster (4). Ut fra Poissonfordelingen kan man beregne sannsynligheten for å observere 6 tilfeller av nervesystemsvulster når vi forventer 1.6 (tab. 3b). Sannsynligheten for dette blir utregnet 0.006 eller 0.6 %. Sannsynligheten for at en opphopning av nervesystemsvulster i Sømna skulle være tilfeldig, synes således å være svært liten. Men forutsetningen er at man har bestemt hvilken periode som skal betraktes før man har sett tallene, det vil si at man har en hypotese om overhyppighet på forhånd. I vårt Sømna-tilfelle foreligger en helt annen situasjon. Vi hadde en kjent miljøkatastrofe og en kjent kreft- fremkallende risikofaktor. Vi hadde videre offentlig kjente målinger av radioaktivitet etter katastrofen og klassifikasjon av kommuner etter nedfallsmengde. Vi hadde en del tiltak som påvirket i sær «høydose»kommunene m.h.p. næringsvei- og ernæringsforhold. Et massivt grunnlag for en betydelig økt og uformalisert overvåking av kreftforekomsten forelå. Vi hadde altså ikke en à priori «ren» situasjon. Og hva er da sannsynligheten for å påvise en cluster, når n grupper «overvåker» situasjonen? Dette problem diskuteres klargjørende av Odd O. Aalen med bakgrunn i teori og faktiske eksempler (5). Hver gruppe n har en sannsynlighet på 0.006 (0.6 %) for å påvise en opphopning på 6 nervesystemsvulster mot forventet 1.6 i en seks års periode:

$$1-(1-0.006)n$$

n= 10	n= 50	n= 500
6 %	26 %	95 %

Sannsynligheten for minst én slik opphoping som sett i Sømna i en seksårs-periode er altså 26 % når 50 grupper overvåker situasjonen. Det var 43 «høydose»kommuner i landet, og det er ikke usannsynlig at alle disse forholdt seg noenlunde analogt. En sannsynlighet på nær 26 % er ingen merkverdighet. Aalen viser videre at evalu- eringen av tilfeldig versus ikke tilfeldig opphopning er særlig komplisert for sjeldne tilstander. Forskjellen mellom det maksimale antall forekomster som kan forventes (tilfeldig) over en rekke områder og gjennomsnittet, er relativt større for de sjeldne begivenhetene. Vi kan altså i Sømna-saken konkludere at forekomsten av nervesystemsvulster kan være uttrykk for tilfeldighet, men kan og være uttrykk for miljøindusert sykdom og at fasit ikke finnes. Dersom mønsteret for forekomst av nervesystemsvulster i Sømna skulle representere lokale miljøfarer ville det utfra kunnskaper om svulsters utviklingstid være rimeligere å se på forhold i kommunen fra 1940-til 1980-tallet enn fra slutten på 1980-tallet. Sømna-saken har sammen med andre forhold bidratt til at Kreftregisteret har en spesiell oppmerksomhet rettet mot forhold i norsk landbruk gjennom det siste halve århundre.

Oftest kan altså ikke de metoder som er utviklet for evaluering av clusters utnyttes, fordi opphopningen er for liten og befolkning og tidsperiode er bestemt á posteriori. En må derfor løse problemet mer pragmatisk av hensyn til de berørte (6). Cluster investigering er viktig og nyttig, ikke nødvendigvis så mye i den etiologiske forskning, men som ledd i å ta medansvar for befolkningsgruppers situasjon. Som ledd i større overvåkingsprosesser kan kanhende clusterproblemer settes inn i en større sammenheng og mulige risikofaktorer påvises. Problemene med såvel falske positive som falske negative tilfeller i slike prosesser er store (7). Hvordan man skal kommunisere med den alarmerte befolkning og hva resultatene kan bli med hensyn til fraflytting og andre drastiske tiltak, er omtalt av flere (8,9). I Sømna-saken gjorde vi våre norske erfaringer.

Hovedproblemet er under alle omstendigheter å hanskes med problemet på en tillitvekkende og konstruktiv måte. Aktuelle forskningsmiljøers oppgaver blir seriøst å vurdere lokalmiljøers nedtegnelser, og utfra kvalitative og kvantitative vurderinger og analyser å komme fram til om en reell opphopning foreligger, om sannsynligheten for tilfeldighet er «akseptabel» eller om der er grunn til å mistenke sykdomsfremkallende faktorer i miljøet - i nåtid eller fortid, og endelig meddele funn og konklusjoner til lokalmiljøet, allmennheten, myndighetene og andre forskningsmiljøer.

En fare ved å sette faglig vanskelige spørsmål på dagsorden på den måte som Dagsrevyen, NRK gjorde i Sømnasaken, er at forskningsmiljøer og myndigheter kan la seg tvinge til å avgi svar for raskt og derved for unyansert eller usikkert, hvilket igjen av media kan bli utnyttet til polariseringer mellom miljøer eller påstander om bagatellisering og uansvarlighet. Resultatene blir desinformasjon, angst og mistillit på individ- og samfunnsplan. En del uttalelser i media kunne tyde på at fagmiljøene i utgangspunktet står overfor en generelt utbredt skepsis fra allmennheten vis á vis fagmiljene. Den faglige dokumentasjonen av at de tall og de tolkninger Dagsrevyen presenterte i første reportasje ikke samsvarte med virkeligheten, ble av noen ansett som bagatellisering. At fagmiljøenes kompetanse, ansvarlighet og faktisk empati trekkes i tvil, er et meget viktig område å tenke over og forholde seg til både for fagmiljøene selv og for media, og kan hende også for allmennheten selv.

Referanser

1. «Forekomst av kreftsykdommer i Norges kommuner» Kreftregisteret 1993

2. «Kreft i Helseregion I - Oslo, Hedmark, Oppland». Frøydis Langmark, Steinar Hagen, 1990

3. «Twenty-two years of cancer cluster investigations at the centers for disease control». G. G. Caldwell. American Journal of Epidemiology, Vol. 132, 1990

4. «Statistical methods in medical research». P. Armitage. Oxford: Blackwell, 1971

5. «Opphopning av sykdomsfelle». Odd O. Aalen Tidsskrift for Den Norske Lægeforening, nr. 9, 1986

6. «Investigation of occupational cancer clusters: theory and practice». Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. American Journal Public Health, Januar 1987

7. «Cancer clusters in the workplace: an approach to investigation». Fraumkin, Kantrowitz. J-Occup-Med, 1987

8. «Communicating to an alarmed community about cancer clusters: a fifty state survey». Greenberg, Wartenberg J-Community-Health, 1991

9. «Newspaper coverage of cancer clusters». Greenberg, Wartenberg. Health-Educ-Q, 1991

FORDELING AV ÅRSAKSVEKT VED ARBEIDS- OG MILJØBETINGEDE SYKDOMMER PÅ BASIS AV EPIDEMIOLOGISKE DATA

Sverre Langård

Sverre Langård
Telemark Sentralsykehus
Avdeling for Yrkes- og miljømedisin
3710 Skien

Sammendrag
En legger her frem en metode for (semi)kvantifisering av årsaksvekt som er tilskrivbar til samvirkende arbeids- og miljørelaterte årsaker til enkelttilfelle av sykdommer. Når summen av de "årsaksvektene" som bidrar til et gitt sykdomstilfelle summerer seg til én (eller 100%), bruker en her "tilskrivbar årsaksandel" som betegnelse for den årsaksvekten en får ved å partisjonere "vektet" kausalitet relatert til hver av de bidragende sykdomsdeterminantene. Både relative og absolutt sykdomsrisiko kan benyttes som grunnlag for estimering av "vekter". Metoden tillater også bruk av både etiologisk fraksjon og tilskrivbar årsaksandel som grunnlag for estimering av årsaksvekter.

Langård S. **Partitioning of causal weight of work- and environment-related diseases based on epidemiologic results** Nor J Epidemiol 1994; 4; 26-31.

English summary
A method is presented for quantifying causal fractions attributable to interacting work- or environment-related causes of individual illnesses. Given that the sum of the "causal weights" contributing to a given case add up to unity, "attributable causal fraction" (ACF) is used as term for the causal weights generated after apportioning "weighed" causality to the contributing disease determinants. Both relative disease risk and absolute risk may be used as basis for estimation of "weights". The method also permits the use of either etiologic fraction or ACF as a basis for estimating causal weights.

Innledning
Tradisjonelt har "skjønn" vært benyttet for å bedømme hvilken "vekt" som eksponering i arbeid har bidratt med til utvikling av et gitt sykdomstilfelle. Legen danner seg ved slikt skjønn ofte et bilde av; sannsynligheten for "arvelige sykdommer"; om vedkommende har vært eksponert for en eller annen sykdomsfremkallende faktor i arbeid eller i annen sammenheng; og om vedkommende røyker.

Så enkel informasjon om eksponering er imidlertid ikke tilstrekkelig til å bedømme om og i hvilken grad det er sammenheng mellom eksponering og sykdom. For å kunne trekke konklusjoner om slike sammenhenger, kreves det fordypning i graden og varigheten av eksponering og mye kunnskap om de aktuelle, mulige årsakssammenhengene, samt om graden av den eventuelle samvirkningen mellom eksponeringsfaktorene.

Formålet med å legge fram denne metoden som hjelpemiddel for leger som skal uttale seg om tilskrivbarhet, er å forsøke å bidra med et grunnlag for beregning av tallfestet tilskrivbarhet til to eller flere årsaker til en gitt sykdom. Metoden kan bl.a. brukes ved fordeling av årsaksvekt i rettssaker, yrkesskadesaker og i forsikringssaker. Metoden antas også å kunne bidra til kvantifisering av potensialet for forebygging av miljøbetingede sykdommer.

Definisjoner
I Norge knyttes ofte utrykket "yrkesbetinget sykdom" til det juridiske begrepet "yrkessykdom", som er knyttet til gjeldende lovbestemmelsene om yrkessykdommer(1). Uttrykkene "yrkesbetinget", "arbeidsbetinget" og "arbeidsrelaterte sykdommer" brukes ofte om hverandre. Det er imidlertid tjenlig å definere noen begreper.

Betegnelsene "arbeidsbetinget" og "arbeidsrelatert" sykdom har av enkelte vært gitt forskjellig innhold, f.eks. ved å knytte hvert enkelt betegnelse til gitte prosent-intervaller for tilskrivbarhet

til en gitt eksponering i arbeid. Her brukes uttrykkene synonymt, og anvendes for alle sykdomstilfelle der en ved en faglig bedømmelse finner at det er en viss grad av sammenheng mellom eksponering i arbeid og sykdommen hos én person eller sykdomstilfellene i en eksponert gruppe. Betegnelsen "arbeidsrelatert" omfatter dermed alle de tradisjonelle 11 definerte gruppene av "yrkessykdommer", samt mange andre arbeidsrelaterte sykdomstilfelle som faller utenfor de 11 definerte gruppene.

Fordelen ved benyttet begrepet "arbeidsrelatert" i steden for "yrkesbetinget", er at en derved får frem at sykdommer kan ha sammenheng med eksponeringen i selve arbeidet, og altså ikke med "yrket", som kun er en betegnelse.

Når en velger ikke å knytte uttrykket "arbeids- og miljøbetinget" til en bestemt prosent for tilskrivbarhet til eksponering, og i steden velger å bruke en skala fra ca 1% til ca 99%, kan betegnelsen "arbeids- og miljøbetinget" brukes som et medisinsk faguttrykk, helt fristilt fra lovbestemmelser om arbeids- og miljøbetinget sykdom. Et slikt faglig innhold av betegnelsen fristiller samtidig legen fra å måtte velge blant kategoriserte nivåer eller intervaller for tilskrivbarhet, når han eller hun avgir tilråding overfor Rikstrygdeverket, forsikringsselskap eller i rettssaker om "godkjenning" av en gitt sykdom som arbeids- eller miljøbetinget óg om graden av tilskrivbarhet til én eller flere arbeids- og miljøfaktorer.

A priori risiko som grunnlag for vektfordeling

Hvor sterkt et sykdomstilfelle er betinget i eksponering i tidligere arbeid knyttes i den metoden som drøftes nedenfor til; hvor stor den arbeidsrelaterte sannsynligheten (=risikoen) for sykdommen var da den ble initiert; til graden av samvirkning med andre determinanter for sykdommen på den tiden da risikoen for sykdommen ble opparbeidet; og til graden av arvelighet. Graden av tilskrivbarhet til hver enkelt eksponering er m.a.o. knyttet både til arbeids- og annen miljøeksponering óg til genetiske determinanter for sykdommen. Det er disse elementene som sammen bestemmer forhåndssannsynligheten (á priori risiko) for sykdommen på det tidspunktet da sykdomsprosessen ble igangsatt.

Etiologisk fraksjon blant sykdomstilfelle blir vanligvis definert som; den proporsjon av eksponerte tilfelle i en gitt populasjon som ikke ville ha oppstått i fravær av en gitt eksponering (2-6). Det er tidligere rapportert en metode for fraksjonering av årsakene til asbest- og røykerelaterte lungecancertilfelle hos asbesteksponerte (7), men den metoden angir ikke en løsning for hvordan en skal tilskrive effekten av samvirkning (interaksjon) mellom de ulike "direkte" årsaksfaktorene til en gitt sykdom.

Finnes det tilstrekkelig kunnskap for denne fordelingsmetoden?

På grunnlag av ovenstående, óg at det er kun to hovedgrupper av årsaker til miljøbetingede sykdommer, er det tre spørsmål en må avklare før vektfordeling kan gjøres; om og i hvilken grad det er; a) Ganske klare genetiske årsaker til sykdommen; og b) Påvisbar eksponering fra det ytre miljøet som kan ha ført til økt sykdomsrisiko, og i så fall hvor stor del av denne som er knyttet til eksponering i arbeid eller øvrig miljø; og c) At det finnes tallmateriale i litteraturen som muliggjør en saksrettet bedømmelse av årsaksvekten.

Beregning av årsaksvekt tilskrivbar til eksponering

Ved avdeling for yrkes- og miljømedisin, Telemark Sentralsjukehus, har vi fra 1981 benyttet en metode for vekting av tilskrivbarhet av årsaksvekt til eksponering (8). Først brukte vi á priori relativ risiko (RR) som basis for vektingen. Senere har vi dels gått over til å bruke á priori absolutt sannsynlighet for sykdom. Metoden benyttes mest i yrkesskadesaker og i rettssaker. Fordi det kan gå flere 10-år mellom den sykdomsskapende eksponeringen og sykdomsopptreden, må en også ta hensyn til den erfarte utviklingstiden (latenstiden) for sykdommen når en gjør beregningene.

Det er bare sjelden at et gitt sykdomstilfelle er tilskrivbar (nesten) til bare én determinant. I disse sjeldne tilfellene, f.eks.

ved mesoteliom hos en person som for 30-40 år siden var eksponert for asbest, er det av og til enkelt å beregne den årsaksvekten som er tilskrivbar til eksponeringen, og tilskrivbarheten til eksponeringen er da som oftest mer enn 50% av den samlede årsaksvekten - gjerne opp til 85-90%. Beregningen av tilskrivbarhet er vanligvis enkel i slike tilfelle, særlig når en ikke må - eller har mulighet til - å ta hensyn til genetisk betinget sykdomsrisiko (1,8).

Det er noen ufravikelige forutsetninger som må imøtekommes for å kunne gjøre slik beregning, nemlig at en har;

- Nøyaktig viten om personens tidligere eksponering for de vektmessig antatt mest betydningsfulle determinantene for sykdommen;

- Tilgang til vitenskapelig litteratur som gir tjenlig informasjon om "dose"-respons sammenhenger mellom den eller de aktuelle eksponeringsfaktoren(e) og utvikling av sykdommen (9); og at det er

- Faglig grunnlag til å bedømme den tilnærmede sannsynligheten for sykdommen hos den syke i det tenkte tilfellet at personen aldri hadde vært utsatt for den eller de aktuelle sykdomsfremkallende determinanten(e) (8,9).

Når disse forutsetningene er oppfylt, og en f.eks. har beregnet at den absolutte á priori sannsynligheten for sykdommen hos den syke var 4.5×10^{-4} (=4.5/10,000) på det tidspunktet da sykdommen ble initiert, og den absolutte risikoen for sykdommen ville ha vært 2.0×10^{-4} i fravær av eksponeringen, så blir tilskrivbarheten (T) til eksponeringen;

$$T = \frac{R_1 - R_2}{R_1} = \frac{4.5 - 2.0}{4.5} = 0.56$$

der R_0 og R_1 er den absolutte risikoen for sykdommen henholdsvis i den ueksponerte referansepopulasjonen en bruker og i den eksponerte gruppen som tilfellet er rekruttert fra. I dette tilfellet blir tilskrivbarheten til eksponeringsfaktoren 0.56 ("56%") av den samlede årsaksvekten til sykdommen. Metoden gir mulighet til å velge om en vil presentere etiologisk fraksjon eller tilskrivbar årsaksandel som basis for beregnet resultat overfor oppdragsgiveren.

I eksemplet ovenfor svarer de absolutte tallene til; $RR = R_1/R_0 = 4,5/2.0 = 2.25$, for en gruppe som har hatt tilsvarende eksponering for den sykdomsbestemmende faktoren som dét den syke hadde. Tilskrivbarheten til determinanten blir den samme om en bruker RR som grunnlag. Absolutt risiko er imidlertid mer konkret enn RR, videre muliggjør bruk av absolutt risiko at en kan sammenligne direkte de studieresultatene en velger å bruke som basis for individuell årsaksvekting.

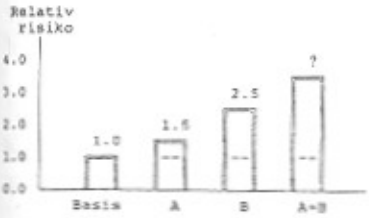
Når det er flere enn én arbeids- eller øvrig miljøfaktor som er mulig delårsak i et gitt sykdomstilfelle, må en vanligvis besvare to spørsmål bl.a. overfor Rikstrygdeverket; a) om hver faktor alene eller sammen kan ha forårsaket sykdommen; og b) om det er tilgjengelig viten om gjensidig forsterkende effekt av sam-eksponering mellom de to faktorene, slik at selve samvirkningen kan ha bidratt til risikoen for sykdomstilfellet.

Ser en på samvirkningseffekten mellom to determinanter som en egen "determinant" for sykdommen, blir det en litt kompleks beregning av determinantenes vektandeler i årsaksforholdet. Den risikoøkningen som oppstår som følge av samvirkningen må da fordeles mellom de samvirkende determinantene. Fordelingen kan da gjøres som angitt for tilskrivbar årsaksandel ved to eller flere samvirkende årsaksfaktorer (1,8).

I disse beregningene kan en velge å se bort fra den genetisk betingede sannsynligheten for sykdom, og bare beregne vekten av de ytre determinantene. Om risikoen for den aktuelle sykdommen er stor ved eksponering for hver enkelt av de ytre determinantene, f.eks. mer enn 5-6 ganger høyere enn risikoen blant ueksponerte, utgjør den genetisk betingede sykdomssannsynligheten bare en liten del av den samlete sannsynligheten. "Feilen" en gjør ved å utelate genetisk betinget sykdomsrisiko er da liten. Dersom tilleggsrisikoen som følge av miljøfaktoren(e) er liten i forhold til den genetisk betingede risikoen, er det helt nødvendig også å

beregner vekten som den genetisk betingede risikoen gir.

I eksemplet illustrert i Figur 1 er RR for lungecancer knyttet til eksponeringsfaktor A lik 1,5, mens RR for lungecancer etter eksponering for faktor B er 2,5. Risikoen for sykdommen har altså mindre enn doblet etter eksponering for den første av faktorene. Denne lave tilleggs-



Figur 1. relativ risiko for lungecancer hos en tilfeldig gruppe mennesker av samme kjønn, som har vært eksponert for en faktor A, for en gruppe eksponert for faktor B og for en gruppe eksponert for begge faktorene.

risikoen kompliserer beregningen av hvor stor risikoen blir i en gruppe som eksponeres for begge faktorene, f.eks. når det er en "multiplikativ" samvirkning der en multipliserer 1.5 med 2.5 og får 3.75 som RR ved eksponering for begge faktorene. I en tradisjonell multiplikativ (10) modell synes det imidlertid tjenlig å multiplisere differansene - (1.5-1.0) og (2.5-1.0) - med hverandre og deretter addere dette produktet til 1.0 (= den genetisk betingede risikoen). Gjør en dette, gir eksponering for begge faktorene en RR på 1.75, noe som er lavere enn hva eksponering for faktor B alene ga, hvilket ikke er biologisk plausibelt.
For å kunne beregne tilskrivbarheten til hver enkelt av de to determinantene noen lunde riktig, må en forsøke å forstå det som skjer ved interaksjon mellom to determinanter. Det kan være tjenlig å se på denne samvirkningen som additiv. Gjør en det, øker altså RR for sykdommen hos en gruppe mennesker som utsettes tilsvarende for faktor B, fra 1.0 til 2.5. Utsettes denne gruppen også for faktor A tilsvarende, som angitt i Figur 1, får gruppen en RR-økning til 1.5, en økning i den absolutte risikoen med "50%" på toppen av risikoen som var 2,5; altså en samlet RR på 3.75. Det en gjør her er anse risikonivået - RR=2.5 - som et nytt referansenivå.

Den relative risikoen for lungecancer hos gruppen som er eksponert for begge faktorene blir da, sammenlignet med referansegruppen;

$$RR = 1.0 + (1.5-1.0) + (2.5-1.0) + 1.0[(1.5-1.0)x(2.5-1.0)] = 3.75.$$

Metoden som er skissert ovenfor kan nyttes til å beregne tilskrivbarhet til hvilken som helst årsak til hvilken som helst miljørelatert sykdom når forutsetningene angitt ovenfor er imøtekommet.

Kommentarer

Bruk av metoden gir tilsynelatende "eksakte" tall for årsaksvekt tilskrivbar til den enkelte determinant, f.eks.; 18% til "genetikk"; 27% til asbest; 8% til radon; 32% til røyking; og resten av summen på 100% fordelt på de andre determinantene for sykdommen som en har identifisert i et gitt tilfelle. De tallene en kommer ut med er ikke réelt eksakte og er underlagt alle de begrensninger som er innebygget i de data en henter fra litteraturen og de svakhetene som måtte ligge i den eksponeringshistorien en har tatt opp. En annen "svakhet" ved metoden er at den forutsetter at det biologisk sett er riktig å overføre resultater fra gruppestudier og ta disse i bruk for enkeltpersoner.

Mot disse argumentene kan en anføre at det er det omvendte en gjør i de fleste epidemiologiske studier; en trekker da slutninger fra resultater generert fra enkeltpersoner som har felles egenskaper eller eksponeringsfaktorer, og angir at disse også gjelder en gitt gruppe. En overfører (ekstrapolerer) også ofte resultater fra studier i én gruppe til andre grupper med tilsvarende eksponering. Det er neppe en vesentlig større "feil" å bruke dataene den andre veien - fra gruppe til individ - så lenge en hele tiden har for øye at denne overføringen kan innebære store feilmarginer.

Det er imidlertid nettopp dette en gjør i praksis også når man bruker "skjønn" om årsaksvekt i tilsvarende situasjonene. Ved

anvendelse av skjønn stilles det imidlertid ikke krav til å ta utgangspunkt i faktiske tall-resultater fra litteraturen. En skulle derfor kunne forutsette at "feilen" en gjør ved bruk av metoden ovenfor blir vesentlig mindre enn den en gjør ved skjønn, nettopp fordi den omtalte metoden krever at den som bruker den skaffer nøyaktig informasjon om eksponeringen til skadelidte óg henter relevante "dose"-relaterte risikoestimater fra litteraturen.

Det kan med rette innvendes at en ikke alltid kan stole på de eksponeringsreltaterte risikoestimatene en kan trekke ut fra publiserte data, noe som kan gjøre det lett å velge å referere til epidemiologiske data som kan skape høy eller lav tilskrivbarhet til en gitt eksponeringsfaktor. Slik potensiell manipulering vil imidlertid raskt bli avdekket av kvalifiserte kollegaer. Ved å etablere sett av 4-5 felles nasjonale og/eller utenlandske referanseartikler for hver enkelt av de mest sentrale årsakssammenhengene, kan en lett unngå slik potensiell manipulering. Et slikt felles sett av consensus-baserte referanseartikler betinger at fagfolkene jevnlig fornyer sin fagconsensus om hvilke artikler som er mest tjenlig å benytte som referanse for hver enkelt problemstilling. Valget av referanseartikler må altså revideres med ved tilgang til ny kunnskap som er av betydning.

Det skal trening til for å anvende metoden. I Norge trenger man en del leger (yrkes- og miljømedisinere) til å gjøre slike evalueringer av (semi)kvantifiserte årsakssammenhenger, både for å bedømme individuelle tilfelle óg for å kunne bruke de samme kunnskapen om sykdomsrisiko til aktiv forebygging (11).

Bruk av denne metoden fristiller legen fra forvaltningens måte å bedømmelse årsaksvekt til sykdom på. Alternativet til metoden er fortsatt å bruke skjønn, eller den som er publisert av Chase et al (7).

Bred anvendelse av metoden medfører også at det blir mulig å beregne den samlede vekten som arbeids- og miljørelaterte sykdommer har i befolkningen. Bruk av metoden avdekker at det ikke bare er antall tilfelle av arbeids- og miljørelaterte sykdommer som er av betydning, men også den samlede vekten som en gitt årsak til sykdom bidrar med i en populasjon. Denne vekten fremkommer ved å summere den årsaksvekt som eksponering i arbeid eller annet ytre miljø har hatt i hvert enkelt sykdomstilfelle (12).

For å kunne foreta slik summering av "vektede sykdomstilfelle" er det nødvendig å benytte en kontinuerlig vekt-skala for tilskrivbarhet til den enkelte sykdomsdeterminant i arbeid og/eller det øvrige miljøet. Dermed har en også fått et hjelpemiddel som muliggjør addering av den individuelle vekten som hver av de ytre miljøfaktorene bidrar med til utvikling av sykdom i hele populasjonen. Den samlede vekten som hver enkelt miljørelatert sykdomsdeterminant har, kan deretter også nyttes som basis for prioritering av forebyggende tiltak (1,12).

Referanser

1 Langård S. Arbeidsbetingede sykdommer i Norge. I NOU 1988/6 Erstatning og forsikring ved yrkesskader. 89-101.

2 Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. Am J Epidemiol 1974; 99:325-332.

3 Rothman KJ. Review and commentary; Causes. Am J Epidemiol 1976;104:587-592.

4 Walter SD. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. Biometrics 1976;32:830-849.

5 Hogan MD, Kupper LL, Most BM, Haseman JK. Alternative to Rothman's approach for assessing synergism (or antagonism) in cohort studies. Am J Epidemiol 1978;108:60-67.

6 Walter SD, Holford TR. Additive, multiplicative, and other models for disease risk. Am J Epidemiol 1978;108:341-346.

7 Chase GR, Kotin P, Crump K, Mitchell RS. Evaluation for compensation of asbestos-exposed individuals. II. An apportionment of risk of lung cancer and mesothelioma. J Occup Med 1985;27:189-198.

8 YMA-rapport 1984.03. Yrkesbetinget kreft etter arbeid med niob-utvinning ved Søve gruver. Utredning for Rikstrygdeverket om modeller for beregning av sykdommers årsaksvekt ved kjente årsaksfaktorer. 23s.

9 Langård S, Waage H. Programme for intervention against asbestos related diseases in the county of Telemark, Norway. In VII International Pneumoconiosis Conference, Pittsburgh, USA, August 1988. DHHS (NIOSH) 1990:I;782-5.

10 Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure, smoking, and neoplasia. JAMA 1968;204:106-12.

11 Langård S. Proposal for future uses of epidemiology for cohort studies on prevention of work-related cancer. Scand J Work Environ Health 1992;18 Suppl 1:57-63.

12 Langård S. Prevention og lung cancer through the use of knowledge on asbestos and other work-related causes - Norwegian experience. Scand J Work Environ Health 1994;20 special issue;100-7.

GENETISK EPIDEMIOLOGI VED HYPPIGE KREFTFORMER

Pål Møller

Pål Møller
Seksjon for medisinsk genetikk
Onkologisk avdeling
Det Norske Radiumhospital
N-0310 Oslo

Sammendrag
Om lag 5% av all brystkreft synes å være autosomalt dominant arvelig. Ett gen alene gir både om lag halvparten av all arvelig brystkreft, og i tillegg mesteparten av all arvelig eggstokk-kreft. På tross av at dette arvelige syndromet var ukjent for få år tilbake, fremstår det nå som en av de hyppigste alvorlige, arvelige sykdommer vi kjenner. I tillegg til det genet som gir familiær polypose, kjenner vi nå fire forskjellige såkalte 'mis-match repair' gener som hver for seg kan gi arvelig tarmkreft. Dette syndromet inkluderer ikke bare arvelig colorectal cancer, men også cancer i livmor, magesekk, tynntarm, galleganger, pancreas, eggstokker, nyre og urinveier. Frekvensen synes å være om lag 1% av all colorectal cancer. Gentester til prediktiv bruk er under utvikling, og vi har metoder til å påvise tidlig sykdom. Tidlig påvist sykdom kan helbredes. De landsomfattende legeorganisasjonene Norsk Bryst Cancer Gruppe og Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe har anbefalt at helsetilbud til familiene organiseres som en nasjonal, prospektiv multisenterundersøkelse slik at både sykdommenes natur og effekt av tiltak kan beskrives.

Møller P. **Genetic epidemiology of breast, ovarian and colorectal cancer.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 32-36

English summary
Inherited breast cancer may account for about 5% of all breast cancers, and contains breast-ovarian cancer which despite being unknown until few years ago, are among the most frequent serious genetic disorders. One gene for breast-ovarian cancer is now cloned, and another gene for breast cancer is mapped. In addition to the gene for familial adenomatous polyposis, four different mis-match repair genes causing hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) are cloned. The prevalence of HNPCC may be about 1‰ of all colorectal cancers, which is lower than recently supposed. Gene tests for presymptomatic testing are now being developed for all these conditions, and early diagnosis aiming at curative treatment is available. Such activity should be nation-wide organized as a multisenter study to be prospectively evaluated to gain information about the diseases, as well as to evaluate the effect of the folow-up.

Arvelig kreft

Kreft er vanligvis ikke medfødt, og insidens og prevalens av arvelig kreft kan derfor ikke undersøkes på fødeavdelingen. Ikke på noe tidspunkt i livet vil alle med arvelig anlegg for kreft være syke. Enhver tilnærming til arvelig kreft må derfor håndtere penetrans som funksjon av alder. Tidlig sykdoms-stadium kan forveksles med normaltilstand (som ved adenomatose i mamma), og en må ta stilling til klassifikasjon av tidlige sykdomstegn (skal dysplastisk adenom i colon klassifisers som affisert?). I genetisk nomenklatur kan forstadiet til malign sykdom beskrives som redusert ekspressivitet av sykdomsgenet. De fleste regnemodeller har syk/ikke syk som fenotype, og kan vanskelig håndtere variabel ekspressivitet. I motsetning til ved de sjeldne arvelige krefttyper (som retinoblastom), vil familier med arvelig brystkreft ha stort innslag av fenokopier, dvs. syke som har samme fenotype med annen sykdomsårsak.

For praktiske formål har en derfor i første omgang prøvd å skille ut autosomalt dominant arvelige sykdommer som har høy penetrans ved så lav alder at de fleste genbærere rekker å bli syke. Som dominant arvelig dødelig sykdom vil dette ikke kunne være hyppige sykdommer dersom de vanligvis debuterer før eller tidlig i fertil alder - da ville fitness vært sterkt redusert og sykdomsfrekvensen i hovedsak være en funksjon av nye mutasjoner. Bryst-, eggstokk- og prostata-kreft viser autosomalt dominant arv med kjønnsbegrensning: Kjønnene har forskjellig sykdomsfrekvens (= forskjellig penetrans). Dette må ikke forsveksles med kjønnsbundet arv hvor sykdomsanleggene sitter på kjønnskromosomene.

For å velge ut familier til undersøkelse, og for å vite hvilke sykdommer hos slektninger som skulle registreres for senere analyse, måtte fenotype til syke være kjent. Manglende kunnskap om pleiotrope effekter av genene (= andre fenotyper en ikke visste skyldtes dette genet), gir uriktig scoring av affisert/ikke affisert i slektene.

Hudkreft er i hovedsak bestemt av omgivelsesfaktorer, leukemi er lite arvelig, og prostatakreft er vanskelig diagnostiserbar med stor faglig diskusjon rundt hvordan affisert/ikke affisert skal scores. Oppmerksomheten ble derfor i første omgang rettet mot brystkreft og tarmkreft. Som en følge av de metodologiske begrensninger som er nevnt ovenfor, måtte en søke å skille ut familier med høyt penetrante gen og tidlig debuterende sykdom, slik at det var liten sannsynlighet for å forveksle familier med arvelig sykdom med familier med tilfeldig opphopning av kreft. De resultater som foreligger er i stor grad fra familier som er funnet på denne måten. Beregnet penetrans og debutalder ved sykdom i disse familier kan være vesentlig influert av seleksjonskriteriene, og det er derfor grunn til å være varsom med å generalisere resultatene.

Med 'arvelig kreft' forstås i denne artikkelen autosomalt dominant arvelig sykdom (ev. med kjønnsbegrensning), arveanlegget må ha høy penetrans og relativt tidlig debut. Hvorvidt det finnes andre gen og/eller arvemåter av vesentlig betydning som faller utenfor denne avgrensningen, er godt mulig - men det vet vi mindre om.

Arvelig brystkreft og eggstokkkreft

Den eldste nøyaktige beskrivelse av arvelig brystkreft som jeg kjenner til, er familie Z i Paul Broca's bok 'Traité des tumeurs' fra 1866 (1). Han diskuterer i relasjon til dette hvordan ikke bare anlegg for kreft, men også hvordan anlegg for den enkelte kreftform overføres fra foreldre til barn.

En rekke segregasjonsanalyser viste at familær opphopning av brystkreft kunne forklares ved ett eller flere gen med høy penetrans, men de forskjellige undersøkelser gav til dels svært forskjellige antydninger om hyppigheten av slike gen (2). På bakgrunn av mange forskjellige observasjoner, angir de fleste at arvelig brystkreft svarer for om lag 5% av all brystkreft. Det skulle være i størrelsesorden 100 nye pasienter hvert år i Norge. Frekvenstallene er usikre, og en bør inntil videre bare oppfatte dem som en antydning om størrelsesorden på problemet.

Det ble dannet et internasjonalt samarbeide for å samle inn koblingsinformative familier og analysere dem til genene var funnet. Slik ble BRCA1 (breast cancer 1) og BRCA2 lokalisert (3,4). BRCA1 ble klonet for kort tid siden (5). Det internasjonale samarbeidet har gjort det mulig å holde løpende oversikt over de samlede funn. BRCA1 er årsak til sykdom i 40% av de undersøkte familier. Genet har penetrans 70% ved 70 år (6).

Det viste seg imidlertid også at mange affiserte med BRCA1 hadde fenotypen eggstokk-kreft. Ved nærmere ettersyn viste det seg at 80% av alle familier med opphopning av bryst og eggstokkkreft hadde dette genet, og at opphopning av eggstokk-kreft i familier uten brystkreft var svært sjelden. Videre viste det seg at familiene med bryst og eggstokkkreft hadde særlig tidlig sykdomsdebut. Fremdeles kaller en genet BRCA1, for det var brytkreft-forskere som fant det. Men det gir både bryst og eggstokk kreft med tilsammen svært høy penetrans. Denne pleiotrope effekten hadde ingen segregasjonsanalyser tatt hensyn til. Det er den andre effekten, eggstokk-kreft, som har den høyeste dødelighet. De samlede data tyder på at enkelte familier får både bryst- og eggstokkkreft, mens andre i hovedsak bare bare får brystkreft. Genetisk heterogenitet av dette slaget kan bero på mange forskjellige mekanismer - holder vi oss til lærdommen fra RET-onkogenet, kan én forklaring være at forskjellige mutasjoner i samme genet kan gi forskjellig fenotype: Forskjellige mutasjoner i RET-oncogenet synes å gi både medullært thyroideacarcinom, feokromocytom, Sipple syndrom og Hirchsprung's sykdom (7).

BRCA1/bryst-ovarialcancer fremstår nå som en av de hyppigste alvorlige arvelige sykdommer vi kjenner med anslagsvis

75 nye syke her i landet hvert år. Vi har ved Seksjon for medisinsk genetikk ved Det Norske Radiumhospital åpnet for å ta imot disse familiene for å søke å tilrettelegge nødvendig diagnostikk og behandling. Familiene strømmer på i en mengde vi ikke hadde forestilt oss, og det ser ikke ut som det avtar. Så langt er nesten ingen av de henviste utgangspersoner i slekt med hverandre, det betyr at vi fremdeles har tilnærmet single ascertainment og vi så langt bare kjenner en del av familiene.

BRCA2 genet er nettopp lokalisert (4). Den første rapporten angir mulig sammenheng med mannlig brystkreft og manglende opphopning av eggstokk-kreft. Vi venter at innen få år vil de gen som tilsammen gir de fleste tilfeller av arvelig brystkreft være lokalisert og klonet.

Arvelig tarmkreft

Familær adenomatøs polypose skiller seg klart ut ved sterkt avvikende fenotype (hundrevis av polypper), debut i ungdomsår til ung voksen alder, og ingen fenokopier. Genet ble funnet. Det viste seg at samme genet ga både vanlig polypose og Gardeners syndrom som i tillegg har medfødte misdannelser. Som ventet ble det funnet at det var et vesentlig innslag av nye mutasjoner ved denne sykdommen, som ofte starter før fertil alder.

I tillegg til polypose, var det klart at det fantes familiær opphopning av 'vanlig' tykktarmskreft. Dette ble beskrevet som Lynch syndrom I og II (I for familier med bare tykktarmskreft, II for familier med opphopning av andre kreftformer i tillegg). De store familiene som Henry Lynch og hans gruppe har beskrevet, er nå gjennomgått på nytt - tilsammen mer enn 1300 medlemmer av 23 store familier. Det ble utviklet en egen metode for å undersøke forskjell i distribusjon av fenotyper mellom familier ved å z-transformere observert frekvens i hver familie og sammenholde dette med forventningen. Resultatet var at ingen heterogenitet, bortsett fra muligvis ved endometriecancer, kunne påvises. Det er derfor ikke grunnlag for å opprettholde Lynch syndrom I som diagnosegruppe (8).

På tross av de mangeartede fenotyper i syndromet, har en holdt på arvelig tykktarmkreft som beskrivelse. For å skille det fra polypose har en kalt syndromet Hereditær Non-Polypose Colorectal Cancer (HNPCC). For å lokalisere familier som med stor sikkerhet hadde dette syndromet, laget en forskningskriterier som forlangte tre syke i to generasjoner og minst én syk før 50 år, alle med coloncancer. Denne definisjonen ble antatt å være om lag 90% spesifikk, og den ble brukt til å samle inn familier for koblingsanalyse for å finne genene. I løpet av kort tid ble det første genet lokalisert. Det viste seg at svulstene hadde genomisk instabilitet, og genet ble raskt lokalisert som et mismatch repair gen (9). Dette var en ny mekanisme for oncogen, og en fant i løpet av svært kort tid frem til ytterligere tre mismatch repair gen som hver for seg gir HNPCC (10,11). I løpet av det siste året er på denne måten fire forskjellige gen for HNPCC klonet. Foreløpige anslag tyder på at disse tilsammen gir langt de fleste tilfeller av HNPCC.

Et fellestrekk med genfeilene som gir både polypose og HNPCC er at nesten alle mutasjonene gir et for kort protein.

I tillegg til colorectal cancer, som ved HNPCC ofte sitter høyt oppe på høyre side av tarmen, gir HNPCC-genene også endometriecancer i høy frekvens. De familiene som var utgangspunktet for beskrivelsen av de to første genene som gir sykdom, hadde alle høy frekvens av endometriecancer. For øyeblikket er derfor bildet at HNPCC kan skyldes minst fire forskjellige gen som alle er involvert i DNA mismatch repair, og at det på tross av et svært mangeartet klinisk bilde ikke tegner seg noe mønster av manifestasjon av de forskjellige genene.

Sykdommen begynner i de fleste tilfeller som coloncancer. Endometriecancer er også hyppig. Andre fenotyper er kreft i magesekk, duodenum, gallegang, bukspyttkjertel, eggstokker, nyre og urinleder. Alle disse fenotyper finnes opphopet i familiene, og så langt det er undersøkt viser svulstene økt hyppighet av genomisk instabilitet (generell økt mutasjonsfrekvens påvist ved undersøkelse av oligo-repeats spredt over hele genomet). Første sykdomsmanifestasjon hos den affiserte

i foreldregenerasjonen, synes ikke å ha utsagnskraft for forventet fenotype hos barna. Median alder for første sykdomstegn synes å være før 50 år. Det er påfallende mange som har hatt multiple tumores og som er helbredet, vi har sett pasient som er helbredet for åtte uavhengige svulster. Like påfallende er det at selv i de hardest belastede slektene, ser vi 'skipped generations' - genbærere som lever lenge uten sykdom samtidig som barna blir syke.

En regner med at nesten all coloncancer forutgås av tubulære adenomer (polypper). Det oppstår områder med dysplasi i disse adenomene, og det oppstår til slutt cancer i områdene med dysplasi. Prosessen tar flere år, og coloscopi med polyppectomi antas å kunne være helbredende for de som er i gang med å utvikle kreft.

Frekvensen av HNPCC er usikker. Segregasjonsanalyse tydet på at dette kunne være en hyppig tilstand (12). Senere resultater er mere sprikende. En norsk undersøkelse viste at 0,6% av colorectal cancer hadde familiehistorie svarende til de nevnte forskningskriteriene (13). En upublisert dansk undersøkelse gav tilsvarende frekvens hos unge pasienter. Kontrasten til høy frekvens i Finland syntes stor - men det viser seg nå at den første rapporten fra Finland avspeilte høy frekvens i et område med founder-effekt: I et sent befolket område med liten folketetthet, har én genbærer fått uforholdsmessig mange etterkommere (14). Ny undersøkelse i Finland gav som resultat at 0,5-0,9% av colorectal cancer syntes å være arvelig (15). På bakgrunn av mulighetene for betydelige lokale variasjoner, må en ta disse overslag med stor forsiktighet.

De familier med HNPCC som vi ser ved Det Norske Radiumhospital, adskiller fra arvelig bryst og eggstokk-kreft. HNPCC familiene synes å være sjeldnere men større. Utgangspersonene forteller ofte ved første samtale om en stor slekt hvor 'magekreft' går som en rød tråd gjennom generasjonene og i forskjellige grener av slekten.

Praktiske konsekvenser

Både arvelig tykktarmskreft, eggstokk-kreft og brystkreft synes å ha samme prognose som tilsvarende kreft av annen årsak, vurdert etter alder og stadium ved diagnose. For alle disse sykdommene er det slik at de fleste som får påvist svulst uten spredning blir helbredet, mens de fleste med spredning dør i løpet av noen år. Dersom diagnosetidpunkt kan flyttes fremover og svulstene påvises før de har spredt seg, må en derfor anta at prognosen kan bedres. I alle land vi pleier å sammenligne oss med, startes det nå oppfølgingstiltak med sikte på tidlig diagnostikk og helbredende behandling av høyrisikogruppene. Det gjenstår å vise empirisk at dette nytter. Slike bevis kan bli vanskelige å finne, for ingen mener at det er etisk forsvarlig å lage randomiserte undersøkelser hvor deler av høyrisikogruppen ikke får helsetilbud.

Her i landet har vi i samarbeid med Norsk Bryst Cancer Gruppe og Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe blitt enige om hvilket tilbud høyrisikogruppene for kreft i bryst og tykktarm bør få, og vi har startet tilbud til høyrisikogruppen for eggstokkkreft som eget prosjekt finansiert av Den Norske Kreftforening. Bare ryktet om at arbeidet var startet, førte umiddelbart til at familiene kom til oss i stort antall. Vi kan bekrefte at problemet har stort omfang, at familiene uten vår hjelp for lengst har skjønt at de har en arvelig sykdom, og at de ber om hjelp. Cost/benefit analyser viser at tiltak overfor høyrisikogruppen står frem som noe av det mest lønnsomme en kan gjøre for å bedre prognosen ved kreft. Den nye loven om bioteknologi har gitt klare rammer for hvordan prediktive gentester skal håndteres.

Alt ligger derfor til rette for at vi skal kunne gi et landsomfattende likt helsetilbud som kan organiseres som et multisenter prospektivt tiltak hvor virksomheten vil gi svar på de fleste av de uavklarte forhold som er nevnt. Til det kreves imidlertid et minimum av ressurser. Men det er ikke lett å få midler til nye funksjoner i helsevesenet, og forskningsmidler tørker fort inn når virksomheten kan begrunnes som nødvendig helsetilbud.

Referanser

1. Broca P. Traité des tumeurs. Libraire de la faculté de médecine, Place de l'école de médecine. Paris, 1866.

2. Iselius L, Slack J, Littler M, Morton NE. Genetic epidemiology of breast cancer in Britain. Ann Hum Genet 1991; 55; 151-9.

3. Hall JM, et al. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. Science 1990; 250; 1684-9.

4. Wooster R et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. Science 1994; 265; 2088-90.

5. Miki Y, et al. A Strong Candicate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. Science 1994; 266; 66-71.

6. Eng C, et al. Familial cancer syndromes. Lancet 1994; 343; 709-13.

7. Heyningen Vv. One gene - four syndromes. Nature 1994; 367; 319-20.

8. Watson P, Lynch HT. Extracolonic Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Cancer 1993; 71; 677-85.

9. Fishel R et al. The Human Mutator Gene Homolog MSH2 and Its Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. Cell 1993; 75; 1027-38.

10. Bronner CE, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditaryr nonpolyposis colon cancer. Nature 1994; 368; 258-61.

11. Nicolaides NC, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994; 371; 75-80.

12. Houlston RS, Collins JS, Morton NE. Dominant genes for colorectal cancer are not rare. Ann Hum Genet 1992; 56; 99-103.

13. Møller P, et al. Prevalences of HNPCC and Lynch syndromes in Norway. I: 1993 meeting of the International Cooperative Group on Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer, Book of Abstracts, MD Anderson Cancer Center, University of Texas. p 8.

14. Nystrom LM, et al. Close linkage to chromosome 3p and conservation of ancestral founding haplotype in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. PNAS 1994; 91; 6054-8.

15. Aaltonen LA, et al. A novel approach to estimate the proportion of hereditary nonpolyposis colorectal cancer of total colorectal cancer burden. Cancer Det Prev 1994; 18; 57-63.

ER ØKET ANTALL KROMOSOMSKADER I HUMANE LYMFOCYTTER ET MÅL FOR KREFTRISIKO?

Resultater fra Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage.

Inger-Lise Hansteen, Anton Brøgger, Lars Hagmar, Sverre Heim, Benkt Høgstedt, Lisbeth Knudsen, Bo Lambert, Kaija Linnainmaa, Felix Mitelman, Ingrid Nordenson, Christina Reuterwall, Sisko Salomaa, Staffan Skerfving og Marja Sorsa.

Inger-Lise Hansteen
Telemark Sentralsjukehus

Anton Brøgger
Sverre Heim
Det Norske Radiumhospital

Lars Hagmar
Felix Mitelman
Staffan Skerfving
Lund Universitet

Benkt Høgstedt
Sentralsykehuset, Halmstad

Lisbeth Knudsen
Arbeidsmiljøinst., København

Bo Lambert
Karolinska Inst., Huddinge

Ingrid Nordenson
Umeå Universitet

Christina Reuterwall
Arbeidsmiljøinst., Stockholm

Sisko Salomaa
Finnish Center for Radiation and Nuclear Safety

Kaija Linnainmaa
Marja Sorsa
Institute of Occupational Health, Helsinki

Sammendrag

I alt 3185 personer har deltatt i cytogenetiske moniteringsstudier i Norden i perioden 1970 til 1988. Disse inkluderer ueksponerte referanse-personer. Denne Nordiske kohorten er fulgt opp med henblikk på kreftinsidens, som den eneste i verden så langt, for å undersøke om utvikling av kreft kan forutsies ved hjelp av cytogenetiske metoder. De presenterte resultater er andre gangs oppfølging av kohorten og omfatter perioden 1970-1991. Resultatene bekrefter trenden i den første undersøkelsen. De cytogenetiske effektmål ble gruppert i tre strata: lav (1-33 persentil), medium (34-67 persentil) eller høy (67-100 persentil) for hvert laboratorium. For kromosom aberrasjoner (CA) var det en signifikant lineær trend (p=0.0009) i CA strata med henblikk på kreftrisiko. Punkt-estimatene for standard insidens ratio (SIR) i de tre strata var henholdsvis 0.9, 0.7 og 2.1. Det er så langt ikke påvist en signifikant trend i SIR med søsterkromatide utbyttinger som effektmål.

Hansteen IL, Brøgger A, Hagmar L, Heim S, Høgstedt B, Knudsen L, Lambert B, Linnainmaa K, Mitelman F, Nordenson I, Reuterwall C, Salomaa S, Skerfving S and Sorsa M. **Can chromosomal aberrations in lymphocytes predict cancer?** Nor J Epidemiol 1994; 4; 37-40.

English summary

A total of 3185 subjects have participated in cytogenetic surveillance studies in the Nordic countries between 1970 and 1988. These include unexposed reference subjects. A follow-up study has been performed for this cohort in order to assess the predictive value of the cytogenetic methods for subsequent cancer risk. The cytogenetic endpoints have been trichotomiced for each laboratory into three strata: low (1-33 percentile), medium (34-66 percentile) or high (67-100 percentile). The present second follow-up study, covering the observation period 1970-1991, confirm the trend observed in the first study, with a significant linear trend (p=0.0009) in chromosomal aberrations (CA) strata with regard to subsequent cancer risk. The point estimate for SIR in the three CA strata were 0.9, 0.7, and 2.1 respectively. So far no similar trend is shown for sister chromatid exchanges as the cytogenetic endpoint.

Innledning

Erhvervede kromosomskader (CA) i humane lymfocytter har vært i bruk i biomonitering av populasjoner eksponert for forskjellige mutagene eller karsinogene stoffer i Norden siden 1970. Bakgrunnen for dette er hypotesen om at genetiske skader i perifere lymfocytter reflekterer lignende hendelser i celler i målorganer for de karsinogene prosesser (1). Søsterkromatide utbyttinger (SCE) er et annet effektmål som indikerer genetisk skade. SCE representerer symmetrisk utbytting mellom søster- kromatider og fører vanligvis ikke til forandringer i kromosomenes morfologi.

En prospektiv Nordisk kohort undersøkelse ble initiert i den hensikt å finne ut om det var noen sammenheng mellom et høyt antall CA eller SCE i lymfocytter og kreft senere i livet (2,3). Muligheten for å foreta et slikt studium i Norden er optimal fordi de nationale kreftregistere er av høy kvalitet, de arbeider etter de samme retningslinjer og de har eksistert siden 1950- årene. Dessuten er det foretatt mange cytogenetiske moniteringsstudier av yrkes- og miljø-eksponerte grupper i Norden siden 1970, hvilket gir ca 20 års oppfølgingstid på det meste. Et kort resyme' av resultatene så langt vil bli presentert i det følgende.

Materiale og metode Kohorten. Kohorten består av voksne individer (>15 år) undersøkt mellom 1970-1988 ved fire svenske, to finske, to norske og et dansk laboratorium, tilsammen 3182 individer. De opprinnelige undersøkelsene ble initiert på grunn av eksponering til mutagene eller karsinogene stoffer og inkluderer ueksponerte referansepersoner. Størrelsen på kohorten, vital status og fordeling på de enkelte land er vist i tabell 1.

Cytogenetiske effektmål. For å standardisere for interlaboratorie variasjoner ble resultatene fra hvert nordisk laboratorium tredelt etter 33de og 67de persentilene for hvert effektmål for seg. Hvert individ ble klassifisert i gruppen høy (67-100%), medium (34-66%) eller lav (0-33%). Av de totalt 3182 undersøkte individer, ble 1979 undersøkt for CA og 2016 for SCE, hvilket tilsier at begge effektmål er tilgjengelig for 813 individer.

Kreftinsidens, risikoestimater, statistiske metoder. Informasjon om maligne tumores (International Classification of Diseases, rev.7) ble gitt av Det svenske og danske kreftregisteret til og med 1990, av Det finske og norske kreftregister til og med 1991. Bare individer som har utviklet kreft etter det cytogenetiske undersøkelsestidspunkt er inkludert i analysen. Forventet kreftinsidens fra dato for den cytogenetiske undersøkelsen til og med 1990 og 1991 ble gitt av de respektive kreftregistere basert på kalenderår, kjønn og 5-års aldersgrupper. Dødsdato, tumordiagnose, emigrasjon eller 85 års fødselsdag ble brukt som endepunkt for individ oppfølgingen. SIRs og 95% CIs ble kalkulert på grunnlag av Poisson distribusjon eller X^2 distribusjon hvis den forventede verdi var >10. Sammenhengen mellom cytogenetiske effektmål og kreftrisiko ble analysert ved "linear modeling of trends" i SIR (4).

Resultater

Totalt 85 krefttilfeller ble diagnostisert i kohorten i observasjonsperioden. Fordelingen på de forskjellige krefttyper er vist i tabell 2. Sammenhengen mellom CA og kreft er vist i

Tabell 1 Beskrivelse av kohorten

Vital status	Sverige N	Finland N	Norge N	Danmark N	Totalt N	%
Lever	1591	781	453	212	3037	95.4
Død	64	20	37	4	125	3.9
Emigrert	6	2	10	2	20	0.6
Totalt	1661	803	500	218	3182	100.0

Tabell 2 Kreftdiagnoser opp til 1992

Organer	N
Gastro-intestinal trakt	22
Mage	3
Tarm	8
Rektum	4
Respirasjonsorganer	10
Lunge	9
Bryst	7
Kvinnelige genitalorganer	3
Prostata	11
Urinveissystemet	7
Hud	8
Hjerne	5
Lymfom og leukemi	7
Andre	5
Totalt	85

tabell 3 for hele kohorten på 1979 individer med et samlet antall personår på 17610. Resultatene er spesifisert for Sverige, Finland og Norge. I alt 66 personer har fått en kreftdiagnose, og 39 av disse tilhører gruppen med høyt antall CA med SIR på 2.1 og 95% CI (1.5-2.8). Det er en signifikant positiv trend mellom SIR og CA for hele kohorten så vel som for den norske og svenske subkohorten. Av de 2016 individene som ble analysert for SCE, hadde 49 fått kreft i oppfølgingsperioden. Det ble ikke funnet noen assosiasjon mellom SCE og påfølgende kreftinsidens hverken i total materialet eller i de enkelte nationale subkohorter (5).

Diskusjon og konklusjon

Funnene understøtter hypotesen om at et høyt antall kromosomskader i lymfocytter kan ha utsagnskraft for hvem som får kreft. Antall kreft-tilfeller er imidlertid fortsatt lavt. En ny oppfølging vil derfor bli gjort etter en ny 5-års periode. Da tar en også sikte på å studere hvordan modifiserende faktorer som alder, kjønn, genetisk konstitusjon og forskjellige yrkes- og livsstils-eksponeringer virker inn på de cytogenetiske effektmål sett i forhold til kreftinsidensen.

Dataene indikerer at SCE har liten eller ingen utsagnskraft for hvem som får kreft, men dataene er fremdeles sparsomme og tillater ingen entydige konklusjoner. Mekanismene for dannelsen av SCE og CA er lite kjent (6), og den prediktive verdi av de to effektmål kan godt være forskjellig (7). SCE kan likevel være en god eksponerings- indikator da hendelser som reflekterer eksponering og hendelser som er forbundet med kreftutvikling ikke nødvendigvis behøver å ha sammenheng.

Tabell 3 Sammenheng mellom kromosomskader (CA) og kreftrisiko

CA	Sverige			Finland			Norge			Totalt		
	O	E	SIR	O	E	SIR	O	E	SIR	O	E	SIR
Lav	4	5.2	**0.9**	6	4.1	**1.5**	6	8.3	**0.7**	16	18.4	**0.9**[a]
Medium	3	5.7	**0.5**	4	3.8	**1.0**	4	6.6	**0.6**	11	16.6	**0.7**[b]
Høy	15	6.2	**2.4**	8	3.6	**2.2**	15	8.5	**1.8**	39*	18.9	**2.1**[c]
Alle	22	17.1	1.3	18	11.5	1.7	25	23.4	1.1	66*	53.9	1.2[d]
p-for trend	0.006			0.21			0.019			0.0009		

a 95%CI(0.5-1.4), b 95%CI(0.3-1.2), c 95%CI(1.5-2.8), d 95%CI(1.0-1.6)

* inkluderer ett tilfelle fra Danmark

Referanser

1. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. Consideration for population monitoring using cytogenetic techniques. Mut Res 1988; 204:379-406.

2. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage. A Nordic data base on somatic chromosome damage in humans. Mut Res 1990;241: 325-337.

3. Nordic Study Group on the Health Risk of Chromosome Damage. An inter-Nordic prospectiv study on cytogenetic endpoints and cancer risk. Cancer Genet Cytogenet 1990; 45: 85-92.

4. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholz B. Multiplicative models and cohort analysis. J Am Stat Assoc 1983; 78: 1-12.

5. Nordic Study Group on the Healt Risk of Chromosome Damage. Cancer Risk in Humans Predicted by Increased Levels of Chromosomal Aberrations in Lymphocytes. Cancer Res 1994;54: 2919-2922.

6. Latt AA, Schreck RR. Sister chromatid exchange analysis. Am J Hum Genet 1980; 32: 297-313.

7. Vainio H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ (eds) Mechanisms of Carsinogens in Risk Identification, consensus report, IARC scientific publication 116, pp 9-54. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992.

Acknowledgement

Vi takker Aage Andersen, Gerda Engholm, Zoli Mikoczy, Anneli Ojajärvi og Eero Pukkala for assistanse med de epidemiologiske data, og Nordisk Ministerråd, Det Svenske Arbeidsmiljøfondet, Den Svenske Kreftforening og Medisinsk Fakultet,Lund Universitet, for økonomisk støtte.

EPIDEMIOLOGISKE DYPSTUDIER: NOEN MERKNADER

Eystein Glattre

Eystein Glattre
Avdelingsoverlege på Kreftregisteret.
Kreftregisteret
0310 Oslo

En forsker som ønsker å gå i dybden med et problem, tar ofte utgangspunkt i kjensgjerninger eller veletablerte hypoteser med nær relasjon til problemet. Forskeren formulerer så et mål som i alminnelighet vil være å gi en løsning på problemet eller på et delproblem. Etter måldefinisjonen følger forskningsarbeidet som i ett eller flere trinn genererer og tester hypoteser om problemet. Løsningen vil representere måloppnåelsen og dermed det endelige stopp-signal for denne forskning. Midlertidige stopp i forskningsprosessen forekommer ofte, har ulike grunner og kan medføre store forsinkelser.

Naturen kan som kjent betraktes som oppbygd av biologiske organisasjonsnivåer som det er vanlig å betegne befolknings-, individ-, organ-, celle-, organelle- og biokjemisk nivå (fig. 1). Rutinemessig begynner epidemiologer sine analytiske prosjekter med hypoteser om eksponering og sykelighet på befolkningsnivået. I epidemiologien som er studiet av sykdomsdeterminanter i befolkninger/bestander, uttrykkes det overveiende antall hypoteser (H) som påstander om sammenheng mellom eksponering (X) og sykelighet (Y). La oss som hypoteseformel bruke **H: X ass Y** der ass som skal leses assosiert med, uttrykker en påstand om statistisk sammenheng. Et eksempel er hypotesen om at økende paritet er positivt assosiert med økende risiko for skjoldbruskkjertelkreft blant kvinner. Det skal tilføyes at hypotesen er blitt bekreftet, først antydningsvis i flere pasient-kontroll studier - og nå sist i store norske kohortstudier. I denne hypo-tesen refererer begge variabler X = 'paritet' så vel som Y = 'sykelighet av skjoldbrusk-kjertelkreft' seg til kvinnebefolkningsnivået. Det vil som regel også inngå tilleggsvariabler ($V_1, V_2, .., V_P$) så som alder og kjønn i en epidemiologisk hypotese. Mer gene-relt kan derfor hypoteseformelen skrives **H: X ass Y; $V_1, V_2, .., V_P$.**

Hypoteser av ovennevnte type gir en meget god attakkposisjon ifall man ønsker å gjøre dypstudier. Med utgangspunkt i høynivå hypoteser kan man nemlig generere nye hypoteser deduksjonistisk ved at man selekterer - gjerne med tverrfaglig assistanse - en komponent fra eksponeringsvariabelen eller sykelighetsvariabelen eller begge. I epidemiologien er det vanlig å gjøre dette med eksponeringsvariabelen. Langt mindre vanlig er det å gjøre det med sykelighetsvariabelen eller begge samtidig. Man reformulerer så utgangshypotesen så den får gyldighet for den eller de nye komponentvariablene og har derved generert en ny hypotese gjennom reduksjonistisk transformasjon av den gamle. Om den nye eksponeringsvariabelen tilhører et lavt biologisk organisasjonsnivå, vil selvsagt testingen av den nye hypotesen måtte skje i tverrfaglig samarbeid med ekspertisen på dette nivået. Eksempelvis kan eksponeringsvariabelen 'spising av fisk' reduseres til 'inntak av n-3 fettsyrer (fra fisk)'. På denne måten oppnår man å spesifisere og presisere eksponeringen. Om man så har påvist sammenheng mellom spising av fisk og hjertekarsykdom, vil en hypotese om sammenheng mellom inntak av n-3 fettsyrer og hjertekarsykelighet være en reduksjonistisk spesifisering som det vil være viktig å undersøke riktigheten av.

I Cancer Thyreoideae Prosjektet som flere norske epidemiologer hatt befatning med, kunne vi midt på 80-tallet bekrefte at det å eksponeres for 'bosted fiskerikommune' ga den høyeste risiko for å få skjoldbruskkjertelkreft uansett kjønn. Denne hypotesen hadde vi utledet reduksjonistisk av den kjensgjerning at insidensen av kreft i skjold-bruskkjertelen har vært

og er høyere langs kysten og nord i landet. Av opplysninger fra Statistisk Sentralbyrå fant vi at konsumet av sjømat - særlig fiskeinnmat - var større i fiskerikommuner enn i kommuner av annen næringstype. Det å bli eksponert for 'bosted fiskerikommune' kunne derfor innebære at man ble eksponert for mer sjømat når man levde i en fiskerikommune enn i andre kommuner. Vi reformulerte derfor hypotesen med 'konsum av sjømat' som ny eksponeringsvariabel: Med økende konsum av sjømat følger en økende risiko for å få kreft i skjoldbruskkjertelen. Deretter gjorde vi en pasient-kontroll studie som ikke tillot oss å avvise denne hypotesen.

Den kjensgjerning at insidensen av kreft i skjoldbruskkjertelen er flere ganger større for kvinner enn for menn gjorde det enkelt å anta at det er kvinnelige hormoner som gir kvinner en overrisiko i forhold til menn (ikke at det er mannlige hormoner som virker beskyttende). Vi testet denne hypotesen i en kohort-studie med ca. 3000 kvinner som på grunn av underlivskreft hadde fått fjernet indre genitalorganer. Studien bekreftet at denne gruppe kvinner hadde fått redusert sin risiko for kreft i skjoldbruskkjertelen til omtrent samme nivå som jevnaldrende menn. I en senere kohort-studie kunne vi komplementere dette resultatet ved å bekrefte, som påpekt innledningsvis, at risikoen for skjoldbruskkjertelkreft økte med økende paritet, og at denne sammenheng var mest framtredende ved follikulært carcinom.

Om man lar H_{AA}: X_A ass Y_A være en hypotese der X_A og Y_A refererer seg til et høyt nivå (fig. 1) og der X_E er en komponent av X_A på lavere nivå, vil H_{EA}: X_E ass Y_A være den type X-spesifiserende hypotesetransformasjon som det er gitt eksempler på oven-for. Forutsett videre at man har testet og bekreftet H_{AA}. Dersom også H_{EA} blir bekreftet ved testing, har man oppnådd at de to hypotesene virker gjensidig bestyrkende på hverandre, det vil si at tiltroen til de påviste statistiske sammenhenger er blitt større. Dette er ikke annet enn et spesielt tilfelle av Bradford Hills konsistenskriterium på årsakssammenheng. Selv om vi skal avstå fra å begå induktive kausalslutninger, er det ikke desto mindre en kjensgjerning at vår tillit til at det er en kausalitet bak en statistisk sammenheng, øker desto oftere den under varierte forhold bekreftes.

Hypotesetesting på befolkningsnivå er epidemiologene relativt alene om i medisinen. I epidemiologiske studier vil det imidlertid ofte være behov for å spesifisere, f.eks. for å kunne foreslå et effektivt forebyggende arbeid eller for å kunne sette epidemiologiske høy-nivå resultater i sammenheng med lav-nivå forskningens resultater. Om f.eks. H_{AA}: X_A ass Y_A representerer utgangshypotesen, kan man ved riktig reformulering transformere H_{AA} til H_{EF}: X_E ass Y_F der X_E og Y_F er reduksjonistiske spesifiseringer av henholdsvis X_A og Y_A (fig. 1).

Figur 1.

Epidemiologiske hypoteser og biologiske organisasjonsnivåer

Biologisk organisasjonsnivå	Eksponering	Sykelighet/reaksjon
A	X_A	Y_A
B	X_B	Y_B
.....	.....	.....
.....	.....	.....
K	X_K	Y_K

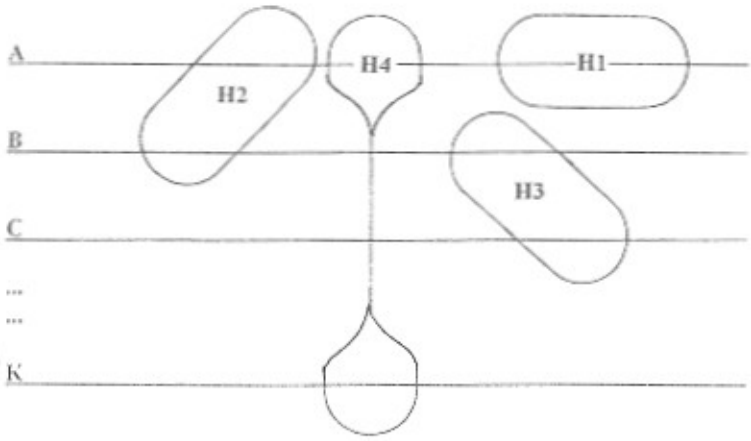
Eksempel på hypotese. *H: X_E ass Y_B.*

En hypotese om at benzopyren lager gentoksiske forandringer i eksponerte celler, kan f.eks. være transformert fra en høy-nivå hypotese om at eksponering for trekulltjære øker folks kreftrisiko. I samarbeid med andre faggrupper, f.eks. toksikologer,

kan høy-nivå resultater etterprøves slik og settes inn i en utvidet for-ståelsesramme. I utforskningen av multikausale sammenhenger, f.eks. kreftformers etiologi og patogenese, kan man med fordel lage hypotese-nett av den type som er vist i fig.2.

Figur 2

Hypotese-nett



Hypoteser: H1, H2, H3, H4

For noen år tilbake kunne vi i Cancer Thyreoideae Prosjektet i samarbeid med serum-banken JANUS bekrefte en hypotese om at risikoen for å få skjoldbruskkjertelkreft avtar med økende serum-selen nivå. Noe senere kunne vi i en undersøkelse på organ-nivå bekrefte at menneskets skjoldbruskkjertel gjennomgående er det selenrikeste vev i organismen. Dermed ble tiltroen til selen-hypotesen bestyrket. For oss virket det nem-lig plausibelt at når selen var så viktig for kjertelen, så var selen også av betydning for kjertelcellenes evne til å forhindre kreftutvikling, jfr. Bradford Hills plausibilitetskriterium.

Epidemiologer og andre ønsker ofte å transformere bekreftede lav-nivå hypoteser til hypoteser der Y-variabelen refererer seg til befolkningsnivået. Grunnen kan være at man vil undersøke hva oppdagelsen kan bety for folkehelsen. Gjennomgående er det imidlertid meget vanskelig å transformere hypoteser fra lavere til høyere nivå. Man må kjenne integrasjonsveiene for å lykkes. Oftere enn godt er, støter man på forskere som har falt for fristelsen og transformert opp sin lav-nivå modell til å gjelde individ eller befolkning. Ved hjelp av den uprøvede høy-nivå versjonen gjør de så sine prediksjoner som ofte bare menigmann har mot til å plassere riktig - i skapet med det rare i. F.eks. kan det lett bli for langt fra en modell om endeplate-kjemien til utsagn om menneskelig tenkning. Det er for slike situasjoner man kan bli fristet til å sitere Mark Twain: "Det helt vidunderlige ved naturvitenskapen er det store teoretiske utbytte man oppnår ved selv den magreste investering i fakta".

Høy-nivå hypoteser har den fordel at de kan tjene som utgangspunkt for deduksjonistisk hypotesedannelse. I motsetning til dette får hypotesetransformasjon fra lavere til høyere nivå i alminnelighet preg av generalisering. For om mulig å lykkes med denne type transformasjon må man kjenne integrasjonsgangen gjennom nivåene. Men slik kunnskap er ofte mangelvare. I sum kan man si at systematisk hypotesedannelse og tverrfaglig samarbeid vil være nødvendig for den som ønsker å gå i dybden med sin epidemiologiske forskning. Men det som er sagt ovenfor, berører bare en liten del av metodene for systematisk hypotesedannelse. Når det gjelder den gode hypotese i sin alminnelighet, kan man si som Roald Dahl i historien om Bittesmåene:"Først og fremst skal du bruke øynene og se deg rundt overalt hvor du ferdes for de største hemmelighetene er alltid gjemt på de mest uventede stedene."

GRAVIDITETER OG BRYSTKREFTRISIKO: EN POPULASJONSBASERT, PROSPEKTIV STUDIE AV NORSKE KVINNER

Grethe Albrektsen, Ivar Heuch, Steinar Tretli, Gunnar Kvåle

Grethe Albrektsen
Interfakultært kompetansesenter for epidemiologi, Universitetet i Bergen

Seksjon for medisinsk informatikk og statistikk, Universitetet i Bergen

Ivar Heuch
Matematisk institutt, Universitetet i Bergen

Steinar Tretli
Kreftregisteret, institutt for epidemiologisk kreftforskning

Gunnar Kvåle
Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen

Sammendrag

Sammenhenger mellom graviditeter og brystkreft-risiko er analysert i en populasjons-basert, prospektiv studie av i overkant av 1 million norske kvinner i alderen 20-54 år. Informasjon om reproduksjonshistorie og kreftdiagnoser er hentet fra nasjonale registre. Insidensrateratioer er estimert ved hjelp av multippel Poisson-regresjon basert på person-år under risiko. Denne artikkelen gir en kort oversikt over nylig publiserte resultater basert på analyser av datamaterialet.

Blant kvinner i alderen 20-54 år var økende antall fødsler relatert til avtagende brystkreft-risiko. I aldersgruppen 20-29 år fant vi imidlertid en positiv sammenheng; økende antall fødsler var relatert til en svakt økende risiko. Lav alder ved første og siste fødsel var assosiert med redusert brystkreft-risiko. Blant kvinner med minst to fødsler, med gjensidig justering for den andre variabelen, var relasjonen med alder ved siste fødsel noe sterkere enn relasjonen med alder ved første fødsel.

Detaljert modellering av brystkreft-risikoen i tidsperioder etter en fødsel viste en kortvarig økning i risiko, med et maksimum etter 3-4 år, etterfulgt av en langvarig avtagende risiko.

Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. **Pregnancies and the risk of breast cancer: a populationbased, prospective study of Norwegian women.** Nor J Epidemiol 1994; 4 ; 44-47.

English summary

Potential relations between the risk of breast cancer and pregnancies were examined in a population-based, prospective study of about one million Norwegian women aged 20-54 years. Information on reproductive history and cancer diagnoses were obtained from nationwide registers. Incidence rate ratios were estimated by means of multiple Poisson regression analyses of person-years at risk. A short presentation of recently published results based on this data set is given here.

Overall, high parity was associated with a reduced risk of breast cancer. In the age-group 20-29 years, however, increasing parity was related to a weak increase in risk. Low age at first and last births was associated with a reduced risk. In analyses among multiparous women and with adjustment for the other factor, the relation with age at last birth was somewhat more pronounced than the relation with age at first birth.

Detailed modelling of breast cancer risk in successive time periods after a pregnancy showed an initial increase in risk, with a peak 3-4 years after delivery, followed by a long-lasting decrease in risk.

Innledning

Mange epidemiologiske studier har vist sammenhenger mellom graviditeter og risiko for brystkreft. Kvinner med mange barn og kvinner som føder sine barn i relativt ung alder synes å ha lav risiko (1). Det har vært spekulert i om den reduserte brystkreftrisikoen blant kvinner med mange barn skyldes at denne gruppen kvinner ofte føder sitt første barn relativt tidlig i livet. De fleste studier synes likevel å antyde en uavhengig effekt av begge disse faktorene. Økende alder ved siste fødsel har også vist seg å være relatert til økende brystkreft-risiko, selv om færre studier har undersøkt mulige sammenhenger med denne va-

riabelen (1).

I yngre alders-grupper er relasjonen mellom graviditeter og brystkreft-risiko ikke entydig. I noen studier er det funnet en økende risiko med økende antall barnefødsler (1). Få brystkreft-tilfeller blant yngre kvinner kan resultere i upresise effekt-estimater i små studier, noe som igjen kan føre til forskjeller i resultater mellom ulike studier. Dersom det eksisterer en kausal sammenheng mellom graviditeter og risiko for brystkreft, vil det trolig også ta en viss tid før en effekt gjør seg gjeldende. Hvor lang tid det tar kan avhenge av om en graviditet har betydning i en sen eller tidlig fase av den karsinogene prosessen. Relativt få studier har undersøkt i detalj den fortløpende brystkreft-risikoen i tids-perioder etter en fødsel.

Vi har undersøkt mulige sammenhenger mellom brystkreft-risiko og antall fødsler, alder ved første og siste fødsel samt tid siden siste fødsel i en populasjonsbasert, prospektiv studie av et stort antall norske kvinner. Vi gjengir her en del nylig publiserte resultater fra analysene som er utført (2,3; med tillatelse fra de respektive tidsskrifter/forlag).

Materiale og metode

Datafilen som analyseres inneholder opplysninger om reproduksjonshistorie og mulige kreftdiagnoser for alle norske kvinner født i 1935 og senere, som er registrert i Folkeregisteret (dvs. har vært bosatt i Norge i 1960 eller senere). Vi har dermed informasjon på i overkant av 1 million norske kvinner. Fødselsdato er registrert for hver kvinne samt for kvinnens barn (bare levende-fødte) fram til og med 31.12. 1989. Datafilen med informasjon om reproduksjons-historie har tidligere vært benyttet for å kartlegge reproduksjons-mønsteret i Norge (4). Denne filen ble koblet med opplysninger fra Kreftregisteret. Filen er blitt oppdatert og inneholder nå opplysninger om reproduksjon og kreft-diagnoser fram til og med 31.12. 1991. Den koblede filen er ikke person-identifiserbar.

Med dette datamaterialet har vi mulighet for å utføre detaljerte analyser av sammenhenger mellom kreftrisiko og antall fødsler samt alder ved fødsel. Den tids-relaterte sammenhengen mellom kreftrisiko og graviditeter har vi undersøkt ved å modellere kreftrisikoen i tids-perioder etter en fødsel. For å analysere mulige relasjoner mellom disse reproduktive faktorene og risiko for kreft har vi benyttet Poisson-regresjon basert på person-år under risiko med oppnådd alder som tids-skala. Det er svært få tilfeller av brystkreft blant kvinner under 20 år, og vi starter derfor oppfølging ved 20-års alderen. De første resultatene er basert på analyser av datafilen med oppfølging ut 1989, og inkluderer dermed alders-intervallet 20-54 år. Senere er datafilen med 2 års videre oppfølging benyttet.

Ved akkumulering av personår må vi ta hensyn til at variablene som representerer antall fødsler, alder ved siste fødsel og tid siden siste fødsel endrer seg etter hvert som kvinnen blir eldre. Generering av analysefil med opptelling av personår og kreft-tilfeller i ulike kategorier samt modell-tilpasning er utført ved hjelp av programpakken EPICURE (5).

Resultater

Blant kvinner i alderen 20-54 år finner vi en avtagende brystkreft-risiko med økende antall fødsler (tabell 1). I separat analyse av aldersgruppen 20-29 år, finner vi imidlertid en svakt økende risiko med økende antall fødsler. I pre-menopausal alder er det i noen studier observert en lavere risiko blant kvinner uten barn enn hos kvinner med ett barn. Våre data kunne ikke bekrefte dette resultatet. I samsvar med tidligere studier var det en tendens til at kvinner som hadde få barn og som hadde født i relativt høy alder, hadde en noe høyere risiko enn kvinner uten barn (figur 1).

Økende alder ved første og siste fødsel var relatert til økende brystkreft-risiko (tabell 1). I analyser blant kvinner med minst to fødsler, og med gjensidig justering for den andre faktoren, var sammenhengen med alder ved siste fødsel noe sterkere enn sammenhengen med alder ved første fødsel (2).

Detaljerte analyser av brystkreft-risikoen i tids-perioder etter en fødsel viste en økende risiko i de første 3-4 år, etterfulgt av en langvarig avtagende risiko (3). Dette mønsteret var synlig i ulike

TABELL 1. Insidensrate-ratioer for brystkreft i relasjon til antall fødsler, alder ved første fødsel og alder ved siste fødsel[1]

	Antall kasus	Person-år ($\times 10^5$)	IRR (95% CI)
Kvinner uten barn[2]	586	54.0	1.07 (0.95-1.19)
Blant kvinner som har fått barn			
Antall fødsler[3]			
1	602	32.9	1.00
2	1698	47.0	0.99 (0.89-1.11)
3	1008	22.9	0.83 (0.73-0.95)
4	309	7.0	0.66 (0.56-0.79)
≥ 5	99	2.6	0.48 (0.37-0.61)
p. test for lineær trend			<0.001
Alder ved første fødsel (år)[4]			
≤ 19	548	26.6	1.00
20 - 24	1769	59.8	1.13 (1.02-1.24)
25 - 29	1026	21.4	1.37 (1.23-1.53)
≥ 30	373	4.5	1.55 (1.35-1.79)
p. test for lineær trend			<0.001
Alder ved siste fødsel (år)[4]			
≤ 24	712	46.6	1.00
25 - 34	1379	42.1	1.09 (0.99-1.24)
30 - 34	1177	19.1	1.37 (1.24-1.53)
≥ 35	448	4.7	1.58 (1.35-1.79)
p. test for lineær trend			<0.001

[1] resultater fra Poisson regresjons-analyser basert på person-år under risiko med paritet og alder ved siste fødsel som tidsavhengige variabler

[2] sammenlignet med kvinner med 1 fødsel, IRR justert for oppnådd alder og fødsels-kohort

[3] IRR justert for oppnådd alder, fødsels-kohort og alder ved første og siste fødsel

[4] IRR justert for oppnådd alder, fødsels-kohort og antall fødsler

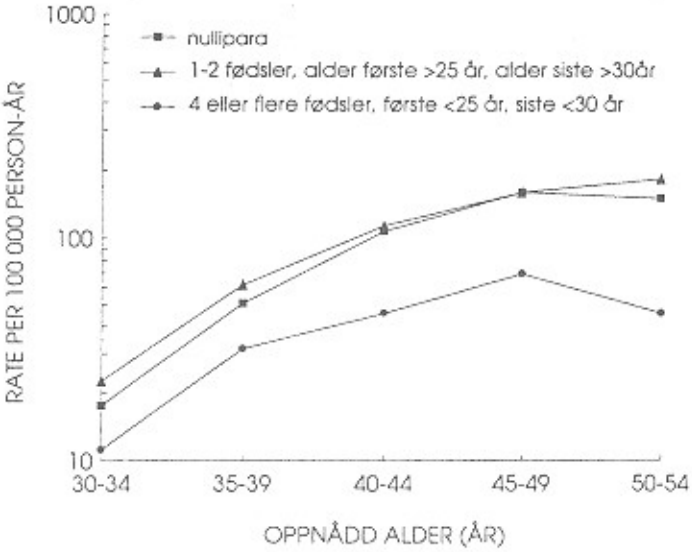
paritets-grupper, selv om tidsintervallet mellom fødsel og perioden med høyest risiko synes å være noe kortere etter tredje og senere fødsler (3). Den umiddelbare økende risikoen etter fødselen, med en varighet av 3-4 år, kan tyde på at korttids-effekten av en graviditet virker inn i de senere stadier av karsinogenesen.

Det er vanskelig å skille effekten av alder ved siste fødsel og tid siden siste fødsel i analyser justert for oppnådd alder. For eksempel vil en kvinne som får sitt siste barn relativt sent i den reproduktive fasen også være karakterisert av kortere tid siden siste fødsel sammenlignet med en kvinne på samme alder som får sitt siste barn relativt tidlig. Økende risiko for brystkreft med økende alder ved fødsel kan derfor like gjerne være et utslag av avtagende risiko med økende tid etter fødsel, og omvendt. En fullstendig analyse av tids-relaterte effekter av en graviditet er utført, men ennå ikke publisert.

Diskusjon

Denne populasjonsbaserte prospektive studien omfatter et stort antall brystkreft-tilfeller sammenlignet med andre studier blant yngre kvinner. Resultatene gir derfor relativt presise estimater av sammenhenger mellom graviditeter og kreftrisiko. Med et slikt datamateriale har vi også mulighet for å undersøke kreftrisikoen i ulike undergrupper. Slike analyser kan gi et detaljert bilde av samspillet mellom de ulike reproduktive faktorene som studeres. Informasjon om kvinnenes reproduksjonshistorie er hentet fra nasjonale registre, og disse opplysningene er ikke primært registrert med tanke på å undersøke sammenhengen mellom graviditeter og kreftrisiko. En del faktorer som det ville vært naturlig å registrere, er derfor ikke tilgjengelige. Potensielle 'confoundere' må imidlertid være ganske sterkt relatert både til kreftrisiko og til de variablene som vi studerer for at de skal gi opphav til vesentlige skjevheter i våre resultater.

Biologiske mekanismer som forklarer sammenhengen mellom



Figur 1. Observerte insidensrater for brystkreft (logaritmisk skala) i utvalgte kombinasjoner av antall fødsler og alder ved første og siste fødsel i ulike alders-strata

graviditeter og risiko for brystkreft er ikke endelig klarlagt, men kvinnelige kjønnshormoner antas å ha betydning (1). Epidemiologiske og kliniske studier av mulige hormonelle forklaringsmekanismer har imidlertid ikke gitt entydige resultater (6).

Vi vil videre se på sammenhengen mellom graviditeter og andre krefttyper som antas å være hormonelt betinget. Disse resultatene kan gi ytterligere informasjon om mulige biologiske forklaringer av sammenhengen mellom graviditeter og kreft.

Referanser

1. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiologic Reviews 1993;15:36-47.

2. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. Epidemiology 1994;5:604-611.

3. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. The dual effect of pregnancies on breast cancer risk: a prospective study of 800,000 parous Norwegian women. Sammendrag i Norsk Epidemiologi 1994;4(Suppl):33.

4. Brunborg H, Kravdal Ø. Barnetall blant norske kvinner. En paritetsanalyse på grunnlag av registerdata. Rapport 86/27, Statistisk sentralbyrå, Oslo-Kongsvinger, 1986.

5. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. EPICURE - Risk Regression and Data Analysis Software Manual. Seattle, Hirosoft International, 1993.

6. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. Epidemiologic Reviews 1993;15:48-65.

DYSPLASI OG KREFT I LIVMORHALS - HAR LIVSSTILSFAKTORER NOEN BETYDNING?

Anne O. Olsen, Per Magnus, Kirsti Gjøen, Ivar Ørstavik, Torill Sauer

Anne O. Olsen
Per Magnus
Ivar Ørstavik
Kirsti Gjøen
Statens Institutt for Folkehelse
Geitmyrsveien 75
0462 Oslo

Torill Sauer
Patologisk-anatomisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Sammendrag

Betydningen av livsstil for utvikling av dysplasi og kreft i livmorhalsen er uklar. Nå når den sterke, og trolig kausale, sammenhengen mellom visse typer humant papillomavirus (HPV) og dysplasi/kreft i livmorhalsen er godt dokumentert, er det viktig å få belyst ulike livsstilsfaktorers rolle som eventuelle cofaktorer.

Vi har gjennomført en case-control studie blant norske kvinner, bosatt i Oslo og i alderen 20-44 år, med 103 kasus med moderat-grov dysplasi og et aldersstratifisert og randomisert utvalg av 234 kontroller. Justert odds ratio (OR) for sammenhengen mellom forekomst av HPV DNA og dysplasi var 88.8 (95 % konfidens-intervall: 31.0 - 254.5). Mange seksualpartnere (10+) og hormonell antikonsepsjon som aktuell prevensjonsform, var de eneste livsstilsindikatorer som viste seg å ha selvstendig effekt på risiko for dysplasi i en logistisk regresjonsmodell.

Olsen A, Magnus P, Gjøen K, Ørstavik I, Sauer T. **Dysplasia and cancer of the uterine cervix - do lifestyle factors play a role?** Nor J Epidemiol 1994;4: 48-52

English summary

The role of lifestyle in the development of dysplasia and cancer of the uterine cervix is still unclear.

Now that the strong and possibly causal association between certain types of human papillomavirus (HPV) and uterine cervix neoplasia is well documented, the role of different lifestyle factors as potential cofactors has to be evaluated.

We conducted a case-control study among Norwegian women, residing in Oslo and 20-44 years of age, including 103 cases with moderate to severe dysplasia and a age stratified random sample of 234 controls. The adjusted odds ratio (OR) for the association between HPV DNA and cervical dysplasia was 88.8 (95% Confidence Interval: 31.0 - 254.5). Many sexual partners (10+) and present use of oral contraceptives, were the only lifestyle indicators that showed independent effects on the risk of dysplasia in a logistic regression model.

Flere livsstilsfaktorer har vært satt i sammenheng med risiko for utvikling av celleforandringer (dysplasi) og kreft i livmorhalsen. Tobakksrøyking, bruk av P-piller, og (mangel på) noen kostfaktorer har vært i søkelyset som mulige årsaksfaktorer. En rekke livsstilsparametre knyttet til sosioøkonomi, religion og kultur, som utdannelse, sivilstatus, reproduksjonsvaner (ung alder ved første fødsel, mange fødsler) og seksualvaner (tidlig seksualdebut, mange seksualpartnere, samt mannens (tidligere) seksualpraksis), har vært oppfattet som risikofaktorer (1). Man har lett etter et seksuelt overførbart infeksiøst agens som årsak til seksualvaners betydning. Flere agens har i tur og orden vært lansert som etiologisk faktor. I de seneste årene har flere epidemiologiske studier vist en meget sterk sammenheng mellom visse typer humant papillomavirus (HPV) og dysplasia i livmorhalsen (2-5).

Seksualvaner har åpenbart vært et viktig, men ikke særlig godt surrogatmål for det infeksiøse agens (HPV). Fordi seksualvaner er korrelert med andre livsstilsfaktorer, er det rimelig å anta at uten et direkte mål for HPV, har mange tidligere sammenhenger mellom livsstil og dysplasi/kreft i livmorhalsen vært konfundert. Selv om HPV kanskje er en nødvendig årsaksfaktor, er det imidlertid lite trolig at viruset alene er en tilstrekkelig faktor i carcinogenesen. Flere faktorer knyttet til livsstil kan være aktuelle cofaktorer, enten ved at de har betydning for risiko for å bli smittet, eller at de bidrar til

sykdomsutviklingen som komponenter sammen med HPV og samlet blir en tilstrekkelig årsak i en multi-faktoriell modell.
I denne artikkelen ønsker vi å belyse hvilken rolle ulike faktorer knyttet til livsstil har for risiko for dysplasi i livmorhalsen, når det er tatt hensyn til forekomst av HPV.

Materiale og metode
En case-control studie blant norske kvinner, bosatt i Oslo og i alderen 20-44 år, ble gjennomført høsten 91 til høsten 92. Kasus ble rekruttert fortløpende blant kvinner henvist til Ullevål og Aker sykehus for behandling av moderat-grov dysplasi påvist i celleprøve fra livmorhalsen. Kontrollutvalget ble trukket fra Det Sentrale Personregister og matchet for alder på gruppenivå (5 års intervaller).

Kvinner som tidligere var behandlet for dysplasi ble ekskludert. Gravide og menopausale kvinner er ikke inkludert i studien. Det endelige materialet består av 103 kasus som fikk verifisert sin diagnose histologisk i vevsprøver tatt fra livmorhalsen og 234 kontroller uten dysplasi i cytologisk prøve.

Til påvisning av HPV DNA, ble den mest sensitive av DNA påvisnings-teknikkene, polymerase kjede reaksjon (PCR), benyttet. Data om sivilstatus, utdannelse, reproduksjons- og seksualatferd ble innhentet ved personlig intervju.

Statistisk metode
Analysene er basert på kvinnene med komplett datasett (alle variable besvart), 98 kasus og 221 kontroller.

Chi-kvadrat test med test for trend ble benyttet i bivariat analyse for å undersøke sammenhengen mellom dysplasi og de ulike livsstils-parametrene. En logistisk regresjonsmodell ble benyttet for de multivariate analyser. Alder ble inkludert i modellen, gruppert i de samme 5 års intervaller som ble benyttet under matchingen.

Resultater
Median alder var blant pasienter 32 år og blant kontroller 31 år. Pasientene var yngre da de flyttet sammen med en partner for første gang sammenliknet med kontrollene (Tabell 1). Andelen som noen gang hadde giftet seg var omtrent den samme i de to gruppene. Nåværende sivilstatus var imidlertid signifikant forskjellig ved at relativt færre pasienter var gift/samboende ved intervjutidspunktet. Pasientene hadde signifikant lavere utdannelse enn kontrollene. Når det gjelder seksualvaner og reproduksjon, var pasientene yngre ved seksualdebut, hadde flere seksualpartnere i tenårene og har totalt hatt flere seksualpartnere enn kvinnene i kontrollgruppen. Klart flere blant pasientene ble mødre som tenåringer, og de har generelt vært signifikant yngre ved første barnefødsel. Gruppene er like med hensyn til andelen som noen gang har brukt P-piller og varighet av bruken. Det var imidlertid flere blant pasientene som brukte hormonell antikonsepsjon på tidspunktet da de ble intervjuet enn blant kontrollene. Få pasienter hadde aldri røkt, og nær 2 av 3 røykte jevnlig ved intervjutidspunktet mot 2 av 5 kontroller (Tabell 1).

I tabell 2 er sammenhengen mellom dysplasi og de andre variablene justert for alder og uttrykt ved odds ratio (OR). Av tabellen fremgår også den meget sterke sammenhengen mellom HPV og dysplasi (OR=67.2, 95% CI: 28.6 - 157.5).

I den logistisk regresjonsmodellen der alle faktorene ble justert for hverandre, viser hverken alder ved seksualdebut eller alder ved første samboerskap seg som selvstendige risikofaktorer for dysplasi (data ikke vist). I en modell hvor også HPV inngår, er det, foruten HPV (justert OR=88.8, 95% CI: 31.0 - 254.5) kun det å ha hatt 10 eller flere seksualpartnere og nåværende bruk av hormonell antikonsepsjon, som selvstendig bidrar til risikoen for dysplasi.

Diskusjon
Den sterke sammenhengen mellom HPV og dysplasi er det dominerende resultat. Av de øvrige eksponeringer, er det bare mange seksualpartnere og nåværende bruk av hormonell antikonsepsjon som viser sammenheng med dysplasi når det er korrigert for HPV. Mange partnere (10+) kan muligens reflektere livsstilsfaktorer vi ikke har målt. Mer sannsynlig uttrykker det mulighet for flere gjentatte HPV infeksjoner og/

Tabell 1. Alder og indikatorer for sosioøkonomi og livsstil for 98 kasus med moderat-grov dysplasi i livmorhals og 221 kontroller med komplette datasett.

Variabel	kasus	(%)	kontroll	(%)	Chisq	(p)	test trend
Alder							
20-24 år	12	(12.2)	13	(5.9)			
25-29 år	32	(32.7)	64	(29.0)			
30-34 år	21	(21.4)	69	(31.2)			
35-39 år	16	(16.3)	48	(21.7)			
40-44 år	17	(17.3)	27	(12.2)			
Alder 1.samboerskap							
aldri	11	(11.2)	26	(11.8)			
<20 år	39	(39.8)	37	(16.7)			
20-24 år	35	(35.7)	108	(48.9)			
25+ år	13	(13.3)	50	(22.6)	20.8	(<0.001)	8.8 (0.003)
Noen gang vært gift							
nei	55	(56.1)	111	(50.5)			
ja	43	(43.9)	109	(49.5)	0.9	(0.350)	
Sivilstatus nå							
gift/samboer	48	(49.0)	144	(65.2)			
bor alene	37	(37.8)	60	(27.1)			
skilt/enke bor alene	13	(13.3)	17	(7.7)	7.7	(0.021)	
År med utdanning							
<10	14	(14.3)	16	(7.2)			
10-12	41	(41.8)	59	(26.7)			
13+	43	(43.9)	146	(66.1)	14.2	(0.001)	13.2 (<0.001)
Alder 1.samleie							
<17 år	46	(46.9)	75	(33.9)			
17-18 år	33	(33.7)	67	(30.3)			
19+ år	19	(19.4)	79	(35.7)	9.2	(0.010)	8.6 (0.003)
Antall partnere i tenårene							
0-1	31	(31.6)	117	(52.9)			
2-5	53	(54.1)	86	(38.9)			
6+	14	(14.3)	18	(8.1)	12.8	(0.002)	11.8 (0.001)
Totalt antall partnere							
0-3	8	(8.2)	71	(32.1)			
4-9	46	(46.9)	93	(42.1)			
10+	44	(44.9)	57	(25.8)	23.9	(<0.001)	22.4 (<0.001)
Alder 1.fødsel							
aldri	38	(38.8)	106	(48.0)			
<20 år	14	(14.3)	4	(1.8)			
20-29 år	37	(37.8)	93	(42.1)			
30+ år	9	(9.2)	18	(8.1)	20.4	(<0.001)	5.6 (0.018)
Antall år brukt P-piller							
aldri	15	(15.3)	49	(22.2)			
0-1	14	(14.3)	41	(18.6)			
2-4	28	(28.6)	47	(21.3)			
5+	41	(41.8)	84	(38.0)	4.11	(0.250)	2.4 (0.120)
Prevensjonsbruk nå							
Ppille/Mini-pille	32	(32.7)	32	(14.5)			
Spiral	17	(17.3)	44	(19.9)			
Ingen/annet	49	(50.0)	145	(65.6)	14.1	(0.001)	
Tobakksrøyking							
aldri	12	(12.2)	78	(35.3)			
tidligere	17	(17.3)	54	(24.4)			
nå	69	(70.4)	89	(40.3)	26.8	(<0.001)	

Tabell 2. Ujusterte og justerte OR for sammenhengen mellom dysplasi i livmorhals, HPV DNA og noen livsstilsindikatorer hos 98 kasus og 221 kontroller med komplette datasett.

		kasus n=98	kontroll n=221	ujust. OR*	(95% CI)	just. OR**	(95% CI)
HPV DNA							
	neg	9	187	1.0		1.0	
	pos	89	34	67.1	(28.6 - 157.5)	88.8	(31.0 - 254.5)
Alder 1.samleie							
	19+	19	79	1.0		1.0	
	17-18	33	67	2.1	(1.1 - 4.1)	2.0	(0.6 - 6.5)
	<17	46	75	2.6	(1.4 - 5.1)	0.8	(0.2 - 2.6)
Totalt antall partnere							
	1-3	8	71	1.0		1.0	
	4-9	46	93	5.2	(2.2 - 11.9)	1.9	(0.5 - 6.6)
	10+	44	57	8.3	(3.5 - 19.6)	7.3	(1.9 - 28.1)
Tobakksrøyking							
	aldri	12	78	1.0		1.0	
	nå/tidligere	86	143	4.1	(2.1 - 8.1)	1.7	(0.6 - 4.9)
Aktuell prevensjon							
	P-pille/M-pille	32	32	3.1	(1.6 - 5.8)	5.4	(1.9 - 15.7)
	Spiral	17	44	1.2	(0.6 - 2.4)	0.6	(0.2 - 1.8)
	Ingen/annet	49	145	1.0		1.0	
Alder 1. fødsel							
	<20	14	4	12.3	(3.7 - 41.2)	4.7	(0.8 - 27.4)
	20-29	37	93	1.3	(0.7 - 2.4)	2.9	(1.0 - 8.4)
	30+	9	18	2.1	(0.8 - 5.5)	1.7	(0.3 - 8.7)
	har ikke født	38	106	1.0		1.0	
År med utdanning							
	13+	43	146	1.0		1.0	
	10-12	41	59	2.3	(1.3 - 3.9)	1.5	(0.6 - 3.8)
	<10	14	16	2.8	(1.2 - 6.3)	3.8	(0.9 - 15.9)

* Justert for alder

** Jusert for alder og de andre variable i tabellen

eller at HPV infeksjonen ligger lenger tilbake i tid. Vi tror ikke at risiko assosiert med nåværende bruk av P-piller uttrykker noen biologisk mekanisme siden hverken det å ha brukt P-piller eller varigheten av bruken viste noen sammenheng med dysplasi. Nåværende prevensjonsmetode er mer sannsynlig et uttrykk for reproduksjonsvalg basert på livsstilsfaktorer knyttet til aktuell sivilstatus og seksualvaner. P-pille bruk kan også være knyttet til sannsynligheten for å bli inkludert som case i denne studien.

Vi fant ingen sammenheng mellom tobakksrøyking og dysplasi når vi hadde justert for de andre variablene. Funn av en slik sammenheng i en del andre studier er sannsynligvis resultat av manglende kontroll for seksualvaner (6).

Det er tvilsomt om livsstilsfaktorene kan spille vesentlig rolle som cofaktorer for HPV. Ingen av faktorene viste signifikant sammenheng med risiko for HPV infeksjon blant kontrollene (data ikke vist). Ved bruk av interaksjonsledd i de logistiske regresjonsmodeller, fant vi ingen effektmodifisering på HPV av tobakk, aktuell bruk av P-piller eller totalt antall seksualpartnere.

HPV er utbredt i befolkingen. Vi fant HPV DNA hos 15 % av kontrollene med én prøvetaking. Beregninger gjort i Finland, basert på HPV-incidens i celleprøver fra en kohort av 22 år gamle kvinner, fulgt opp i ett år, antyder at så mange som 79 % vil få en HPV infeksjon i løpet av livet (7). Livsstil vil derfor kanskje ha mindre betydning for risko

for noen gang å bli smittet. Hvis imidlertid smittetidspunktet (alder eller andre omstendigheter rundt introduksjonen av agens) er avgjørende for forløpet av infeksjon og/eller utvikling av dysplasi, kan likevel ulike faktorer knyttet til livsstil være av betydning som cofaktorer eller ved at de innvirker på vertens evne til å 'takle' en HPV infeksjon. Det er nødvendig med prospektive studier for å se om persistens og prognose av infeksjon er relatert til typespesifikke HPV, og for å kartlegge hvilke andre faktorer som eventuelt har innvirkning på det naturlige forløp av en HPV infeksjon.

Vi takker:
Kvinnene som deltok i studien, personalet ved de gynekologiske poliklinikker på Ullevål og Aker sykehus og i Nedre Vollgt. 4. Norges forskningsråd har finansiert prosjektet.

Litteratur

1. Muñoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A., The epidemiology of Human Papillomavirus and cervical cancer. IARC Scientific Publications No. 119, Lyon, 1992.

2. Becker T.M., Wheeler C.M., McGough N.S. et al. Sexually Transmitted Diseases and Other Risk Factors for Cervical Dysplasia Among Southwestern Hispanic and Non-Hispanic White Women. JAMA 1994; 271: 1181-1188.

3. Bosch F.X., Muñoz N., De Sanjosé S. et al. Human Papillomavirus and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III/ Carcinoma in Situ: A Case-Control Study in Spain and Colombia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention 1993; 2: 415-422.

4. Koutsky L.A., Holmes K.K., Critchlow C.W. et al. A cohort study of the risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 2 or 3 in relation to Papillomavirus infection. N Engl J Med 1992; 327: 1272-1278.

5. Morrison E.A.B., Ho G.Y.F., Vermund S.H. et al. Human Papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: A case-control study. Int J Cancer 1991; 49: 65-13.

6. Phillips A.N. and Davey Smith G. Cigarette Smoking as a Potential Cause of Cervical Cancer: Has Confounding been Controlled? Int J Epidemiol 1994; 23: 42-49.

7. Syrjänen K., Hakama M., Saarikoski S. et al. Prevalence, Incidence and Estimated Lifetime Risk of Cervical Human papillomavirus Infections in a Nonselected Finnish Female Population. Sex Transm Dis 1990; 17: 15-19.

KOSTHOLD OG BRYSTKREFT

Maria Gaard og Steinar Tretli

Maria Gaard
Steinar Tretli
Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk kreftforskning,
Montebello
0310 Oslo

Sammendrag

Denne studien undersøkte prospektivt om det var sammenheng mellom kosthold og brystkreft hos 25,892 kvinner som besvarte et kostholdspørreskjema i tilknytting til Statens Helseundersøkelser s hjerte-kar screening i Finnmark, Sogn og Fjordane og Oppland i 1977-1983. Opplysninger om brystkreftforekomst ble etablert ved kobling til Kreftregisterets opplysninger. 244 brystkrefttilfeller ble identifiserte for analyse i oppfølgingsperioden. Vi fant en positiv sammenheng mellom det å spise mye enumettet fett og brystkreftrisiko. Nærmere analyse ga indikasjoner på at det å ha hyppige (>5 ganger per uke) kjøttmiddager og det å drikke mer enn 0.75 liter helmelk daglig kunne forklare dette. Til nå har nettopp mistanken vært rettet mot fettholdige animalske produkter som kjøtt og meierivarer. Vi kan allikevel ikke konkludere med at kjøtt og melkedrikking øker risikoen for brystkreft. Det er først når det er rimelig konsistens mellom flere undersøkelser at sikre konklusjoner kan dras. Det blir diskutert hvordan valg av metode kan påvirke resultatene og dermed vanskeliggjøre sammenlikning mellom studier.

Gaard M, Tretli S. **Diatery fat and risk of breast cancer.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 53-59

English summary

In this prospective study, the relationship between diet and breast cancer risk was examined.

Between 1977 and 1983, 31,209 Norwegian women, 20-54 years of age attended a health screening carried out by The Norwegian Health Screening Services. The attendees were given a food frequency questionnaire to be completed at home and this was returned by mail by 25,892 (83%). A total of 244 breast cancer cases were identified for analyses by linkage to the Norwegian Cancer Registry. A positive relationship was found between those who belonged to the highest quartile of monounsaturated fat consumption and the risk of breast cancer. The main contributors to the calculated monounsaturated fat index were edible fats, meat, milk, cakes and eggs. The relative risk of women having meat dinners more than 5 times a week as compared to women consuming meat for dinner twice or less than twice a week was 2.41 (95 % confidence interval 1.35, 4.31). Consumers of more than 0.75 litres of full fat milk had a relative risk of 2.91 compared to those who consumed 0.15 litres or less a day (95 % confidence interval 1.38, 6.14).

Introduksjon

Brystkreft er den vanligste kreftformen som rammer norske kvinner. Antall tilfeller diagnostiserte i Norge i 1992 var 2075 og insidensen er stigende. Dødeligheten har nærmest vært uendret de siste 30 år. Til tross for stor forskningsinnsats på behandlingssiden med kirurgi, cytostatica, strålebehandling og hormonbehandling er resultatene ikke så oppløftende som en kunne ønske. Det er viktig for behandlingen å kjenne sykdommens etiologi. Identifiserte risikofaktorer så langt er høy alder, tidlig menarche, høy alder ved første graviditet, sen menopausealder, positiv familiehistorie på brystkreft, det å være postmenopausal og overvektig, og det å være høy. Disse risikofaktorene forklarer grovt anslått 40-50 % av brystkrefttilfellene. Det vil si at etiologien for 50-60 % av tilfellene er ukjent. Hypotesen om at miljøfaktorer, herunder kosthold, spiller en viktig rolle i brystkreft carcinogenesen er begrunnet i korrelasjons- og migrasjonstudier og i dyreforsøk. Korrelasjonsstudier[1] har funnet sammenhenger mellom noen aspekter av den vestlige verdens kosthold (dvs høyt konsum av animalske produkt som kjøtt, melk, ost, egg) og brystkreftrisiko. Migrasjonsstudiene illustreres med en studie av japanske kvinner som innvandret til USA.[2] Disse kvinnene fra et lavrisikoland nærmet seg etter 2 generasjoner den samme høye risiko for brystkreft som sine medsøstre i USA. Dette er raskere enn det som kan forklares ut fra arv eller endringer i menstruasjons- og reproduksjons forhold. Derfor er det

nærliggende å tro at faktorer i miljøet spiller en rolle, og utfordringen ligger i å identifisere slike faktorer. Doll and Peto[3] estimerte 35% av alle kreft-dødsfall i USA til å være relaterte til kostholdet. Wynder og Gori[4] estimerte at 40 % av cancer insidensen blant menn og 60% hos kvinner var relaterte til kostholdet.

Case control og kohorte undersøkelser som på individnivå har undersøkt sammenhenger mellom kosthold og brystkreft har derimot gitt sprikende resultater slik at man til nå ikke har vært i stand til å komme med sikre konklusjoner eller kostråd. Diskrepansen mellom disse studiene kan til en viss grad forklares med forskjeller i metodologi. Både innsamling av kostholdsopplysninger og analysemetoder kan prege resultatene. I vestlige land, der de fleste studiene en foretatt, bidrar liten variasjon i kostholdet ytterligere til at slike analyser vanskeliggjøres. Mens dyreforsøk og korrelasjonstudier har sammenlignet fettinntak mellom 15% og 45% av energiinntaket, varierte fettinntaket i case-control og prospektive undersøkelser i vestlige land mellom 30 og 40%.[5] Det kan være for liten forskjell til å måle effekt.

I den undersøkelsen vi omtaler her har vi med utgangspunkt i de kostholdsopplysningene som ble samlet inn av Statens Helseundersøkelser (SHUS) under hjerte-kar undersøkelsene i Finnmark, Sogn og Fjordane og Oppland (1977-83), prospektivt studert sammenhengen mellom kosthold og brystkreft.

Materiale og metode

Hjerte-kar undersøkelsen henvendte seg til alle personer i aldersgruppe 35-49 år. I tillegg ble ble et randomisert utvalg blant de i aldersgruppe 20-39 år inviterte. Undersøkelsen bestod av et spørreskjema som inneholdt opplysninger om hjerte-kar sykdom, røyking, fysisk aktivitet og sivilstatus. De frammøtte ble intervjuet om tid siden siste måltid og kvinnene ble spurt om de var pre- eller postmenopausale, hadde primær amenorre eller var gravide. Høyde ble målt uten sko til nærmeste centimeter og vekt ble målt til nærmeste halve kilo med øvre del av kroppen avkledd og uten sko. Det ble tatt ikke-fastende blodprøve for analyse av kolesterol, high density lipoprotein (HDL) og triglycerider. De som møtte fram fikk utdelt et kostholdspørreskjema som ble utfylt hjemme og returnert til SHUS. Det ble foretatt en purring. Metoden er beskrevet i egen publikasjon.[6]

I alt ble 34,378 kvinner inviterte til å delta i undersøkelsen, hvorav 31,209 møtte fram (90.8%). Av disse returnete 25,892 (83%) kostholdspørreskjema[7].

Kostholdspørreskjema

Dette var av typen food-frequency, utarbeidet av Avdeling for Kostholdsforskning ved Universitetet i Oslo i 1974. Det var opprinnelig laget for å kartlegge de viktigste fettkildene i norsk kosthold med tanke på hjerte-kar sykdommer. Grønnsaker og frukt ble det nesten ikke spurt om, da det på den tiden skjemaet ble laget ikke ble ansett som relevant for hjerte-kar sykdom. Heller ikke var det laget med tanke på å skaffe seg en fullstendig oversikt over kostholdet, foreta beregning av totalt kaloriinntak eller beregne inntak av næringsstoffer. Det inneholdt 61 spørsmål. Det er i tiden etter at spørreskjemaet ble laget kommet argumentasjon på hvor viktig det er å justere inntak av næringsstoff i forhold til totalt energiinntak. Energibehovet bestemmes ut fra en persons fysiske aktivitetsnivå, kroppsstørrelse og stoffskifte. Ved å anvende metoder for beregninger av næringsinntaket i relasjon til totalt energiinntak, vil vi da få et riktigere mål på den enkeltes relative inntak av de forskjellige næringsstoffer. Siden noen av de vanlige kalori-givende matvarene ikke ble spurt om i vårt spørreskjema eller spurt om på en slik måte at hyppighet eller mengde ikke kunne bestemmes, kunne vi ikke beregne totalt kaloriinntak. Vi har allikevel foretatt beregninger av næringsindekser og kaloriinntak ut fra de opplysningene vi hadde og benyttet en regresjonsmetode beskrevet av Willett og Stampfer[8] til å justere for energiinntak. Vi måtte da gjøre et utvalg av de spørsmålene som egnet seg for slik analyse. Følgende matvaregrupper inngikk i beregningen: melk, poteter, brød, fett på brød, fett i matlaging, kjøttmiddager, fiskemiddager, egg, appelsiner, tran og vitaminpiller. Opplysninger om porsjons- stør-

relser og næringsinnhold ble hentet fra Statens Ernæringsråd s Matvaretabell.[9] Dette var et omfattende arbeid som det vil føre for langt å beskrive her. Arbeidet er beskrevet i egen rapport.[10] Resultatene fra beregningene ble sammenlignet med resultatene fra en 24-timers recall undersøkelse foretatt blant et utvalg av deltakerne. Den viste at vi gjennomsnittlig fanget opp 71% av daglig energiinntak. De viktigste kalorigivende matvarene vi manglet opplysninger om var ost, frukt, grønnsaker, iskrem, pasta, kornblandinger, alkohol, og søtsaker. Nærmere beskrivelse[11] av og evaluering[12] av spørreskjemaet er beskrevet i egne publikasjoner.

Identifisering av brystkreft

De som hadde en kreftdiagnose av enhver lokalisasjon før helseundersøkelsen eller fikk en kreftdiagnose innen et år etter helseundersøkelsen, ble ekskluderte. Videre satte vi som krav for deltakelse at minst 20 av de 26 aktuelle spørsmålene i spørreskjemaet skulle være besvart og at det beregnede kaloriinntaket var høyere enn 400 kcal daglig. De som utviklet brystkreft ble identifiserte ved å koble opplysninger fra Kreftregisteret til SHUS-data. Dette var mulig ved hjelp av personnummeret. Persontid ble beregnet fra undersøkelsesdato til kreftdiagnose, emigrasjon, død eller slutten av oppfølgingen som var 31.12.91. Med de nevnte ekskluderinger ble 244 kvinner med brystkreft inkluderte i studien.

Dataanalyse

Vi kategoriserte kvinnene i forhold til hvilken kvartil de tilhørte av beregnet energi eller næringsstoff inntak. Det ble gjort analyser med kontroll for 5 års aldersgrupper og multivariate analyser der det ble kontrollert for alder, høyde, body mass index (BMI), røyking og menopause status. Ettersom det er blitt hevdet at kostholdet påvirker brystkreft forskjellig hos de som får dignostisert brystkreft før og etter menopausen, ble hele materialet analysert separat for disse gruppene. Vi anvendte Poisson regresjon ved hjelp av statistikkpakken Epicure.[13]

Resultat

Tilsammen hadde vi i oppfølgingsperioden som varierte mellom 7 og 13 år, 280231 personår. Gjennomsnittlig energiinntak per dag ble beregnet til 4814 kilojoule (kJ).

Vi fant en positiv sammenheng mellom de som hørte til den høyeste kvartil av enumettet fett konsum og brystkreftrisiko. Denne sammenhengen var signifikant både før og etter justering for energiinntak og det var en positiv lineær trend fra laveste til høyeste kvartil. (Tabell I) Kvinner som tilhørte den høyeste kvartil av energiinntak hadde en signifikant høyere risiko for brystkreft sammenlignet med kvinner i den laveste kvartil når det bare ble kontrollert for alder. Den signifikante sammenhengen bestod derimot ikke i den multivariate analysen.

For fett og mettet fett var det signifikant sammenheng med brystkreft for kvinnene i den høyeste kvartil bare når det ble justert for alder, men denne bestod ikke for den energi justerte analysen eller noen av de supplerende analysene. Flerumettet fett inntak viste ingen sammenheng med brystkreftrisiko.

Nærmere analyser viste at det var fett på brødskiver og i matlaging (43%), kjøtt (25%), melk(13%), kaker (10%), egg (4%), brød (3%)og fisk (1%) som bidro til enumettet fett indeksen. Disse matvarene ble analyserte hver for seg for å undersøke sammenhengen med brystkreftrisiko. Det å tilhøre den høyste kvartil av fett på brød og i matlaging økte ikke risikoen for brystkreft signifikant. Ved inndeling av fett i smør, myk eller hard margarin var det heller ikke signifikant øket risiko for brystkreft for noen av fettsortene. De som spiste kjøtt til middag mer enn fem ganger per uke hadde en signifikant øket risiko for brystkreft sammenlignet med de som spiste kjøtt til middag to eller færre ganger per uke (relativ risiko=2.41). (Tabell II) Risikoen økte med hyppigheten av å spise kjøtt til middag (p for trend=0.008).

Antall melkeglass per dag syntes å gi en øket risiko for brystkreft for de som drakk mer enn 5 glass (0.75 liter) helmelk. (Tabell II) Vi må imidlertid poengtere at bare 8 av de 125 brystkrefttilfellene som ble observert blant helmelkbrukerne var i kategorien for høyeste konsum og den relative risikoen på 2.91 hadde

Tabell I. Relativ risiko for brystkreft i forhold til kvartiler av energi og energi-justert[a] fett i kosten

Variabel	Kvartil 1	2	3	4	p for trend
Energi (kjoule daglig)	<3,840	3,840-4,616	4,617-5,604	≥5,605	
Brystkreft	49	59	64	72	
Personår	70,580	69,605	69,853	70,193	
Aldersjustert RR[b] (95 % CI[c])	1.00	1.23 (0.84,1.80)	1.34 (0.92, 1.94)	1.53 (1.06,2.20)	0.02
Multivariat[d] RR (95 % CI)	1.00	1.16 (0.79,1.70)	1.22 (0.82,1.75)	1.38 (0.95,2.00)	0.09
Totalt fett (gram daglig)	<39	39-44	45-49	≥50	
Brystkreft	56	54	67	67	
Personår	68,274	69,376	70,337	72,245	
Aldersjustert RR (95 % CI)	1.00	0.95 (0.66, 1.39)	1.19 (0.83, 1.70)	1.19 (0.84, 1.70)	0.22
Multivariat RR (95 % CI)	1.00	0.94 (0.64, 1.38)	1.21 (0.84, 1.74)	1.19 (0.82, 1.71)	0.23
Mettet fett (gram daglig)	<13	13-17	18-20	≥21	
Brystkreft	59	53	64	68	
Personår	69,516	70,630	70,517	69,569	
Aldersjustert RR (95 % CI)	1.00	0.89 (0.62,1.29)	1.10 (0.77, 1.56)	1.18 (0.83, 1.67)	0.22
Multivariat RR (95 % CI)	1.00	0.92 (0.63,1.33)	1.13 (0.79, 1.62)	1.11 (0.77, 1.60)	0.40
Flerumettet fett (gram daglig)	<5	5-6	7-8	>8	
Brystkreft	67	53	60	64	
Personår	66,998	68,469	71,229	73,536	
Aldersjustert RR (95 % CI)	1.00	0.79 (0.55, 1.13)	0.88 (0.62, 1.26)	0.93 (0.66, 1.31)	0.87
Multivariat RR (95 % CI)	1.00	0.81 (0.56, 1.17)	0.95 (0.66, 1.37)	0.99 (o.69, 1.40)	0.84
Enumettet fett (gram daglig)	<13	13-15	16-17	≥18	
Brystkreft	48	64	49	83	
Personår	68,578	69,041	69,992	72,621	
Aldersjustert RR (95 % CI)	1.00	1.34 (0.92, 1.94)	1.03 (0.69, 1.54)	1.75 (1.22, 2.50)	0.004
Multivariat RR (95 % CI)	1.00	1.41 (0.96, 2.07)	1.08 (0.72, 1.62)	1.84 (1.27, 2.66)	0.003

[a] energijustert ved hjelp av regresjonsmetoden (se tekst) til 4,184 kJ/dag
[b] RR= relativ risiko
[c] CI=konfidensinterval
[d] justert for alder og oppnådd alder (5 års aldersgrupper), høyde, body mass index, røyking, menopausestatus

et bredt konfidensinterval (1.31, 6.14). For brukerne av samme mengde lettmelk og skummet melk var det ikke øket risiko. Det å spise egg og kaker ofte økte ikke risikoen for brystkreft. Både pre-og postmenopausale kvinner hadde en signifikant positiv sammenheng med enumettet fett konsum og brystkreftrisiko. Konsum av energi eller noen av fettstoffene viste ingen forskjeller mellom de to gruppene.

Diskusjon

Den positive sammenhengen mellom enumettet fett konsum og brystkreftrisiko ble også funnet i en metanalyse av 12 case-control studier.[16] Ingen av de kohorte studier som foreligger fant slik sammenheng. Olivenolje er en av de beste kildene til enumettet fett. Mens olivenolje blir mye brukt i Sør-Europeiske land, var det uvanlig i Norge på den tiden dataene ble samlet inn. Derfor ble det ikke heller spesifikt spurt om olje i matlaging på vårt spørreskjema. Dermed var det hovedsakelig animalske produkter som bidro til den enumettete fett indeksen i denne studien.

Kjøttkonsum har ofte blitt undersøkt med tanke på brystkreftutvikling. Her har resultatene fra både case-control og prospektive studier vært så inkonsistente at noen samlet konklusjon ikke har vært mulig å trekke. Studiene har variert veldig med tanke på hvordan dataene ble samlet inn, antall brystkrefttilfeller inkludert og

Tabell II. Relativ risiko for brystkreft i forhold til hyppigheten av å spise kjøttmiddager og å drikke helmelk.

Antall kjøttmiddager per uke	< 2	3	4	5	≥6	p for trend
Diagnostisert brystkreft	25	84	88	26	21	
Personår	40,638	98,569	98,461	28,245	14,318	
Relativ risiko[a]	1.00	1.41	1.48	1.53	2.41	
95% konfidensinterval		(0.90, 2.21)	(0.95, 2.30)	(0.88, 2.65)	(1.35, 4.31)	0.008
Antall glass helmelk per dag	1	2	3	4	≥5	
Diagnostisert brystkreft	52	39	16	10	8	
Personår	65,404	44,017	22,349	10,771	4,023	
Relativ risiko	1.00	1.14	0.96	1.29	2.91	0.08
95% konfidensinterval		(0.75, 1.72)	(0.55, 1.69)	(0.66, 2.54)	(1.38, 6.14)	

[a] Relativ risiko justert for 5 års aldersgrupper

hvordan dataene ble analyserte med tanke på referansegrupper og inndeling i grupper for sammenlikning. Likeens har det nærmest vært umulig å sammenlikne studier som har undersøkt sammenhenger mellom melkedrikking og brystkreft.

Eksempler er en dansk studie[14] som fant øket risiko for brystkreft hos de som drakk mer enn 1.5 liter helmelk daglig sammenlignet med de som ikke drakk melk. En annen studie[15] der det ble konkludert med at det ikke var sammenheng, brukte følgende kategorier for å beskrive melkedrikking: aldri, sjeldnere enn daglig, flere ganger daglig. Nok en studie som fant høyere risiko hos de som drakk mest melk baserte seg på følgende kategorier; de som drakk mer enn 200 gram helmelk daglig ble sammenlignet med de som drakk 6 gram eller mindre og de som drakk mer enn 22 gram daglig med skummet melk ble sammenliknet med de som ikke drakk melk i det hele tatt[16] . Dette reflekterer både variasjon i matvaner fra samfunn til samfunn og hvordan den enkelte forsker velger seg kategorier.

I denne studien hadde vi en betryggende utvalgt populasjon, en høy frammøteprosent og en høy andel som besvarte kosthold spørreskjemaet. I tillegg var spørreskjemaet besvart grundig av de som returnerte det. Kreftregisterets registrering av bryst kreft har vist seg nærmest komplett. Den viktigste svakheten med undersøkelsen vår var som tidligere påpekt at spørreskjemaet ikke tillot nøyaktig beregning av næringsstoff eller energiinntak. Vi kjente ca 70% av energinntaket og hadde bare indikasjoner på hvordan de resterende 30 % fordelte seg blant kvinnene. Det viktigste spørsmålet er om det ble en skjevfordeling mellom de som senere skulle vise seg å utvikle brystkreft og de som forble friske så lenge studien pågår. Vi har ingen holdepunkter for at slik skjevfordeling skulle foreligge.

Ved å gjøre analysene både med og uten justering for energiinntak, fikk vi en anledning til å sam-

menlikne de to metodene. Hadde vi ikke justert for energiinntak, ville konklusjonen vært forskjellig for totalt fettkonsum. For enumettet fett, flerumettet fett og kolesterol var det ikke store nok forskjeller på de to metodene til å endre konklusjonen.

Det blir diskutert om det er kostholdet i voksen alder som er viktig for utvikling brystkreft, eller om den viktige perioden er i tenårene når brystene utvikles, i barndommen eller på spebarnsstadiet. Vi vet altså ikke om våre kostholdsopplysninger er samlet inn blant den mest relevante alderggruppen.

Den biologiske mekanismen bak en eventuell øket brystkreftrisiko ved hyppige kjøttmiddager eller høyt konsum av helmelk kjenner vi ikke. Kostholdet kan bidra til sammenhengen mellom hormonaktivitet og brystkreft ved å influere på hormon konsentrasjonen i serum og hormonenes virkningsmekanismer. Det er blant annet funnet at høyt inntak av fett kan øke konsentrasjonen av serum østrogener, og at fiber tilskudd kan modifisere dette.[16] Videre kan det være av betydning at ikkesteroide forbindelser har vist seg å ha østrogenlignende egenskaper. Slike forbindelser er funnet i naturlige fungi, plantevernmidler og planter. Man kunne tenke seg at slike substanser kunne akkumuleres langs næringskjeden og gi høyere konsentrasjoner i animalske produkt enn i planter. Dette spørsmålet ble reist i Puerto Rico etter at det ble observert en økning i prepubertal brystutvikling. På en skole i Milano ble et utbrudd av brystutvikling hos jenter antatt å være forårsaket av kjøtt og fjørfe som var forurenset med kjemikalier med østrogene egenskaper.

Til nå er det animalske fettholdige produkter mistanken har vært rettet mot og som har dominert forskningen på kosthold og brystkreft. De senere årene er det også kommet resultater fra en del studier som har undersøkt sammenhenger mellom frukt og grønnsaker og brystkreft. Så langt tyder det på at disse matvarene kan ha en beskyttende effekt, men flere studier er nødvendige før slik konklusjon kan trekkes. Alkohol har vist seg å ha en positiv sammenheng med brystkreft og det er også rimelig konsistens mellom de publiserte undersøkelsene.[9]

Konklusjon

Denne prospektive studien viste en signifikant positiv sammenheng med konsum av enumettet fett og brystkreft. Nærmere analyse av de komponentene som utgjør enumettet fett indikerte at hyppige kjøttmiddager og et høyt inntak av helmelk kunne forklare dette. På bakgrunn av denne ene studien kan vi ikke slå fast at en slik sammenheng virkelig eksisterer. I epidemiologien må det være konsistens blant flere undersøkelser før man kan oppnå konsensus og dermed gi betryggende underbygget kostholdsråd til befolkningen. Kostholdforskning er et godt eksempel på hvordan metodologien varierer fra undersøkelse til undersøkelse og delvis kan forklare den diskrepansen som foreligger blant de forskjellige studiene.

Til slutt vil vi nevne de kostholdsråd som det Amerikanske National Cancer Institute har anbefalt på bakgrunn av den dokumentasjonen som foreligger. (Gjelder kreft generelt)

1. Reduser fett inntaket til under 30% av energiinntaket.

2. Øk fiberinntaket til 20-30 gram daglig, med en øvre grense på 35 gram.

3. Inkluder et variert utvalg av frukt og grønnsaker i det daglige kostholdet.

4. Unngå fedme.

5. Nyt alkohol i moderate mengder, hvis i det hele tatt.

6. Reduser inntaket av saltet og røkt mat.

Litteratur

1. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J. Cancer 1975;5:617-631.

2. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. J Natl Cancer Inst.;1973:51:1479-1483.

3. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in

the United States today. J Natl Cancer Inst 1981;66:1192.

4.Wynder EL, Gori GB: Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiological exercise. J Natl Cancer Inst 1977;58:825.

5.Rogers AE, Longnecker MP:Biology of disease. Dietary and nutritional influences on cancer: A review of epidemiological and experimental data. Lab. invest 1988;59:729.

6.Bjartveit K, Foss OP, Gjervig T, Lund-Larsen PG. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Background and organisation. Acta Med Scand 1979;suppl no.623:1:70.

7. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Results from the second screening. Monograph from the National Health Screening Services. Oslo:1988.

8.Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake:implications for epidemiologic analyses. Am J Epidem 1986;124:17-27.

9.Blaker B, Rimestad AH.Statens Ernæringsråd s Matvaretabell.6.reviderte utgave. Oslo; 1991.

10.Gaard M, Sandvin O, Løken EB. Beregning av næringsinntak fra kostholdsopplysninger fra 2.gangs hjerte-kar undersøkelse i Finnmark, Sogn og Fjordane og Oppland 1974-83. Technical Report No1/94 from the Norwegian Cancer registry. 1994

11.Løken EB. Kosthold i Finnmark 1977-78. Resultater fra spørreskjema. Melding 32, Avdeling for kostholdsforskning, Universitete i Oslo;1985.

12. Solvoll K. Sammenlikning av kostholdsdata fra selvadministrert spørreskjema og 24 timers recall. Melding 31, Avdeling for kostholdsforskning, Universitetet i Oslo; 1983.

13. EPICURE. Hirosoft International Corporation, Suite 103, 1463 E.Republican, Seattle, WA 98112, USA.

14.Richardson S, Gerber M, Cenèe S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study from southern France. Int J Cancer 1991;48:1-9.

15.Ewertz M, Gill C.Dietary factors and breast cancer risk in Denmark. Int J Cancer 1990; 46:779-784.

16.Mills PK, Annegers JF, Phillips RL. Animal product consumption and subsequent fatal breast cancer risk among Seventh day Adventists. Amer J Epidemiology 1988;127:440-453.

17.Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrell M, Cappa APM. Calori-providing nutrients and the risk of breast cancer. J Nat cancer Inst 1989;81:278-286.

18.Rose DP, Goldman M, Connolly JM et al: High fibre diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. Am J Clin Nutr 1991;54:520.

19.Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, et al. A metanalysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. JAMA 1988;260:652-6.

KAFFEKONSUM OG KREFTINSIDENS

Inger Stensvold og Bjarne K. Jacobsen

Inger Stensvold
Statens helseundersøkelser
Pb 8155 Dep.
0033 Oslo
Bjarne K. Jacobsen
Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Sammendrag
Sammenhengen mellom kaffe inntak og hyppighet av kreft ble studert hos 43.000 menn og kvinner, 35-54 år ved studiestart og med oppfølgingstid på 10 år. Studiepopulasjonen deltok i en hjerte-karundersøkelse i 3 fylker i Norge i perioden 1977-82. Etter at det var tatt hensyn til sigarettrøyking, var det ingen sammenheng mellom kaffe og total kreftinsidens. Tidligere studier har vist positiv assosiasjon mellom kaffe og kreft i bukspyttkjertel og blære, samt negativ sammenheng med tykktarmskreft; slike funn ble ikke gjort i denne studien. Relativ risiko for lungekreft hos menn som drikker 7 kopper eller flere i forhold til mindre enn 5 kopper var 2.4 ($p<0.01$), etter justering for alder, antall sigaretter røykt og fylke. Vi fant også at kaffedrikking var negativt korrelert til risikoen for kreft i munnhule og svelg. Et annet forbausende funn, kun hos kvinner, var en negativ sammenheng mellom kaffedrikking og malignt melanom. Videre forskning er nødvendig for å avklare eventuelle kausale sammenhenger.

Stensvold I, Jacobsen BK. **Coffee and cancer.** Nor J Epidemiol 1994; 4; 60-65.

English summary
Relationships between coffee drinking and cancer incidence were examined in a 10-year complete follow-up of 43,000 men and women aged 35-54 years. The study population participated in a cardiovascular screening in three counties in Norway during 1977-82. There was no association between coffee consumption and overall risk of cancer. A positive association was found between coffee drinking and risk of lung cancer, also after adjustment for age, cigarette smoking, and county of residence. Residual confounding by cigarette smoking and other lifestyle factors cannot be ruled out. A negative association was found with cancer of buccal cavity and pharynx and with malignant melanoma in women. No significant associations were found between coffee drinking and incidence of pancreas, bladder or colon cancer.

Innledning

Artikkelen som følger, er i hovedsak publisert i Cancer Causes and Control 1994 (1).

Nordmenn over 15 år drikker i gjennomsnitt ca. 160 l kaffe pr. år, og spørsmålet om hvorvidt kaffedrikking er usunt, dukker opp med ujevne mellomrom. Et stort kaffekonsum har vært knyttet til høyere dødelighet av hjerteinfarkt (2), økt kreftinsidens i bukspyttkjertel (3,4), urinblære (5) og eggstokker (6), mens andre studier bestrider dette (7). Det er også funnet at økende kaffeinntak er assosiert med redusert risiko for kreft i tykktarmen (8,9), mens det ikke er funnet noen assosiasjon mellom kaffe og alle kreftformer samlet (9,10).

Svært mange artikler på dette feltet er basert på case-control studier. Dette medfører at deltakerne blir spurt om sitt kaffeforbruk etter at de er blitt syke. Dette gjelder også ofte for kontrollpersonene dersom de plukkes ut fra sykehus. Mange reduserer sitt kaffeforbruk når de blir syke, og case-control studier har et stort problem med hensyn til informasjons- og seleksjons bias.

Det er få prospektive studier som har undersøkt mulige sammenhenger mellom kaffe-drikking og kreft, og resultatene av de som er publisert er motstridende (7,11). Vi presenterer her resultatene av en oppfølgingsstudie bygget på innsamlede data knyttet til hjerte-kar undersøkelser i tre fylker i Norge. Resultatene er basert på gjennomsnittlig 10 års oppfølgingstid av 43,000 menn og kvinner i alder 35-54 år ved undersøkelsen i 1977-82.

Materiale og metoder

Statens helseundersøkelser har gjennomført hjerte- og karundersøkelser hos middel-aldrende menn og kvinner i Finnmark, Sogn og Fjordane og Oppland tre ganger i perioden 1974 til 1988. I annen runde ble det i samarbeid med Avdeling

for kostholdsforskning ved Universitet i Oslo, utarbeidet et kostholdsskjema som personene fikk utdelt ved frammøte. Dette spørreskjemaet skulle fylles ut hjemme og sendes tilbake i ferdig frankert konvolutt.

Prosedyrene ved undersøkelsene er beskrevet tidligere (12,13). Frammøtet var stort (gjennomsnittlig 91 %), og varierte noe fra fylke til fylke. Av de frammøtte sendte ca. 90 % inn det ekstra spørreskjema med kostholdsdata, herunder spørsmål om kaffe. Spørsmålet om kaffe var: "Hvor mange kopper kaffe drikker du vanligvis pr. dag?" og det var seks muligheter for avkryssing, fra "Drikker ikke kaffe eller mindre enn én kopp", "1-2 kopper" osv. til "7-8 kopper" og "9 eller flere kopper". I analysene ble de to laveste og de to høyeste kaffekategoriene slått sammen.

Ved undersøkelsene ble høyde, vekt, systolisk og diastolisk blodtrykk, kolesterol og triglyserider (fra en ikke-fastende blodprøve) målt, og ved hjelp av spørreskjema ble det innhentet informasjon om kardiovaskulær sykdom og sukkersyke, røykevaner, fysisk aktivitet i fritid og noen sosiale forhold.

Dataene fra hjerte- og karundersøkelsene er koblet med Kreftregisterets data, og krefttilfeller fram til 31. des. 1990 ble lagt til datafilen. Personer som hadde diagnostisert kreft før eller i samme måned som helseundersøkelsen foregikk, ble ekskludert fra studien (128 menn og 369 kvinner). I oppfølgingsperioden ble det registrert 671 krefttilfeller blant menn og 848 blant kvinner og 1286 menn og 540 kvinner døde av alle årsaker.

Antall personår er beregnet fra undersøkelsesdato til dato for kreft (uansett type), dato for død, dato for emigrasjon eller 31.12.90 som sluttdato. Cox proporsjonal hazards modell er benyttet for å beregne relativ risk (RR) for et gitt antall kaffekopper pr. dag i forhold til et lavt forbruk av kopper pr. dag (14). Kaffevariabelen er introdusert som kontinuerlig (kaffekategorier: 1,2,3,4,5,6) ved estimering av lineær trend.

Resultater

Andel røykere, og hos røykere, antall sigaretter pr. dag, samt serum kolesterol nivået stiger med økende kaffeforbruk (Tabell 1). Menn drikker mer kaffe enn kvinner og personer i Finnmark drikker mer kaffe enn de i Oppland og Sogn og Fjordane. Personer som drikker 7 kopper kaffe eller flere rapporterer kardiovaskulære sykdommer i mindre grad enn de som drikker under 3 kopper.

Tabellene 2 og 3 viser for henholdsvis menn og kvinner, aldersjusterte sammenhenger mellom kaffeinntak og insidens av alle kreftformer samlet og noen kreftformer. Femten til tyve kreftformer ble studert, og utvalget som presenteres gjelder de former hvor sammenhengen var sterkest. I tillegg er vist resultater for alle kreftformer samlet. Den relative risiko og lineære trend er også justert for antall sigaretter røykt pr. dag og fylke.

Det var ingen sammenheng mellom daglig kaffedrikking og forekomsten av alle kreftformer sett under ett, hverken hos menn eller kvinner.

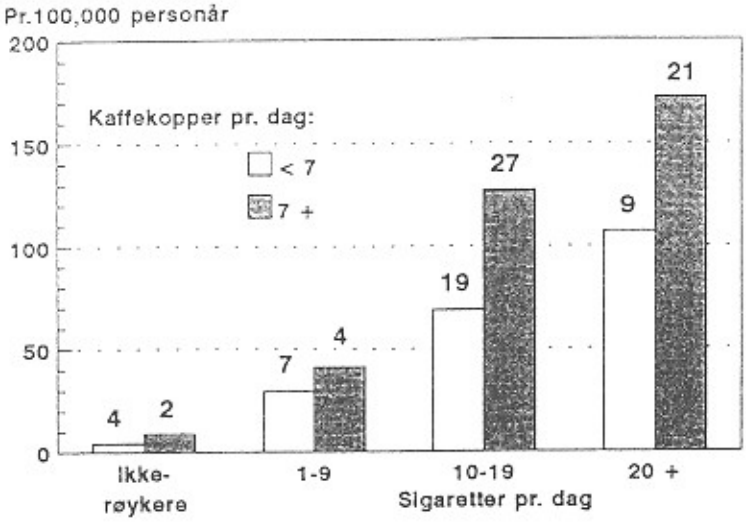
Både for menn og kvinner var det en negativ sammenheng mellom forekomst av kreft i munnhule og svelg og kaffeforbruk, og denne assosiasjonen er statistisk signifikant hos menn etter justering for røyking og fylke. Det er for få krefttilfeller i de spesifikke organene til å gjøre analysene separat, men når leppekreft (10 tilfeller hos menn) ble ekskludert, ble koeffisienten for lineær trend noe sterkere (-0.46, p=0.01).

Vi fant ingen statistisk signifikante sammenhenger mellom kaffeinntak og kreft i magen, tykktarm, endetarm eller bukspyttkjertel, hverken hos menn eller kvinner. Det var en relativ risk på 2.7 ($p < 0.05$) for kreft i eggstokker for kvinner som drikker 5-6 kopper kaffe pr. dag i forhold til de som drikker mindre enn 3 kopper.

Sammenhengen mellom kaffe og lungekreft var sterk og skyldes i hovedsak røyking av sigaretter. Hos menn er koeffisienten for den lineære trend statistisk signifikant, også etter at det er justert for antall sigaretter røykt pr. dag og fylke. Fig.1 viser sammenhengen i 4 røykekategorier og for to kaffegrupper. Deling av kaffekonsum, under

Table 1. Characteristics of the study population according to their consumption of coffee

	Coffee consumption, cups per day							
	MEN				WOMEN			
	≤ 2	3-4	5-6	≥ 7	≤ 2	3-4	5-6	≥ 7
Number at risk	2855	5599	6528	6753	2648	7350	6820	4420
Age (years)	45.9	46.5	46.2	45.1	46.0	46.5	45.9	44.9
Smoke daily (% yes)	23	33	47	66	17	23	38	57
No. of cigarettes per day (among cigarette smokers)	11.5	11.6	12.6	15.5	9.1	8.6	9.8	12.1
Total cholesterol (mmol/l)	5.95	6.20	6.29	6.47	6.01	6.19	6.27	6.37
Physical inactivity (% sedentary)	15	14	15	20	17	15	17	22
History of cardiovascular disease and/or diabetes (% yes)	11	11	10	8	11	10	9	8
Beer consumption in an ordinary week (% yes)	27	25	25	26	8	7	6	6
Wine/liquor consumption in an ordinary week (% yes)	26	28	27	32	11	10	12	13
Residence (% in Finnmark)	12	16	24	43	15	18	25	41



Figur 1. Insidensrater for lungekreft hos røykere og ikke-røykere, etter kaffeinntak. Menn, 35-54 år med 10 års oppfølging. Antall krefttilfeller er oppgitt over hver søyle

og over 7 kopper kaffe, er valgt for å få "nok" lungekrefttilfeller i den laveste kaffegruppen i alle røykegruppene. Sammenhengen finnes i alle røykegrupper.

En sterk negativ assosiasjon ble funnet mellom rapportert kaffeforbruk og malignt melanom hos kvinner. Fig. 2 viser insidensrater delt på to kaffekategorier i de tre fylkene. De fylkesspesifikke analysene ga relativ risiko i underkant av 0.5 i alle tre fylkene mellom kvinner som drakk 5 kopper kaffe eller mer og de som drakk under 5 kopper. I disse analysene ble det justert for alder, antall sigaretter røykt pr. dag, fysisk aktivitet i fritiden, body mass index, og høyde (som er positivt assosiert med malignt melanom (15)).

Alle analysene er også gjort med eksklusjon av de to første observasjonsårene, men dette endret ikke de sammenhenger som er gjengitt.

Diskusjon

I denne prospektive undersøkelsen av 43,000 norske menn og kvinner, fulgt opp med hensyn til insidens av kreft i 10 år, fant vi

Table 2. Cancer incidence according to coffee consumption. Relative risks (RR) and coefficients estimated by Cox proportional hazards regressions. Average follow-up: 10.1 years. MEN - aged 35-54 at screening.

		Coffee, cups per day				Trend*
		≤ 2	3-4	5-6	≥ 7	Coeff. (95 % CI)
Person-years		24,576	54,931	65,599	71,923	
Primary sites (ICD-7 No's)						
Total cancer (140-205)	No	74	169	194	234	
	RR[a]	1.0	1.08	1.05	1.24	0.06 (-0.00, 0.12)
	RR[c]	1.0	1.04	0.96	0.99	-0.01 (-0.07, 0.05)
Buccal cavity and pharynx (140-148)	No	5	10	8	10	
	RR[a]	1.0	1.0	0.6	0.7	-0.14 (-0.41, 0.12)
	RR[c]	1.0	0.9	0.5	0.5	-0.29 (-0.56,-0.01)
Colon (153)	No	8	23	28	19	
	RR[a]	1.0	1.4	1.4	0.9	-0.09 (-0.27, 0.08)
	RR[c]	1.0	1.4	1.6	1.2	-0.02 (-0.21, 0.17)
Lung (162)	No	4	13	22	54	
	RR[a]	1.0		1.6	4.1***	0.50 (0.32, 0.68)
	RR[c]	1.0		1.4	2.4**	0.26 (0.07, 0.45)
Melanoma (190)	No	3	12	13	8	
	RR[a]	1.0		1.1	0.7	-0.06 (-0.32, 0.19)
	RR[c]	1.0		1.2	0.8	0.02 (-0.25, 0.30)

* Coffee entered as a continuous variable (1 = less than 1 cup, 2 = 1-2, 3 = 3-4, 4 = 5-6, 5 = 7-8, 6 = 9 cups or more per day)

[a] With age as covariate

[c] With age, cigarettes per day and county of residence as covariates

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

ingen sammenheng mellom høyt kaffeforbruk og risiko for alle kreftformer sett under ett. Kaffeinntak var assosiert positivt med forekomst av lungekreft og negativt med kreft i munnhule og svelg og med malignt melanom hos kvinner.

Vi har relatert kaffekonsum til forekomst av kreft i mer enn 15 ulike organer, for menn og kvinner separat, og risikoen for tilfeldige funn er tilstede. Mange av analysene er utført uten klare hypoteser på forhånd, og i mange undergrupper var det få krefttilfeller slik at estimatene ble upresise. Videre studier er nødvendig for å avklare eventuelle kausale sammenhenger.

Kaffedrikking er sterkt assosiert med sigarettrøyking i Norge (16), og det er derfor viktig å ta tilstrekkelig hensyn til denne variablen ved studier av kreftinsidens, spesielt lungekreft. Vi har funnet en positiv sammenheng mellom høyt kaffeforbruk og lungekreft i fire røykekategorier, men få tilfeller i enkelte av gruppene gir upresise estimater. Muligens ville en bedre hensynstagen av røykevanene totalt sett (f.eks. antall år røykt, alder for røykestart) redusere de sammenhenger som er funnet.

Table 3. Cancer incidence according to coffee consumption. *Relative risks (RR) and coefficients estimated by Cox proportional hazards regressions. average follow-up: 10.1 years.* ***WOMEN*** *- aged 35-54 at screening.*

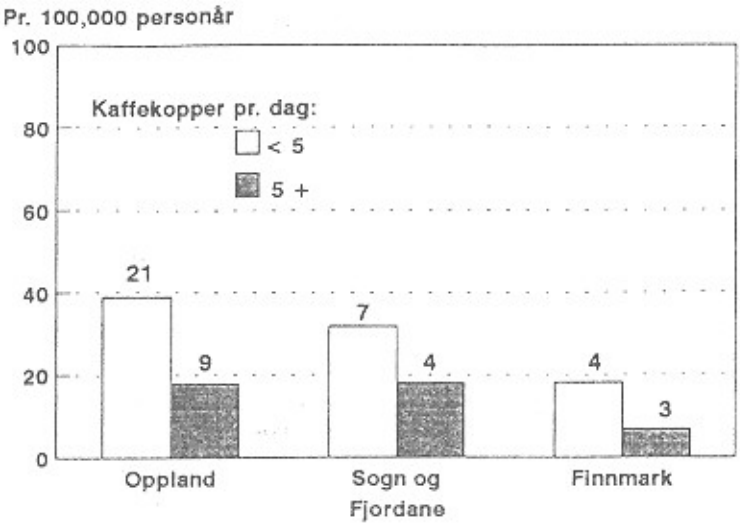
		Coffee, cups per day				Trend[a]
		≤ 2	3-4	5-6	≥ 7	Coeff (95 % CI)
Person-years		25.906	72.868	69.442	47.530	
Primary sites (ICD-7 No's)						
Total cancer	No	93	295	294	166	
(140-205)	RR[b]	1.0	1.10	1.17	1.00	0.01 (-0.05, 0.07)
	RR[c]	1.0	1.09	1.13	0.90	-0.02 (-0.08, 0.05)
Buccal cavity	No	3	3	5	1	
and pharynx	RR[b]	1.0		0.9		-0.27 (-0.79, 0.25)
(140-148)	RR[c]	1.0		0.7		-0.44 (-0.95, 0.08)
Colon (153)	No	6	20	16	10	
	RR[b]	1.0	1.1	1.0	1.1	0.02 (-0.22, 0.27)
	RR[c]	1.0	1.1	0.9	0.8	-0.04 (-0.30, 0.22)
Lung (162)	No	1	7	12	12	
	RR[b]	1.0		2.2	3.5*	0.46 (0.16, 0.77)
	RR[c]	1.0		1.9	2.0	0.25 (-0.08, 0.58)
Melanoma (190)	No	13	19	10	6	
	RR[b]	1.0	0.5	0.3**	0.3**	-0.43 (-0.68,-0.17)
	RR[c]	1.0	0.5	0.3**	0.3*	-0.37 (-0.64,-0.11)

The footnotes are the same as for Table 2.

Høyt inntak av frukt og grønnsaker reduserer risikoen for lungekreft (17), og det er vist at høyt kaffeforbruk er assosiert med lavt inntak av slike matvarer i Norge (16). Det er mulig at den positive sammenhengen mellom kaffe og kreftinsidens kan tilskrives kaffedrikkernes øvrige kostvaner, i tillegg til sigarettrøyking. Vi har ingen biologisk forklaring på at kaffedrikking kan øke risikoen for å få lungekreft.

Den negative sammenhengen mellom kaffeinntak og risiko for kreft i munnhule og svelg er funnet i en annen studie (18). Alkohol er en kjent risikofaktor for kreft i disse organene og derfor en mulig konfunderende faktor. Hvis alkoholforbruk skulle forklare den observerte negative sammenhengen mellom kaffeforbruk og kreft, må man forutsette at personer med høyt kaffeforbruk drikker lite alkohol. Det er ingen klar negativ sammenheng mellom kaffe og alkoholinntak i denne studien (Tab. 1), men spørsmålene som ble stilt gir ingen opplysninger om mengde og omfang av alkoholkonsum. Vi er ikke oppmerksom på noen rimelig biologisk forklaring på kaffens eventuelle beskyttende virkning i munnhulen.

Den inverse sammenhengen mellom kaffedrikking og insidensen av malignt melanom blant



Figur 2. Insidensrater for malignt melanom i tre fylker etter kaffeinntak. Kvinner, 35-54 år med 10 års oppfølging. Antall krefttilfeller er oppgitt over hver søyle

kvinner er også uforklarlig for oss og har ingen støtte i litteraturen. Høyt kaffeforbruk forekommer i større grad i grupper med lav utdanning enn med høy (19), og utdanningens lengde er assosiert med inntekt og sosial rang. Kvinner med lavt kaffeforbruk har utfra dette en høyere gjennomsnittsinntekt enn andre, og man kan ut fra dette spekulere på om dette gir dem større muligheter for reiser til Syden og derved mer soleksponering. Det er vanskelig å forklare hvorfor sammenhengen ikke eksisterer blant menn.

Studien bekrefter at det ikke er noen sammenheng mellom kaffedrikking og kreft i bukspyttkjertel eller urinblære.

Referanser

1. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. Cancer Causes and Control 1994;5:401-8.

2. Tverdal A, Stensvold I, Solvoll K, Foss OP, Lund-Larsen PG, Bjartveit K. Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle aged Norwegian men and women. Br Med J 1990:300:566-9.

3. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. N Engl J Med 1981;304:630-3.

4. MacMahon B. Coffee and cancer of the pancreas: A review. In: B. MacMahon and T. Sugimura (Eds.), Banbury Report 17: Coffee and Health. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1984:109-17.

5. Cole P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. Lancet 1971;ii:1335-7.

6. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Coffee drinking and the risk of ephitelial ovarian cancer. Int J Cancer 1984;33:559-62.

7. La Vecchia C. Coffee and cancer epidemiology. In: Garrattini S. ed. Caffeine, coffee and health. New York: Raven Press, 1993:379-98.

8. Rosenberg L. Coffee and tea consumption in relation to the risk of large bowel cancer: a review of epidemiological studies. Cancer Lett 1990;56:163-71.

9. Jacobsen BK, Bjelke E, Kvåle G, Heuch I. Coffee drinking, mortality, and cancer incidence: results from a Norwegian prospective study. J Natl Cancer Inst 1986;76:823-31.

10. IARC Working Group. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal;vol.51. Lyon: International Agency of Research on Cancer, 1991

11. James JE. Caffeine and health. London: Academic Press, 1991:190-218.

12. Bjartveit K, Foss OB, Gjervig T, Lund-Larsen PG. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Background and organization. Acta Med Scand 1979;(suppl.634):1-70.

13. National Health Screening Service, Health Services of Finnmark, Sogn og Fjordane and Oppland counties, Ullevål Hospital, Central Laboratory, Oslo. The cardiovascular disease study in Norwegian counties. Results from second screening. National Health Screening Service, Oslo 1988.

14. Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Jennrich RI. BMDP statistical software. Berkeley: University of California Press, 1990

15. Thune I, Olsen A, Albrektsen G, Tretli S. Cutaneous malignant melanoma: association with height, weight and body-surface area. A prospective study in Norway. Int J Cancer 1993;55:555-61.

16. Jacobsen BK, Thelle DS. The Tromsø Heart Study: Is coffee drinking an indicator of a life style with high risk for ischemic heart disease? Acta Med Scand 1987;222:215-21.

17. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer. Int J Cancer 1975;15:561-5.

18. Franceschi S, Barra S, La Vecchia C, Bidoli E, Negri E, Talamini R. Risk factors for cancer of the tongue and mouth. A case-control study from Northern Italy. Cancer 1992;70:2227-33.

19. Jacobsen BK, Thelle DS. Risk factors for coronary heart diseases and level of education. The Tromsø Heart Study. Am J Epidemiol 1988;127:923-32.

KREFTRISIKO I RESTAURANTBRANSJEN

Kristina Kjærheim

Kristina Kjærheim
Kreftregisteret
Montebello
0310 Oslo

Sammendrag
Tidligere surveyundersøkelser av yrkesgrupper har vist at mannlige ansatte i hotell- og restaurantbransjen er en høyrisikogruppe for kreft. Det er imidlertid foretatt få kohortstudier i denne bransjen, og vi har derfor studert kreftincidens i tre kohorter av hhv mannlige servitører (N=1463), mannlige kokker (N=2582) og kvinnelige servitører (N=5314). Oppfølgingstiden var fra 1959 til utgangen av 1991. Den standardiserte insidensraten (SIR) for totalkreft var økt bare for mannlige servitører. Kreft i munnhule, tunge, svelg, spiserør og lever ble gruppert sammen som 'alkoholassosiert kreft'. Det ble funnet fire til fem ganger så stor risiko for alkoholassosiert kreft blant mannlige servitører og kokker, og en dobbelt så stor risiko for lungekreft blant mannlige og kvinnelige servitører, sammenliknet med den generelle befolkningen i Norge. Arbeidsrelaterte levevaner som alkohol- og tobakksbruk må betraktes som viktige årsaker til den økte kreftrisikoen i hotell- og restaurantbransjen.

Kjærheim K. **Cancer incidence among restaurant employees.** Nor J Epidemiol 1994: 4; 66-73.

English summary
Previous occupational survey studies indicate that male waiters and cooks are at high risk for cancer. Few cohort studies have however been performed among employees in the restaurant business, and we have therefore analyzed cancer incidence in three cohorts of restaurant employees: male waiters (N=1,463), male cooks (N=2,582) and waitresses (N=5,314). The cohorts were followed from 1959 through 1991. Standardized incidence ratio (SIR) for all cancer sites was significantly high only for male waiters. Cancers of the tongue, mouth, pharynx, larynx, esophagus and liver were grouped together as alcohol-associated cancers. For male waiters and cooks, alcohol-associated cancers were four to five times as frequent as expected, and for waiters and waitresses lung cancer risk was doubled, compared with the reference populations. Work related drinking and smoking habits should be regarded as the main risk factors for the high cancer risk among restaurant employees.

Innledning

Tidligere surveyundersøkelser i flere land har vist økt risiko for kreft i øvre del av gastrointestinaltractus, strupe og lever blant mannlige kokker, servitører og bartendere.(1,2,3) Enkelte av undersøkelsene har også vist økt risiko for lungekreft. Kreft i munnhule, tunge, svelg, strupe, spiserør og lever er relatert til alkoholkonsum (4), og med unntak av leverkreft er disse kreftformene også relatert til røyking (5). Både mannlige kokker og servitører er blitt identifisert som grupper med høyt alkoholkonsum og høy andel røykere (6,7). Det har vært gjort få kohortundersøkelser av kreftrisiko blant kokker og servitører, og på tross av at kvinner utgjør en stor andel av de ansatte i bransjen har de sjelden vært inkludert i undersøkelsene. Ettersom ansatte i hotell- og restaurantbransjen antas å utgjøre høyrisikogrupper for kreft, har vi gjennomført en analyse av kreftforekomst i tre historiske kohorter, bestående av mannlige og kvinnelige servitører og mannlige kokker. I denne artikkelen vil fokus være på kreftsykdommer med kjent sammenheng med alkohol og/eller tobakk. Resultatene av studien er diskutert i større bredde tidligere (8,9).

Materiale og metoder

Kohortene ble etablert på grunnlag av to ulike kildematerialer (Tabell 1). For de mannlige servitørene og kokkene var inklusjonskriteriet tildeling av fagbrev i perioden fra 1958 til og med 1983. For å få fagbrev måtte en fullføre yrkesskoleutdanning på servitør- eller kokkelinje. Som en overgangsordning krevde Hotelloven av 1. juli 1958 åtte års praksis i en godkjent restaurant. Fram til utgangen av 1983 hadde 1475 mannlige servitører og 2613

Tabell 1. Beskrivelse av datamaterialet

	Inklusjons-kriterium	Oppfølgings-tid	Frafall* (%)	Inkludert i undersøkelsen	Personår
Mannlige servitører	fagutdannelse hele landet	1959-1991	0.8	1 463	36 727
Mannlige kokker	fagutdannelse hele landet	1959-1991	1.2	2 582	57 766
Kvinnelige servitører	fagorganisert Oslo ikke inkl.	1959-1991	4.4	5 314	106 023

* Frafallet består av de som ikke ble identifisert med 11-sifret personnummer, og som derfor måtte ekskluderes.

mannlige kokker mottatt bekreftelse på fagutdanning. Blant de fagutdannede var det få kvinner, og for å kunne analysere kreftrisiko blant kvinner måtte et annet kildemateriale benyttes. Kohorten av kvinnelige servitører ble derfor etablert på grunnlag av medlemeskap i Hotell- og Restaurantarbeiderforbundet i perioden fra 1932, da forbundet ble etablert, og fram til utgangen av 1977. Antallet kvinnelige kokker var også her for lite til å kunne inngå i analysen. I Oslo-avdelingene av forbundet var avdøde og utmeldte medlemmer slettet fra medlemskapslistene, og alle Oslo-medlemmer måtte derfor ekskluderes.

Navn, fødselsdato, bokommune, år for fagbrevtildeling (for kvinner: innmelding i forbundet) og år for første ansettelse ble registrert for alle inkluderte personer i de tre kohortene. For de kvinnelige servitørene ble i tillegg bedriftskode registrert, slik at arbeidsstedet kunne kategoriseres etter hvorvidt det ble servert alkohol eller ikke. For å få informasjon om kreftdiagnose, dvs diagnosedato, lokalisasjon og -histologi, ble kohortene 'matchet' med Kreftregisteret. Dødsårsak, dødsdato og eventuell emigrasjonsdato ble lagt på ved hjelp av 'matching' med dødsårsaksregisteret. Oppfølgingstiden var fra 1. januar 1959 eller fra midten av året for første ansettelse (for kvinner: innmelding i forbundet) til 31. desember 1991 eller til dødsdato/emigrasjonsdato. Analysen var basert på en sammenlikning av observert antall nye krefttilfeller med forventet antall. Forventet antall ble beregnet ut fra fem-års alders-spesifikke insidensrater for hvert år for menn for hele landet og for kvinner for hele landet utenom Oslo. Standardisert insidensratio (SIR) og 95% konfidensintervall (KI) ble beregnet. Undersøkelsen fokuserte på kreftsykdommer med kjent relasjon til alkohol og/eller tobakk. Lungekreft er den viktigste av kreftsykdommene relatert til tobakk. Når det gjelder kreft i munnhule, tunge, svelg, strupe og spiserør, er alkohol og tobakk hver for seg selvstendige risikofaktorer (10,11,12), men når disse to faktorene kombineres, øker risikoen mer enn additivt (13). Leverkreft er relatert til alkoholkonsum, og noen sikker sammenheng med røyking er så langt ikke etablert. For enkelthets skyld benyttes i denne undersøkelsen begrepet 'alkoholassosiert kreft' om gruppen kreft i øvre gastrointestinaltractus, strupe og lever. Denne gruppen utgjøres av ICD-7-kodene 141,143-148,150,155 og 161.

Resultater

Tabell 2 viser en oversikt over antall nye krefttilfeller og standardiserte insidensratioer i oppfølgingstiden. Bare blant de mannlige servitørene ble det funnet en signifikant økt risiko for alle kreftsykdommer kombi-

Tabell 2. Standardisert insidensratio (SIR) med 95% konfidensintervall (KI) for nye krefttilfeller blant mannlige servitører og kokker og kvinnelige servitører. Observert antall i parentes. Observasjonstid 1959-1991.

	Mannlige servitører			Mannlige kokker			Kvinnelige servitører		
Lokalisasjon	SIR	Obs	KI	SIR	Obs	KI	SIR	Obs	KI
Tunge, munnhule, svelg	6.2	(12)	3.2-10.8	3.7	(5)	1.2-8.7	1.2	(4)	0.3-3.0
Spiserør	5.9	(7)	2.4-12.2	0.0	(0)	0.0-6.5	1.4	(2)	0.2-5.1
Ventrikkel	0.6	(5)	0.2-1.4	0.6	(2)	0.1-2.0	0.9	(16)	0.5-1.4
Colon, rectum	1.4	(18)	0.8-2.1	1.0	(7)	0.4-2.0	1.0	(56)	0.8-1.3
Lever	4.1	(39)	0.8-11.9	7.6	(3)	1.6-22.2	0.6	(1)	0.0-3.3
Galleblære	0.0	(0)	0.0-7.9	8.3	(2)	1.0-30.0	1.0	(3)	0.2-3.0
Pancreas	0.3	(1)	0.0-1.6	2.5	(4)	0.7-6.4	0.5	(5)	0.2-1.1
Larynx	3.5	(5)	1.2-8.2	6.4	(5)	2.0-14.9	2.0	(1)	0.1-11.0
Lunge	2.0	(27)	1.3-2.9	0.7	(5)	0.2-1.7	2.3	(37)	1.6-3.1
Prostata	1.1	(18)	0.7-1.8	0.6	(3)	0.1-1.7	-	-	-
Øvrige mannl.gen.	0.0	(0)	0.0-1.1	1.5	(9)	0.7-2.8	-	-	-
Mamma	-	-	-	-	-	-	0.8	(83)	0.6-1.0
Cervix	-	-	-	-	-	-	1.7	(51)	1.3-2.3
Øvrige kv. gen.	-	-	-	-	-	-	0.9	(57)	0.7-1.2
Nyre	1.8	(7)	0.7-3.7	0.9	(2)	0.1-3.2	1.1	(11)	0.6-2.0
Blære	1.4	(10)	0.7-2.6	0.3	(1)	0.0-1.5	0.7	(6)	0.3-1.5
Malignt melanom	1.5	(7)	0.6-3.0	2.0	(12)	1.0-3.5	0.8	(16)	0.4-1.2
Hjerne, meninges	1.0	(4)	0.3-2.6	1.2	(5)	0.4-2.7	1.3	(18)	0.8-2.1
Leukemi, lymfom	1.0	(9)	0.5-1.9	0.8	(6)	0.3-1.7	1.0	(25)	0.6-1.4
Andre spes. lok.	1.0	(8)	0.4-1.9	0.7	(4)	0.2-1.7	1.0	(25)	0.6-1.4
Andre uspes. lok.	1.3	(5)	0.4-3.0	0.0	(0)	0.0-1.9	0.8	(13)	0.4-1.4
Alle lokalisasjoner	1.4	(146)	1.2-1.7	1.1	(75)	0.9-1.4	1.0	(430)	0.9-1.1

nert. Blant mannlige kokker og servitører var risikoen for kreft i tunge, munnhule, svelg og strupe signifikant høyere enn for den generelle mannlige befolkningen. I tillegg var risikoen for spiserørskreft signifikant større blant mannlige servitører, og risikoen for leverkreft signifikant større blant kokker. Betraktet som gruppe, var SIR for alkoholassosiert kreft 5.1 for mannlige servitører (observert antall=27, forventet antall=5.3, KI 3.4-7.4) og 4.2 for mannlige kokker (observert antall=13, forventet antall=3.1, KI 2.2-7.2). Blant kvinnelige servitører ble ingen økt risiko for alkoholassosiert kreft observert, SIR var 1.1 (observert antall=8, forventet antall=7.1, KI 0.5-2.2). Det ble ikke observert noen signifikant trend for økende risiko med økende ansettelsestid i noen av de tre kohortene (ikke vist).

For mannlige og kvinnelige servitører var lungekreftrisikoen doblet sammenliknet med befolkningen, med SIR på hhv 2.0 og 2.3. For kokker ble det ikke funnet noen økt lungekreftrisiko. For andre kreftformer med kjent tilknytning til røyking, som pancreaskreft og blærekreft, ble det ikke observert signifikant økt risiko for noen av gruppene. Blant de mannlige servitørene ble det funnet en signifikant økt risiko for lungekreft etter en ansettelsestid på 30 år eller mer, mens risikoen for de kvinnelige servitørene var signifikant økt både etter 10 til 19 år og etter 20 år og mer (ikke vist).

I Oslo er insidensratene for alko-

Tabell 3. Standardisert insidensratio (SIR) med 95% konfidensintervall (KI) for alkoholassosiert kreft[1] og lungekreft blant mannlige servitører og kokker etter bosted[2], oppfølgingstid 1959-1991. Observert antall nye tilfeller i parentes.

	Alkoholassosiert kreft			Lungekreft		
	SIR	Obs	KI	SIR	Obs	KI
Servitører bosatt i Oslo	2.9	(16)	1.7-4.7	1.3	(16)	0.8-2.2
Servitører i landet forøvrig	5.2	(11)	2.6-9.4	2.1	(11)	1.0-3.7
Kokker bosatt i Oslo	3.9	(7)	1.6-8.1	0.0	(0)	0.0-1.1
Kokker i landet forøvrig	3.2	(6)	1.2-6.9	1.2	(5)	0.4-2.9

[1] Alkoholassosiert kreft er definert som ICD-7- koder 141,143-148,150,155,161.
[2] Forventningsverdiene er basert på fem-års aldersspesifikke insidensrater for menn for hvert år, etter bosted i Oslo eller i landet forøvrig.

hol- og tobakksassosiert kreft høyere enn i landet forøvrig, og de to mannlige kohortene ble derfor analysert med hensyn til bosted. Tabell 3 viser fordelingen av alkoholassosierte kreft og lungekreft for servitører og kokker boende i og utenfor Oslo. For alle fire subgrupper var risikoen for alkoholassosiert kreft signifikant forhøyet. Blant kokker boende i Oslo forekom ingen tilfeller av lungekreft, mens 3.5 tilfeller var forventet.

Omtrent en fjerdedel (28.2%) av de kvinnelige servitørene arbeidet i kantiner og kafeteriaer, hvor arbeidsituasjonen og arbeidskulturen trolig er annerledes enn i tradisjonelle restauranter. Vi sammenliknet derfor kvinner som arbeidet på steder med skjenkebevilling med kvinner som arbeidet på steder uten slik bevilling. De to gruppene var like mht karakteristika som alder ved innmelding i fagforbundet (34.2 år og 35.1 år) og varighet av medlemskapet (16.2 år og 15.3 år) Tabell 4 viser et utvalg av resulatene fra denne analysen. Det var ingen forskjell på de to gruppene når det gjaldt alle kreftsykdommer sammenlagt. Lungekreft skilte seg ut med klart større risiko blant dem som arbeidet ved steder med alkoholservering.

Diskusjon

Undersøkelsen viste at mannlige kokker og servitører har større risiko for alkoholassosiert kreft enn befolkningen forøvrig, og at mannlige og kvinnelige servitører har større risiko for lungekreft. Analyse av risiko for alkoholassosiert kreft etter bosted viste økt risiko både for kokker og servitører enten de bodde i eller utenfor Oslo, men overrisikoen for servitører i landet utenom Oslo var særlig utpreget (SIR 5.2 mot 2.9). Dette indikerer at risikoen ikke bør betraktes bare som et storbyfenomen, men også som en risiko knyttet til yrkesstatus som sådan.

Forhøyet risiko for alkoholassosiert kreft har vært påvist i tidligere studier av mannlige kokker, servitører og bartendere (2,3,14). Det er gjort få undersøkelser av kvinner i bransjen, men enkelte studier har påvist en økt risiko også for kvinnelige servitører (15,16). Økt lungekreftrisiko er funnet både for mannlige og kvinnelige servitører (17,18). For mannlige kokker har imidlertid funnene variert når det gjelder lungekreft, enkelte studier har vist en økt risiko (6), mens andre ikke har reprodusert dette (20).

Det er en begrensning ved denne undersøkelsen at individdata for eksponering ikke finnes. Vi har derfor sammenliknet røyke- og drikkevaner i hotell- og restaurantbransjen med røyke- og drikkevaner i et representativt utvalg av befolkningen (Figur 1 og 2)(8,9). En sammenholdning av data fra en slik tverrsnittsanalyse med analyseresultatene fra de historiske kohortene må

Tabell 4. Standardisert insidensratio (SIR) og 95% konfidensintervall (KI) for utvalgte kreftsykdommer blant kvinnelige servitører etter type arbeidssted, oppfølgingstid 1959-1991[1]

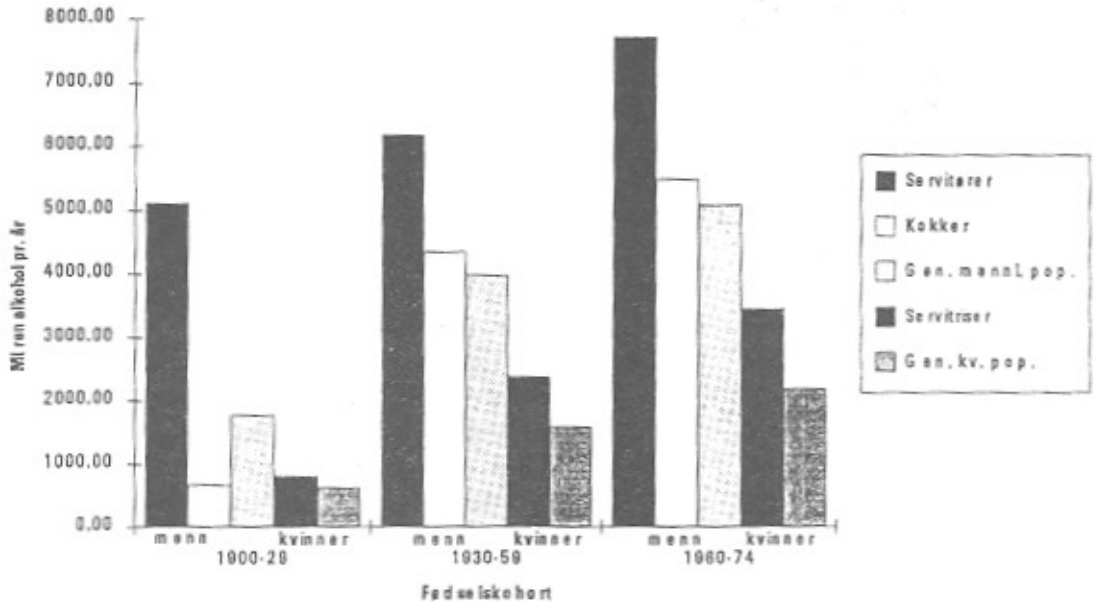
	Alkoholservering			Ikke alkoholservering		
Krefttype	SIR	Obs	KI	SIR	Obs	KI
Alkohol assosiert[2]	1.2	(6)	0.5-2.7	1.0	(2)	0.1-2.8
Pancreas	0.3	(2)	0.0-1.0	1.0	(3)	0.2-2.8
Lunge	2.8	(31)	1.9-3.9	1.3	(6)	0.5-2.8
Blære	0.8	(5)	0.3-1.9	0.0	(0)	0.0-1.5
Alle krefttyper	1.0	(297)	0.9-1.1	1.1	(128)	0.9-1.3

[1] Sekstitre personer ble ekskludert fra analysen pga manglende informasjon om arbeidssted. Forventningsverdier er basert på fem års aldersspesifikke rater for hvert år i Norge, Oslo ekskludert.
[2] Gruppen alkoholassosiert kreft inkluderer ICD-7 - kodene 141, 143-148,150, 155 og 161.

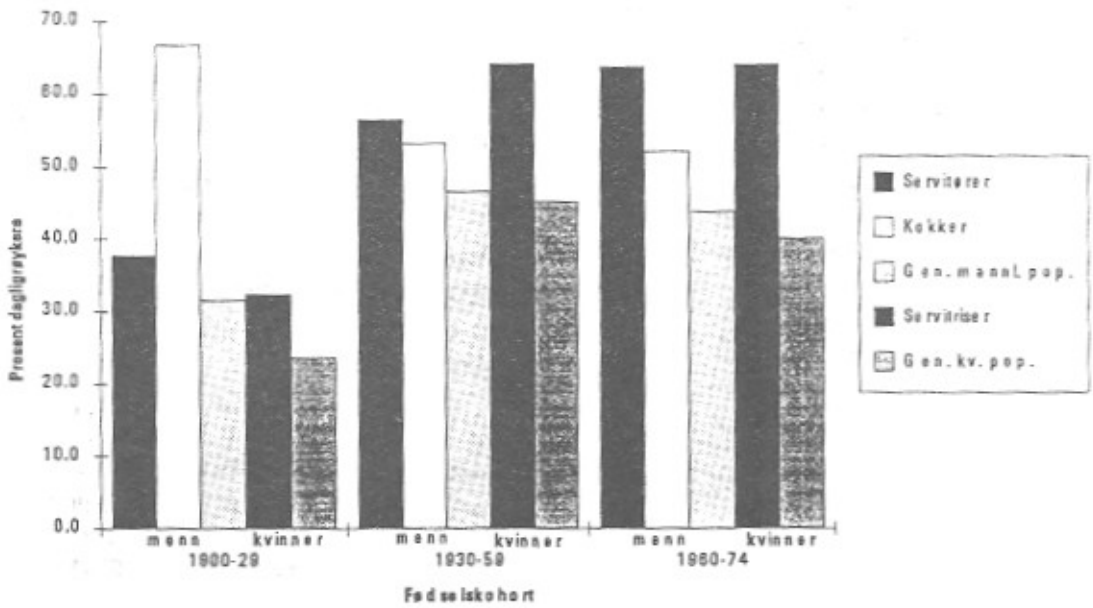
gjøres med stor varsomhet. Likevel, for mannlige servitører svarer eksponeringsdataene godt med kreft-resultatene: I alle fødselskohorter finner vi at mannlige servitører har et signifikant høyere gjennomsnittlig alkoholkonsum, og vi finner en signifikant høyere andel daglig-røykere enn i den generelle befolkningen. Dette er som forventet ut fra den påviste kreftrisikoen. For de mannlige kokkene derimot, synes både alkoholkonsumet og røykevanene å være likere det vi finner i befolkningen. Her må det tas med i betraktningen at dataene for de født før 1930 er basert på få personer, og derfor er ustabile estimater. Andre etiologiske faktorer, utenom alkohol og tobakk, kan imidlertid ikke utelukkes, spesielt når det gjelder kokkene. Både eksponering for stekemutagener og varmeeksponering gjennom prøvesmaking av het mat har vært foreslått som yrkesmessige helserisikoer for kokker (20,21).[20] Den lave lungekreftrisikoen gir imidlertid ingen støtte til hypotesen om at eksponering for stekemutagener øker forekomsten av lungekreft blant kokker. Røykevanene blant de kvinnelige servitørene stemmer godt overens med den påviste lungekreftrisikoen, men på tross av et høyere alkoholkonsum fant vi ingen økning i alkoholassosiert kreft. Dette kan skyldes at de kvinnelige servitørene født før 1930, som er de som nådde aktuell alder for kreftsykdom i løpet av oppfølgingsperioden, ikke hadde et signifikant høyere konsum enn kvinnene i den generelle befolkningen, og bare drakk 16% av det de mannlige servitørene konsumerte. Derfor kan den absolutte mengden også være et viktig poeng; antakelig må en opp i et visst eksponeringsnivå før kreftriskoen øker.

Selv om egen røyking er den viktigste risikofaktoren for lungekreft, er det påvist at også passiv røyking øker risikoen. De fleste undersøkelsene på dette området har vært basert på studier av ikke-røykende kvinner gift med røykende menn, og 30-50% økt risiko har vært påvist (22). I restaurantmiljøet vil eksponeringen for passiv røyking imidlertid ofte være mye større enn i private hjem, faktisk er det i en studie estimert at eksponeringen for servitører er minst 1.5 gang så stor, og for bartendere minst 4.4 ganger så stor (23). Ratioen på 2.2 i lungekreftrisiko mellom de som arbeidet i alkoholserverende bedrifter og de som jobbet i ikke-alkoholserverende berdifter (Tabell 3) kan skyldes ulike røykevaner i de to gruppene, men kan også være en indikasjon på at eksponeringen for røykfylt luft er større i den ene gruppen. Uten data på individnivå er det imidlertid ikke

Figur 1. Årlig alkoholkonsum i ml. ren alkohol blant mannlige servitører og kokker og kvinnelige servitører, sammenliknet med den generelle mannlige og kvinnelige befolkningen



Figur 2. Andel dagligrøykere blant mannlige servitører og kokker og kvinnelige servitører, sammenliknet med den generelle mannlige og kvinnelige befolkningen



mulig å estimere hvor mye passiv røyking bidrar med når det gjelder lungekreft.

På tross av høy lungekreftrisiko blant mannlige og kvinnelige servitører var risikoen for annen tobakksrelatert kreft, som pancreaskreft og blærekreft, ikke økt tilsvarende. Dette kan skyldes den svakere assosiasjonen mellom røyking og disse to kreftsykdommene, men det er heller ikke utenkelig at passiv røyking har større effekt på lungekreft enn på blære- og pancreaskreft, og at dette kan bidra til den tilsynelatende inkongruensen (24).

Når det gjelder de alkoholassosierte kreftsykdommene er det foreslått at alkohol virker sent i kreftutviklingsprosessen, og at en av den grunn ikke finner effekt av alder ved start eller varighet av konsum (10). Dette er i overensstemmelse med våre funn for mannlige kokker og servitører. Også for lungekreft svarer funnene relativt godt til forventet tid fra eksponeringsstart til sykdomsdebut, spesielt når en tar hensyn til at de kvinnelige servitørene jevnt over startet i bransjen senere enn de mannlige, og at hverken alkohol eller tobakk er egentlige yrkeseksponeringer i tradisjonell forstand, men snarere eksponeringer løsere knyttet til de sosiale systemet og de kulturelle verdiene vi finner i bransjen (6).

I en case-kontroll studie av munnhule- og svelgkreft hvor en kontrollerte for alkohol og tobakk, konkluderte forfatterne med at tidligere rapporter om økt kreftrisiko blant restaurantbransjen skyldes manglende kontroll for disse to faktorene (15). Vår studie viste økt risiko for alkoholassosiert kreft blant mannlige servitører og kokker, og økt risiko for lungekreft for mannlige og kvinnelige servitører. Sammenholdt med tidligere undersøkelser og kunnskap om etiologiske forhold for disse kreftsykdommene tilsier våre resultater at alkohol og tobakk må betraktes som de viktigste risikofaktorene for kreft i disse to yrkesgruppene. I hvilken grad dette har sammenheng med kulturelle tradisjoner i bransjen, stressmestrings-strategier eller selektiv rekruttering vil diskuteres i senere studier.

Referanser

1. Office of Population Censuses and Surveys. Occupational Mortality 1970-72. London: Her Majesty's Stationary Office, 1978.

2. Howe GR, Lindsay JP. A follow-up study of a ten-percent sample of the Canadian labor force. I. Cancer mortality in males 1965-73. JNCI 1983; 70: 37-44.

3. Dubrow R, Wegman DH. Cancer and occupation in Massachusetts: A death certificate study. Am J Ind Med 1984; 6: 207-230.

4. International Agency for Research on Cancer. Alcohol Drinking. Lyon, France: IARC, 1988; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans, Vol 44: 153-260.

5. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoking. Lyon, France: IARC, 1986; IARC Monogr Eval Carcinog Risks Chem Humans, Vol 38: 270-276.

6. Mandell W, Eaton WW, Anthony JC, Garrison R. Alcoholism and occupations: A review and analysis of 104 occupations. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16: 734-746.

7. Stellmann SD, Boffetta P, Garfinkel L. Smoking habits in 800,000 American men and women in relation to their occupations. Am J Ind Med 1988; 13: 43-58.

8. Kjærheim K, Andersen A. Incidence of cancer among male waiters and cooks: two Norwegian cohorts. Cancer Causes & Control 1993; 4: 419-426.

9. Kjærheim K, Andersen A. Cancer incidence among waitresses in Norway. Cancer Causes & Control 1994; 5: 31-37.

10. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DF, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988; 48: 3282-3287.

11. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. Int J Cancer 1988; 41: 483-491.

12. Tuyns AJ. Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and non-drinking smokers. Int J Cancer 1983; 32: 443-444

13. Rothman KJ, Keller AZ. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J Chron Dis 1972; 25: 711-716.

14. Pearce NE, Howard JK. Occupation, social class and male cancer mortality in New Zealand 1974-78. Int J Epidemiol 1986; 15: 456-462.

15. Huebner WW, Schoenberg JB, Kelsey JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: A case-control study. Epidemiology 1992; 3: 300-309.

16. Olsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark: an analysis of 93.810 cancer cases 1970-1979. Scand J Work Environ 1987; 13 (suppl.): 13-36.

17. Andersen A, Bjelke E, Langmark F. Cancer in waiters. Br J Cancer 1989; 69: 112-115.

18. Dimich-Ward H, Gallagher RP, Spinelli JJ, Threlfall WJ, Band PR. Occuaptional mortality among bartenders and waiters. Can J Publ Health 1988; 79: 194-197.

19. Coggon D, Pannett B, Osmond C, Acheson ED. A survey of cancer and occupation in young and middle aged men. I. Cancers of the respiratort tract. Br J Ind Med 1986; 43: 332-338.

20. Foppa I, Minder CE. Oral, pharyngeal and laryngeal cancer as a cause of death among Swiss cooks. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 287-292.

21. Teschke K, Hertzman C, Van Netten C, Lee E, Morrison B, Cornista A, et al. Potential exposure to airborne mutagens and carcinogens. Environ Res 1989; 50: 296-308.

22. Saracci R, Riboli E. Passive smoking and lung cancer: current evidence and ongoing studies at the International Agency for Research on Cancer. Mut Res 1989; 222: 117-127.

23. Siegel M. Involuntary smoking in the restaurant workplace. A review of employee exposure and health effects. JAMA 1993; 270: 490-493.

24. Trédaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. Eur J Cancer 1993; 29A(14): 2058-2068.

HVA SÆRPREGER KREFTFOREKOMST I LANDBRUKSSEKTOREN?
En litteraturoversikt

Petter Kristensen

Petter Kristensen
Statens arbeidsmiljøinstitutt
Postboks 8149 Dep.
0033 Oslo

Sammendrag
Det er solid dokumentasjon for at landbrukssektoren har et særegent kreftmønster. Pga lav forekomst av vanlige livsstilsrelaterte kreftformer er total kreftforekomst lav. Dette kan langt på vei forklares av gunstige levevaner, spesielt lav røykeprevalens. Man må mistenke at andre gunstige faktorer i bondens levevis virker inn, også faktorer som døgnrytme og organisering av arbeidet, men disse er lite utforsket i dag. Ved siden av dette er det en økt forekomst av leppekreft, leukemier, lymfomer, multipelt myelom, ventrikkelkanser, prostatakanser, muligens også bløtdelssarkom, malignt melanom, spinocellulær hudkanser og hjernesvulster. Bare leppekanser fortjener betegnelsen "bondekreft", de andre kreftformene kan skyldes eksponeringer som er aktuelle for en mindre andel av gruppen. Blant mistenkte årsaker er kreftfremkallende effekter av plantevernmidler, onkogene zoonotiske virus og påvirkning av immunapparatet av organisk støv eller plantevernmidler.

Kristensen P. **Characteristics of cancer occurrence in the agricultural sector: a review.** Nor J Epidemiol 1994;4:74-78.

English summary
There is sound evidence for a specific cancer pattern in the agricultural sector. Firstly, the total cancer occurrence is low due to few cancers related to lifestyle. In several countries farmers have a documented low smoking prevalence as well as other advantageous life-style habits. Other factors that might prove beneficial, eg circadian rhythm has barely been explored. Besides, the occurrence is increased for cancer of the lip, leukemias, lymphomas, myeloma, stomach cancer, cancer of the prostate, possibly also soft tissue sarcoma, melanoma of the skin, squamous carcinoma of the skin, and brain tumors. Only lip cancer deserves the characteristic "farm cancer", the other sites may be caused by exposures of importance for only a minor proportion of the total farming population. Among the suspected causes are carcinogenic effects from pesticides, oncogenic zoonotic virus, and immunologic alterations caused by organic dust or pesticides.

Innledning

Kreft hos bønder og andre som arbeider i landbrukssektoren har betydelig interesse ut fra et tradisjonelt yrkesepidemiologisk perspektiv. Gruppen er stor, og selv om antall gårdsbruk i Norge nå har sunket til under 100 000[1] var det i 1990 vel 90 000 menn og knappe 80 000 kvinner som var brukere eller ektefeller på disse brukene.[1] I tillegg kommer en i internasjonal målestokk liten gruppe av lønnsarbeidere i landbruket, disse utgjorde en tidel av alle i næringen i 1970.[2] I landbruket er det en potensiell eksponering for en lang rekke agens hvorav flere er mulig kreftfremkallende: plantevernmidler, zoonotiske virus, sollys, løsemidler, diesel, eksos, sveiserøyk mfl.

Landbruket er en interessant sektor også ut over det snevert yrkesmedisinske. Endel av de agens som landbrukere kan eksponeres for yrkesmessig kan også forurense det ytre miljøet og være av generell miljømedisinsk interesse. Et godt eksempel er plantevernmidler. Gårdsbruk er også unike i den forstand at de både utgjør arbeidsmiljøet for voksne og omgivelsesmiljøet til barna som vokser opp der. Den betydelige befolkningsandelen som er vokst opp på en gård kan ha blitt utsatt for eksponeringer tidlig i livet, i en periode som er av spesiell interesse for mange kreftformer.

Det er utarbeidet flere litteraturvurderinger av kreft i landbrukssektoren.[3-6] Denne oversikten vil oppdatere disse, og vil også vektlegge særegenheter i de nordiske land i sterkere grad.

Grunnlagsmateriale, hovedtrekk

En helhetlig oversikt over insidens eller mortalitet av kreft er gitt i mellom 20 og 30 studier fra USA, Kanada, Australia, New Zealand, UK, Italia, Sveits, Nederland og alle de nordiske landene unntatt Norge. Bare et fåtall av studiene omfatter kvinner. De fleste studiene er basert på registerdata på kreftdiagnose eller dødsårsak, som er knyttet til censusdata på yrke. Med dette som utgangspunkt er standardiserte ratio av rater, evt. proposjonelle fordelinger beregnet. Blair et al[6] har beregnet meta relativ risiko for spesifikke kreftformer på grunnlag av disse data. I tillegg fins flere titall case-control studier på spesifikke kreftformers assosiasjon med bondeyrket evt eksponeringer i dette.[5]

Det er to hovedtrekk som synes konsistente. For det første har bønder lav forekomst av kreft, dette gjelder særlig de vanligste livsstilsrelaterte kreftformene. For det andre har bønder økt forekomst av enkelte, sjeldnere kreftformer. Det er en markant høyere forekomst av leppekreft, som kan regnes som en "bondekreft". Det er moderat økning av leukemier, lymfomer og myelom, muligens også bløtdelssarkomer, hjernesvulster, og kreft i prostata, øye og testis. Ventrikkelkanser, malignt melanom og annen hudkanser har også vært regnet som kreftformer med tilknytning til bondeyrket, men disse kan være betinget av nasjonale eller tidsperiodiske særtrekk. Kunnskapen om kvinner i landbruket er langt sparsommere, og gir ikke et så entydig mønster som for mennene.

Totalkreft, livsstilsrelatert kreft

I metaanalysen av nesten 50 000 kansere i 20 studier var relativ risiko 0,89 (95% konfidensintervall 0,88-0,90),[6] et estimat som er i samsvar med nyere undersøkelser.[7-12] Den svenske registerundersøkelsen[13,14] som ble basert på yrkesinformasjon fra 1960-census veier tungt siden den utgjør over 40% av totalen, men mønsteret er ganske gjennomgående, og det relative risikomål er ikke høyere enn 1,0 i noen undersøkelse.

Lungekanser bidrar spesielt mye til den reduserte totalforekomsten, i den svenske undersøkelsen var SIR 0,39 (0,36-0,43).[14] Konsistente og lave estimater er det også på kreft i urinblære, spiserør, tykktarm og nyre. Ikke uventet ser det ut til at lokalisasjoner som er relatert til alkoholforbruk (lever, svelg, spiserør) ligger lavt i de nordiske land og USA, men høyere enn nasjonale referanser i flere undersøkelser fra søreuropeiske land.[6,9,15]

Forekomsten av brystkreft og kreft i eggstokker, livmor og livmorhals var som forventet hos danske kvinner i landbruket,[16] i Sverige[14] var det lav forekomst av brystkreft (SIR 0,81) og livmorhalskreft (SIR 0,58).

Røykevaneundersøkelser fra flere land viser at røykeprevalensen blant bønder er lav, og forklarer den lave forekomsten av røykrelaterte kreftformer selv om også andre forklaringer er trukket inn.[13] Kostholdets betydning for kreftmønsteret blant bønder er vanskeligere å tolke.[13] Svenske bønder har et kosthold rikt på fett og kjøtt, og spiser noe mindre frukt og grønnsaker enn gjennomsnittet i befolkningen. På tross av dette er forekomsten av tykktarmkreft (men ikke endetarmkreft) lav. En forklaring som nok betyr endel er at bønder har et forholdsvis høyt fysisk aktivitetsnivå.[13]

Også i Norge har menn og spesielt kvinner i landbruket hatt lav røykeprevalens, og de som er dagligrøykere røyker mindre enn gjennomsnittsbefolkningen.[17] Kostholdet skiller seg ut først og fremst ved et høyt forbruk av animalsk mettet fett, og alkoholforbruket er lavt.[18-20] Kreftforekomsten hos norske oppgavegivere til landbrukstellingene 1969-1989, født etter 1924, og deres ektefeller, er undersøkt (upubliserte data). Blant nær en kvart million norske landbrukere, fulgt opp noe over 2 millioner personår i aldre mellom 20 og 67 år, er ialt 3 333 krefttilfelle hos menn og 2 145 hos kvinner avdekket. Man finner det samme mønsteret mht livsstilsrelaterte kreftformer som i andre undersøkelser. Det er av interesse at risikoen for disse kreftformene er markant lavere hos menn og kvinner som yrkesmessig defineres som bønder (årlig innsats på bruket minst 500 timer) i forhold til den delen av kohorten som ikke defineres som bønder etter disse kriteriene.[21]

Leppekreft

Leppekreft er godt dokumentert som en "bondekreft", med markant økt forekomst i alle refererte undersøkelser.[5] I meta-analysen var relativ risiko 2,08 (1,80-2,40).[6] Leppekreft har vært knyttet til tobakk (pipe, skråtobakk) og sollys, men dokumentasjonen for at dette er egentlige årsaksfaktorer står på noe sviktende grunn.[13] I Norge er forekomsten høyest på Vestlandet i motsetning til andre kreftformer knyttet til sollys.[22] Det er av interesse at leppekreft kan ha sammenheng med immunstatus, med økt forekomst hos nyretransplanterte.[23,24]

Kreftformer med mulig økt risiko

Det er rapportert økt risiko blant bønder for leukemier, lymfomer, multipelt myelom, ventrikkelkanser, prostatakanser, malignt melanom, muligens også for hjernesvulster, annen hudkanser, bløtdelssarkom og testikkelkanser.[5] I et flertall av de publiserte studier er det positiv assosiasjon til bondeyrket eller landbruksnæringen, men beregnet meta relativ risiko for disse kreftformene ligger ikke høyere enn fra 1,05 til 1,20.[6] Dette kunne være forenlig med en publikasjonsbias hvor positive assosiasjoner ble favorisert. Når disse resultatene blir gjenstand for større interesse skyldes det at det er støtte i case-controlundersøkelser for at disse kreftformene har en sammenheng med eksponeringer som hører til landbruket.[5]

Leukemier har vært assosiert med bondeyrket i en lang rekke undersøkelser, men mønsteret hverken mht leukemitype eller mulige årsaksfaktorer er helt konsistent.[5] Både for akutte og kroniske leukemier viser mange undersøkelser en assosiasjon til dyrehold, spesielt melkekyr og storfe. Det er imidlertid motstridende resultater om dette er knyttet til insekticider som benyttes for å bekjempe skadedyr i dyrehold,[25,26] eller til zoonotiske virus.[4]

Multipelt myelom er i første rekke funnet assosiert med insecticider eller andre pesticider.[5] En interessant hypotese fremmet av Gallagher et al[27] er at myelom kan skyldes organisk støv, ikke bare i landbruket.

Fenoksisyreherbicider i skogbruk og jordbruk (eller dioksinkontaminanter fra disse) som årsak til bløtdelsarkomer og non-Hodgkin lymfom har i mange år vært intenst diskutert.[4,5] I de senere årene er flere studier av non-Hodgkin lymfom publisert som gir støtte til en sammenheng med landbruket.[28-35] Flere av disse studiene viser til assosiasjoner med andre pesticider enn fenoksisyrer. Selv om Hodgkins sykdom synes sterkere assosiert med bondeyrket enn andre lymfomer er det bare få og inkonsistente indikasjoner på årsaksfaktorer.[5]

Ventrikkelkanser har vært assosiert med bondeyrket i mange studier.[6] Eksponering fra nitrater i kunstgjødsel har vært satt fram som en årsakshypotese, men resultater i epidemiologiske studier gir ikke støtte til denne teorien. Ventrikkelkanser er sterkt assosiert med dårlig sosioøkonomisk status, og det er mulig at bondeyrket eller yrkeseksponeringer i dette ikke er en risikofaktor i seg selv. I så tilfelle skulle risiko samvariere med bondens sosiale status i ulike regioner og i ulike tidsperioder, men dette er ikke nærmere analysert.

Maligne melanomer og annen hudkanser (spinocellulært karsinom) har vært assosiert med landbruksyrket i flere undersøkelser i likhet med andre friluftsyrker hvor sollyseksponeringen kan bli høy.[5] Også øyekreft (inkludert retinoblastom) er regnet som en rural "friluftskanser".[36] Teorien om at sollyseksponering spiller en årsaksrolle styrkes av at risikoen for malignt melanom og annen hudkreft var nær det forventede blant landbrukere i Sverige, men at risikoen for hudkreft lokalisert til hode og hals var klart økt.[13]

Hjernesvulster har vært assosiert med agrokjemikalier, spesielt pesticider, i to italienske case-controlstudier.[37,38] En annen hypotese er at infeksjon med Toxoplasma gondii er en risikofaktor for gårdbrukere. Gårdbrukere med dyrehold har økt prevalens for antistoffer, og høyt antistofftiter har vært assosiert med hjernesvulster i to studier.[39,40]

Selvom prostatakreft har vært assosiert med bondeyrket i mange studier,[5] er det bare få indikasjoner på mulige risiko-

faktorer. I en større case-control undersøkelse fant Morrison et al[41] en assosiasjon til plantevernmidler. Resultatene mht testikkelkreft og bondeyrket er sterkt sprikende.[5] Man kan sette spørsmål om det er biologisk plausibelt at årsaksfaktorer til denne kreftformen er å finne i voksen, yrkesaktiv alder.

Risikofaktorer for kreft i landbruket

Det er gode holdepunkter for at flere av de kreftformene som forekommer hyppig i landbruksektoren skyldes arbeidsrelaterte miljøpåvirkninger. Det er imidlertid lite som taler for felles agens og felles mekanismer for flere av kreftformene. Totalgruppen av bønder eller landbrukere vil i de fleste undersøkelsene bare ha en moderat overrisiko for disse kreftformene,[6] en rimelig tolkning er at eksponeringsprevalensen for det avgjørende agens ikke er universelt utbredt. Det ser heller ikke ut til at det er de samme gruppene av landbrukere som er under risiko for mange av de ulike kreftformene. I samsvar med en slik heterogenitet finner man i den norske kohorten av landbrukere ikke noen generell sammenheng mellom forekomsten av bonderelaterte kreftformer og aktivitet som bonde (upubliserte data).

Selv om det ikke ser ut til å være felles årsaksfaktorer eller mekanismer, har man forsøkt å systematisere disse.[4,6] Spesielt for leukemier, lymfomer, myelom og bløtdelssarkomer, men også for andre kreftformer opereres med tre grupper av faktorer: Landbrukskjemikalier, zoonotiske virus og kronisk antigen stimulering. Av disse gruppene av årsaksfaktorer er det karsinogen virkning av plantevernmidler som er best undersøkt toksikologisk og epidemiologisk. Hypotesen om at zoonotiske virus kan innvirke på menneske kom på 1970-tallet da Donham et al[42] indikerte en sammenheng mellom akutt leukemi og bovint leukemivirus. Virusteorien er i dag særlig fremmet av Pearce og Reif[4] for å forklare en overrisiko i New Zealand for bløtdelssarkomer, non-Hodgkin lymfom og akutt myelogen leukemi blant slakteriansatte. Teorien om kronisk antigen stimulering og immunologiske faktorer i karsinogenesen for de kreftformer man finner økning av blant bønder er interessant, men er bare i liten grad etterprøvd i studier. Vi vet at mange av de kreftformene som er i fokus, bla leppekanser, ventrikkelkanser, lymfomer, leukemi, bløtdelsarkomer, hjernesvulster, melanom og spinocellulært carcinom, har vært assosiert med transplantasjonsmottakere og pasienter med immunsvikt. Mange bønder er også utvilsomt utsatt for høye og vedvarende doser av antigent organisk støv, feks i korndyrking og fjærkreoppdrett. I tillegg er det indikasjoner på at endel plantevernmidler, inkludert organiske fosforforbindelser og organiske klorforbindelser, påvirker immunsystemet.[6]

Et forhold som er vektlagt forholdsvis nylig, er at flere av de kreftformene som bønder har økt forekomst av også har økende forekomst i utviklede land.[43] Et argument for å studere årsaksforholdene til disse kreftformene hos bønder, er at bøndene kan gi oss nøkkelen som forklarer trender og årsaker i den generelle befolkning.[43]

Referanser

1. Statistisk sentralbyrå. Jordbruksstatistikk 1991. Oslo-Kongsvinger. Statistisk sentralbyrå, 1993.

2. Statistisk sentralbyrå. Folke- og boligtelling 1970, hefte II: næring, yrke og arbeidstid m.v. Oslo:Statistisk sentralbyrå, 1975.

3. Blair A, Malker H, Cantor CP, Burmeister L, Wiklund K. Cancer among farmers: a review. Scand J Work Environ Health 1985;11:397-407.

4. Pearce N, Reif JS. Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. Am J Ind Med 1990;18:133-48.

5. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. Occup Med 1991;6:335-54.

6. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. Scand J Work Environ Health 1992; 18: 209-15.

7. Gunnarsdóttir H, Rafnsson V. Cancer incidence among Icelandic farmers 1977-1987. Scand J Soc Med 1991; 19:170-3.

8. Levi F, Negri E, la Vecchia C, Te VC. Socioeconomic groups and cancer risk at death in the Swiss canton of Vaud. Int J Epidemiol 1988;17:711-7.

9. Minder CE, Beer-Porizek V. Cancer mortality of Swiss men by occupation 1979-1982. Scand J Work Environ Health 1992;18(suppl3):1-27.

10. Fincham SM, Hanson J, Berkel J. Patterns and risks of cancer in farmers in Alberta. Cancer 1992;69:1276-85.

11. Faustino A, Forastiere F, di Betta L, Magliola EM, Perucci CA. Cohort study of mortality among farmers and agricultural workers. Med Lav 1993;84:31-41.

12. Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licenced pesticide users in the province

of Rome. Int J Epidemiol 1993;22:579-83.

13. Wiklund K, Holm L-E. Trends in cancer risks among Swedish agricultural workers. J Natl Cancer Inst 1986;77: 657-64.

14. Wiklund K. Swedish agricultural workers: a group with a decreased risk of cancer. Cancer 1983;51:566-8.

15. Ronco G, Costa G, Lynge E. Cancer risk among Danish and Italian farmers. Br J Ind Med 1992;49:220-5.

16. Olsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark: an analysis of 93 810 cancer cases, 1970-1979. Scand J Work Environ Health 1987;13(suppl 1):1-91.

17. Zeiner-Henriksen T. Røkevaner i den norske befolkning. Tidsskr nor lægeforen 1976;96:617-20.

18. Botten G, Bjerkedal T. Ulikheter i helsevaner i Norge 1985. Tidsskr nor lægeforen 1988;108: 157-62.

19. Statistisk sentralbyrå. Forbruksundersøkelse 1973. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 1975.

20. Lund-Larsen K. Kostholdsdata fra forbruksundersøkelsene 1986-88. AKF tabellrapport nr 8. Oslo: Avdeling for kostholdsforskning, Universitetet i Oslo, 1991.

21. Kristensen P, Andersen A. Female bladder cancer: are there occupational risks in farming? Proc Tenth International Symposium: Epidemiology in Occupational Health, Como, Italia, september 1994:153.

22. Institutt for epidemiologisk kreftforskning. Forekomst av kreftsykdommer i Norges kommuner 1982-1991. Oslo: Kreftregisteret, 1993.

23. Penn I. Immunosupression and ski cancer. Clin Plast Surg 1980;7:361-8

24. Kinlen L, Doll R, Peto J. The incidence of tumors in human transplant recipients. Transplant Proc 1983;15: 1039-42.

25. Flodin U, Fredriksson M, Persson B, Axelson O. Chronic lymphatic leukemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT: a case-referent study. Br J Ind Med 1988;45:33-8.

26. Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, van Lier SF, Dick F. Pesticide exposure and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res 1990;50:6585-91.

27. Gallagher RP, Spinelli JJ, Elwood JM, Skippen DH. Allergies and agricultural exposures as risk factors for multiple myeloma. Br J Cancer 1983;48:853-7.

28. Weisenburger DD. Environmental epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma in Eastern Nebraska. Am J Ind Med 1990;18:303-5.

29. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. Cancer Res 1992;52:2447-55.

30. Eriksson M, Hardell L, Malker H, Weiner J. Malignant lymphoproliferative diseases in occupations with potential exposure to phenoxyacetic acids or dioxins: A register-based study. Am J Ind Med 1992;22:305-12.

31. Pottern LM, Heinemann EF, Olsen JH, Raffn E, Blair A. Multiple myeloma among Danish women: Employment history and workplace exposures. Cancer Causes and Control 1992;3:427-32.

32. Scherr PA, Hutchison GB, Neiman RS. Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure. Cancer Res 1992;52(suppl):5503-9.

33. Blair A, Linos A, Stewart PA, Burmeister LF, Gibson R, Everett G, Schuman L, Cantor KP. Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case-control study. Am J Ind Med 1993;23:301-12.

34. Linet MS, Malker HSR, McLaughlin JK, Weiner JA, Blot WJ, Ericsson JLE, Fraumeni JF Jr. Non-Hodgkin's lymphoma and occupation in Sweden: A registry based analysis. Br J Ind Med 1993;50:79-84.

35. Zahm SH, Weisenburger DD, Saal RC, Vaught JB, Babbitt PA, Blair A. The role of agricultural pesticide use in the development of non-Hodgkin's lymphoma in women. Arch Environ Health 1993;48:353-8.

36. Doll R. Urban and rural factors in the aetiology of cancer. Int J Cancer 1991;47:803-10.

37. Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melloto A, Morello G, Berrino F. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. Am J Epidemiol 1982;116:782-90.

38. Musicco M, Sant M, Molinari S, Filippini G, Gatta G, Berrino F. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. Am J Epidemiol 1988;128:778-85.

39. Schuman LM, Choi NW, Gullen WH. Relationship of central nervous system neoplasms to Toxoplasma gondii infection. Am J Publ Health 1967;57:848-56.

40. Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, Salzberg M, Lee MW, North JB, McNeil JJ, McMichael AJ. Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. Int J Epidemiol 1993;22:412-9.

41. Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, Wigle D. Farming and prostate cancer mortality. Am J Epidemiol 1993;137:270-80.

42. Donham KJ, Berg JW, Sawin RS. Epidemiologic relationships of the bovine population and human leukemia in Iowa. Am J Epidemiol 1980;112:80-92.

43. Davis DL, Blair A, Hoel DG. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. Environ Health Perspect 1992; 100:39-44.

LUNGEKREFT BLANT SVEISERE OG ANDRE PRODUKSJONSARBEIDERE VED SAMME BEDRIFT

Tor Erik Danielsen, Sverre Langård , Aage Andersen

Tor Erik Danielsen
Sverre Langård
Telemark Sentralsjukehus
Avdeling for yrkes- og miljømedisin
3710 Skien

Aage Andersen
Kreftregisteret
0310 Oslo

Sammendrag

I denne historiske kohortsstudie, som inkluderer 4571 arbeidere med 1. ansettelse mellom 1940 og 1979, har vi studert forekomsten av lungekreft blant 623 sveisere og 3325 andre produksjonsarbeidere ved samme verft. Det var 65 tilfeler av lungekreft i kohorten mot 46,3 ventet. Blant sveiserne var det hele ni tilfeller (3,6 ventet). Gruppen av produksjonsarbeider hadde 45 tilfeller (33,6 ventet). Ved direkte å sammenligne relativ risikoer mellom sveisere og produksjonsarbeidere fant vi en rate ratio på opptil 3,2. Asbesteksponering og røykevaner kan være confoundere i denne studien.

Danielsen TE, Langård S, Andersen A. **Incidence of lung cancer among welders and other production workers at the same enterprise.** Nor J Epidemol 1994: 4; 79-81

English summary:

The incidence of lung cancer among shipyard workers, was investigated in this historical cohort study. Sixty five cases of lung cancer was found (46.3 expected). There was an excess of lung cancer (nine cases v 3.6 expected) in a subcohort of 623 welders mainly welding on mild steel. In the subcohort of 3325 other production workers the corresponding figures were 45 cases v 33.6 expected. The groups of welders were also compared directly with the shipyard production workers by relative risks. This method demonstrated rate ratios up to 3.2. Exposure to smoking and asbestos were confounding variables in this study.

Innledning

De senere år er det blitt publisert mange artikler som tar for seg sammenhengen mellom eksponering for sveiserøyk og kreftforekomst. De fleste undersøkelsene viser en økt forekomst av lungekreft blant sveisere sammenlignet med aldersjusterte populasjoner[1-4]. Undersøkelsene er basert på historisk eksponering, og det har vært svært vanskelig å skille den direkte effekten fra sveiserøyk og effekten av potensielle confoundere som f.eks. tobakksrøyk og asbest. IARC har imidlertid klassifisert all sveiserøyk som et mulig kreftfremkallende stoff[5]. Det er antydet at overhyppigheten av lungekreft blant sveisere kan tilskrives eksponering for nikkel og krom gjennom arbeid med syrefast materiale. Generelt er arbeidsrelatert overhyppighet av lungekreft blant sveisere anslått til 30-40 %.

I denne undersøkelsen har vi valgt å studere forekomsten av lungekreft blant sveisere ved et norsk verft sammenlignet med andre produksjonsarbeidere ved samme bedrift. Ytterligere resultater er publisert tidligere[3].

Materialet

Skipsverftet ligger på vestlandet. Det ble etablert i 1900, og har vært i kontinuerlig drift frem til i dag. Verftets historie kan deles i flere epoker. Det startet som et vedlikeholdsverksted, utviklet seg til et stort skipsverft og har i de senere år bygget moduler til norsk oljeindustri.

De første sveiserne som arbeidet med elektrisk sveising, ble ansatt rundt 1940. Den vanligste sveisemetoden har vært vanlig "pinnesveis" på svartstål. Nyere sveisemetoder ble introdusert etter 1970. Stål med innhold av nikkel og krom har i hovedsak blitt brukt etter 1976. Selv i 1990 ble kun omlag halvparten av sveising utført på syrefast stål.

Arbeidsforholdene ved verkstedet generelt og for sveiserne spesielt, har endret seg betydelig i den aktuelle perioden. Arbeidsforholdene er kartlagt ved hjelp av skriftlige rapporter og intervjuer med pensjonister. I de første årene etter krigen var arbeidsforholdene dårlige. Svei-

seprosessen produserte masse røyk, og avsug eller friskluftsvifter var sjelden tilgjengelig. Forholdene bedret seg gradvis gjennom 50- og 60-tallet. Rundt 1970 ble arbeidet med å forbedre arbeidsmiljøet i verkstedindustrien intensivert. Personlig og allmenn verneutstyr kom i regelmessig bruk. På grunn av lang latenstid for lungekreft, måler denne studien først og fremst effekten av eksponeringer før 1970.

Asbest ble brukt ved verftet til ut på 70-tallet. Fra begynnelsen av 60-tallet ble en stor del av arbeidet overtatt av eksterne innleide firmaer. Store deler av produksjonsarbeiderne inkludert sveiserne, kan likevel ha blitt eksponert for asbest.

Prevalensen av dagligrøykere har tradisjonelt vært høyere blant industriarbeidere enn befolkingen generelt. En tverrsnittstudie fra 1984 ved verftet viste at det var 10%-20% flere dagligrøykere blant både sveisere og andre produksjonsarbeidere i forhold til norske menn[3]. Tilsvarende tall har vært vist på 60-tallet for industriarbeidere generelt[6].

Bedriftens personellregister ble brukt som kilde til personopplysninger. Alle menn med første ansettelse mellom 1.januar 1940 og før 31.desember 1979 ble registrert. Det var bare 53 personer (1,1 %) som ikke kunne identifiseres. Kohorten besto av 4571 arbeidere hvorav 623 hadde vært ansatt som sveisere og 3325 som produksjonsarbeidere (men aldri sveisere).

Kreftregisteret har registrert alle krefttilfeller i Norge siden 1953. Vi identifiserte alle krefttilfeller i kohorten fram til og med 1990. Ventet verdiene er beregnet fra Kreftregisterets insidens rater for norske menn fra 1953 til 1990.

Vi valgte å bruke 95% konfidensintervaller (95% CI) som ble beregnet under forutsetning av Poisson fordeling. Standardiserte insidens rater (SIR) er ratene mellom observerte og ventede tilfeller x 100.

Resultater

Det var 408 tilfeller av kreft i kohorten mot ventet 361,3 tilfeller. Totalt var det 65 tilfeller av lungekreft (tabell 1). Det ventede antallet var 46,3. Blant sveiserne var det ni tilfeller av lungekreft (3,6 ventet). Blant 3325 produksjonsarbeidere var det 45 tilfeller av lungekreft mot 33,6 ventet. Forekomsten av lungekreft er høyere blant sveiserne enn produksjonsarbeiderne ved sammenligning med eksterne insidens rater.

Analysen ble utvidet til å sammenligne sveiserne og produksjonsarbeiderne direkte ved hjelp av programpakken EGRET for sammenligning av relative riskoer (tabell 2). Sveisere med mindre enn fem års ansettelse i yrket hadde en risk ratio på 1,7 ved direkte sammenligning med tilsvarende produksjonsarbeidere. Gruppen med mer enn fem års ansettelse hadde en tilsvarende rate ratio på 3,0. Dataene ble også analysert ved at risikoen de ti første årene i en gruppe ikke ble regnet med.

Tabell 1: Observert (O) og forventet (F) antall tilfeller av lungekreft blant 4571 skipsverftsarbeidere

Arbeidskategori	Nr.	O	F	SIR	95%CI
Sveisere	623	9	3.6	250	114-475
Produksjonsarbeidere untatt sveisere	3325	45	33.6	134	98-179
Hele kohorten	4571	65	46.3	140	108-179

Tabell 2: 623 sveisere direkte sammenlignet med 3325 andre produksjonsarbeidere i en EGRET analyse av relative risiki. (RR=risk ratio)

	Uten latenstid		Mer enn 10 års latenstid	
	Ansettelse < 5 år	Ansettelse > 5 år	Ansettelse < 5 år	Ansettelse > 5 år
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Sveisere	1.7 (0.5-5.5)	3.0 (1.3-6.9)	1.8 (0.5-5.7)	3.2 (1.3-8.1)

Sveisere med mindre enn fem års ansettelse hadde risk ratio på 1,8, mens de med mer enn fem års ansettelse kom opp i 3,2.

Diskusjon

Det var betydelig flere tilfeller av lungekreft i kohorten i forhold til ventet (SIR 140). Sveiserne hadde likevel en høyere forekomst (SIR 250), vesentlig høyere enn andre produksjonsarbeiderne (SIR 134). Ved direkte sammenligning av sveisere og produksjonsarbeidere fant vi en risk ratio på opptil 3,2. Asbeteksponering på verftet kan forklare en del av den totale økningen av lungekreft[7-8]. Det var sannsynligvis også betydelig flere dagligrøykere blant verftsarbeiderne i forhold til gjennomsnittet blant norske menn. Forskjeller i asbeteksponering eller røykevaner, kan imidlertid vanskelig forklare forskjellen i den observerte forekomsten av lungekreft mellom sveisere og andre produksjonsarbeidere. Dette er arbeidstakere som er rekruttert fra samme område. De har hatt ansvaret for forskjellige prosesser i en felles produksjon. Sveiserøyk kan være en viktig faktor for å forklare forskjellene, men uspesifikke eksponeringer som er assosiert med sveiseyrket kan også spille en betydelig rolle. Studien måler først og fremst effekten av ek sponeringer før 1970. Standarden på arbeidsmiljøet for sveisere forventes å være langt bedre i dag.

Det er forøvrig relativt få tilfeller av lungekreft blant sveiserne. Det betyr at punktestimatene er sårbare og konfidensintervallene er brede. Konklusjonene må reflektere dette.

Konklusjon

Denne studien indikerer at langvarig eksponerte sveisere (>5 år) som hovedsaklig har arbeidet med svartstål, kan ha en økt forekomst av lungekreft i forhold til gjennomsnittet for norske menn og andre produksjonsarbeidere ved samme verft. Effekten ser ut til å holde seg selv når røykevaner og asbeteksponering er tatt med i beregningen.

Referanser:

1. Simonato L, Fletcher A C, Andersen A et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. Br J Ind Med 1991;48:145-154.

2. Melkild A, Langård S, Andersen A, Stray Tønnessen JN. Incidence of cancer among welders and other workers in a Norwegian Shipyard. Scand J Work Environ Health 1989; 15:387-394.

3. Danielsen TE, Langård S, Andersen A, Knudsen Ø. Incidence of cancer among welders of mild steel and other shipyard workers. Br J Ind Med 1993; 50:1097-1103.

4. Peto J. Cancer morbidity and mortality studies of welders Finnes i: Stern RM, Berlin A, Fletcher AC, Järvisalo J, ed. Proceedings of the international conference on health hazards and biological effects of welding fumes and gases, Copenhagen, 18-21 February, 1985. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986: 423-34.

5. Langård S. Confounding and effect-modifying factors in epidemiological studies in welders. Finnes i: Stern RM, Berlin A, Fletcher AC, Järvisalo J, ed. Proceedings of the international conference on health hazards and biological effects of welding fumes and gases, Copenhagen, 18-21 February, 1985. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986:439-43.

6. International Agency for Research of Cancer. Chromium, Nickel and welding. Lyon: International Agency for Research of Cancer, 1990. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans;vol 49: 463-74.)

7. Zeiner-Henriksen T. Røykevaner i den norske befolkning. Tidsskr Nor Lægeforen 1976; 96:617-20.

8. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. Ann NY Acad Sci 1979;330:473-90.

9. Axelson O. Aspects of confounding in occupational health epidemiology [Letter to the editor]. Scand J Work Environ Health 1978;4:98-102.

Vi takker:
Anders Engeland fra Kreftregisteret for statistikk analyser med EGRET.

PREDIKSJON AV KREFTDØDELIGHET BASERT PÅ RELATIV OVERLEVELSESANALYSE

Anders Engeland, Tor Haldorsen og Steinar Tretli

Anders Engeland
Tor Haldorsen
Steinar Tretli
Kreftregisteret,
Montebello
0310 Oslo

Sammendrag
Informasjon om 2.1 millioner krefttilfeller diagnostisert i de nordiske land i perioden 1958 - 1987, brukes til å beregne antall dødsfall av 20 forskjellige kreftformer i tiden fram til år 2010. Beregningene er basert på relativ overlevelse. Offisielle dødsårsaksopplysninger er ikke brukt.

Ifølge våre beregninger vil antall kreftdødsfall i Norge i perioden 2008 - 2012 være 26% høyere blant menn og 31% høyere blant kvinner enn i 1983 - 1987. Dette viser at Nordisk Ministerråds handlingsplan fra 1989 om å redusere kreftdødeligheten i Norden med 15% innen år 2000, ikke er realistisk.

Engeland A, Haldorsen T, Tretli S. **Prediction of cancer mortality based on relative survival analysis.** Nor J Epidemiol 1994: 4; 82-85.

English summary
Information about 2.1 millions cancer cases diagnosed in the Nordic countries in the period 1958-1987, is used to predict the number of cancer deaths up to the year 2010 for 20 types of cancer for each sex. The predictions are made on the basis of relative survival analysis. Official information on cause of death is not used.

According to the predictions, the number of deaths due to cancer in Norway in 2008-2012 will be 26% higher in males and 31% higher in females than in 1983-1987. These calculations show that the action plan, with the aim of reducing cancer mortality in the Nordic countries with 15% by the year 2000, adopted by the Nordic Council of Ministers in 1989, is unrealistic.

Introduksjon

I mange situasjoner ønskes "spådommer" om framtiden. Det er også tilfelle for kreftforekomst og kreftdødelighet. Slike beregninger har betydning for ressursplanleggingen i helsevesenet.

Nordisk Ministerråd vedtok i 1989 en handlingsplan med sikte på å redusere kreftdødeligheten i Norden med 15% innen år 2000. Som en forlengelse av denne planen, ble de nordiske kreftregistrene bedt om å utføre det nordiske samarbeidsprosjektet Kreftbildet i Norden i år 1990, 2000 og 2010 (KiN). Prosjektet er finansiert av de nordiske kreftforeningene, de nordiske kreftregistrene og Nordisk Ministerråd.

I det første delprosjektet i KiN (1) laget vi prediksjoner (fremskrivninger) av forekomsten av 20 forskjellige kreftformer for hvert kjønn fram til år 2012. Endringer i antall krefttilfeller over tid skyldes endring i risiko så vel som endring i aldessammensetning og størrelse på befolkningen. Beregningen av antall framtidige krefttilfeller deles i en beregning av framtidig befolkning både alders- og størrelsesmessig, og en beregning av hvordan kreftrisikoen utvikler seg med tiden. Antall framtidige tilfeller fås deretter ved å kombinere befolkningsprognosen og risikoprognosen. For kreft er det en treghet i trendene over tid som skyldes langsom utvikling i de faktorer som bestemmer risikoen. Risikoen for de enkelte kreftformer har en karakteristisk aldersprofil: Det er ofte slik at risikokurven over alder for én fødselskohort er proporsjonal med kurvene for andre fødselskohorter. Dette forhold utnyttes ved fremskrivning av risikokurven. Metoden bygger på en alder-periode-kohort modell som tilpasses de observerte tall. Prediksjonene lages ut fra den estimerte aldersprofil og trendene i utviklingen mhp periode og fødselskohort. Beregningene ble laget på grunnlag av observert kreftforekomst og befolkningstall fra perioden 1958-1987. Befolkningsprognosene for tiden fram til år 2012 er laget av de statistiske sentralbyråene i de nordiske land.

I det andre delprosjektet i KiN, som omtales her, lages prediksjoner av dødelighet for de

samme kreftformene. Beregninger av tidligere og framtidig antall kreftdødsfall blir laget uten bruk av opplysninger fra dødsattester, fordi registreringen av dødsårsaker ble vurdert til å være av for dårlig kvalitet for deler av perioden 1958-1987. Antall kreftdødsfall blir beregnet som differansen mellom antall dødsfall blant kreftpasientene og forventet antall dødsfall i pasientgruppen hvis denne hadde hatt samme dødelighet som den vanlige befolkning. Den observerte overdødelighet blir brukt til å lage prediksjoner av overdødeligheten i tiden framover. Sammen med beregnet antall krefttilfeller fra det første delprosjektet (1) og fremskrevne dødsrater (død uansett årsak) for den vanlige befolkningen fra de statistiske sentralbyråene, er dette datagrunnlaget for å beregne antall kreftdødsfall for de nærmeste tiår. Beregningene gir også antall kreftdiagnostiserte som lever på ulike tidspunkter (prevalenstall). I tillegg estimeres også overlevelsesmulighetene for de ulike krefttyper (relativ overlevelse) for hvert av de nordiske land. De fullstendige resultatene fra denne delen av prosjektet blir publisert i en egen rapport (2).

Material og metode

Materialet i dette prosjektet består av:

a) Informasjon om enkeltpasienter

For hver av de ca 2.1 millioner krefttilfeller som ble diagnostisert i Norden i 1958-1987 (365,000 i Norge), har vi opplysninger om pasientens kjønn, fødselsdato, kreftform, diagnosedato, og eventuell dødsdato. Pasientene er fulgt opp mhp død og emigrasjon til slutten av 1990 i Danmark og Island og til slutten av 1991 i Finland, Norge og Sverige.

b) Framtidig antall nye krefttilfeller

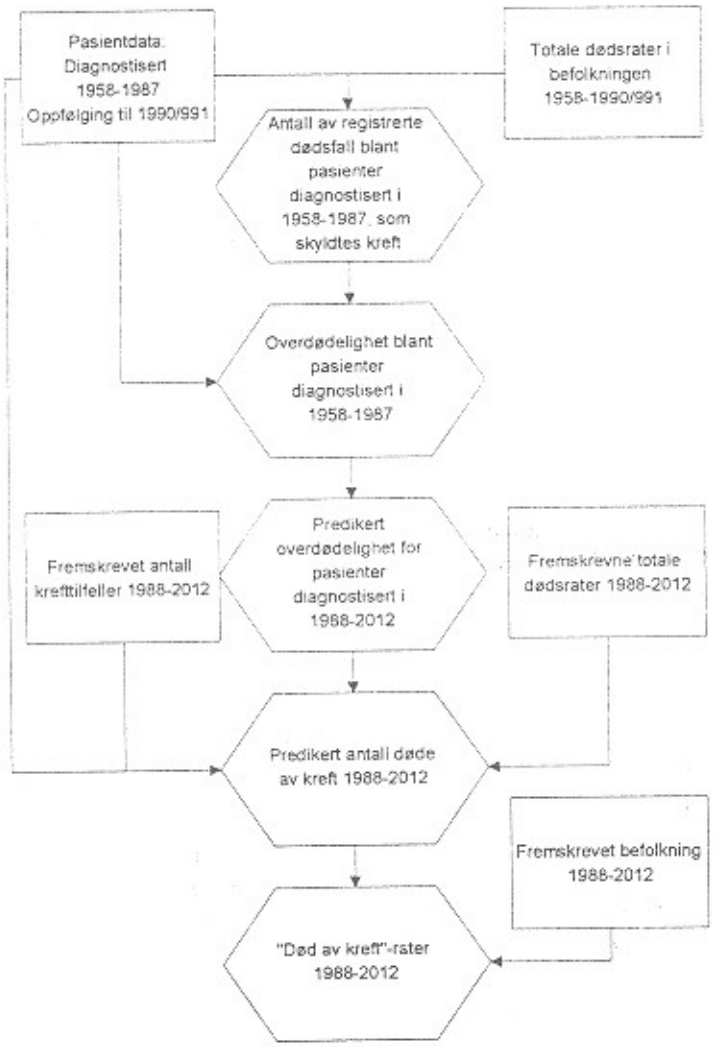
Beregnet antall nye krefttilfeller fram til år 2012 fra det første delprosjektet (1) er benyttet.

c) Befolkningsdata

Fra de statistiske sentralbyråene i de nordiske land, har vi befolkningstall for perioden 1958-1990/1991 og beregnet befolkning for 1991/1992-2012. I tillegg har vi observerte og predikerte dødsrater (alle årsaker) i den vanlige befolkningen for perioden 1958-2012.

En skjematisk beskrivelse av metoden er gitt i figur 1.

Først beregnes overdødeligheten for kreftpasienter diagnostisert i 1958-1987 på følgende måte:



Figur 1: *Skjematisk beskrivelse av metoden*

Hvis $\mu(t)$ er dødsintensiteten (se hazard function i Cox and Oakes (3)) i kalendertid t for den vanlige befolkningen, kan sannsynligheten for at en person, som var i live ved tid t_0, og overlever en periode av lengde y, uttrykkes ved

$$P_y^{bef}(t_0) = \exp(-\int_{t_0}^{t_0+y} \mu(t)dt).$$

Vi antar at dødsintensiteten for kreftpasienter kan uttrykkes ved en additiv intensitetsmodell med overdødelighetsintensitet $v(t,t-t_D)$ (4). Dvs at kreftpasienter har dødsintensitet på formen $\mu(t) + v(t,t-t_D)$. Her er t_D diagnosedato og følgelig er $t-t_D$ tid siden diagnose.
Under denne antagelsen kan sannsynligheten for at en kreftpasient diagnostisert ved tid t_D overlever en periode av lengde y etter diagnose, uttrykkes ved

$$P_y^{pas}(t_D) = \exp(-\int_{t_D}^{t_D+y} [\mu(t) + v(t,t-t_D)]dt).$$

Forholdet mellom sannsynligheten for å overleve en periode av lengde y etter diagnose for denne pasienten og sannsynligheten for å overleve en periode av lengde y for en tilsvarende person mhp alder, kjønn og kohort i den vanlige befolkningen (den relative overlevelsen) kan uttrykkes ved

$$r_y(t_D) = \frac{P_y^{pas}(t_D)}{P_y^{bef}(t_D)} = \exp(-\int_{t_D}^{t_D+y} v(t,t-t_D)dt),$$

dvs at den relative overlevelsen kan uttrykkes ved overdødelighetsintensiteten alene. Den relative overlevelsen oppfattes ofte som andelen av pasientene som ville vært i live etter den aktuelle perioden hvis det ikke var andre dødsårsaker enn kreft, selv om dette ikke gjelder alltid (5).

Perioden etter diagnose er delt opp i intervaller og overdødelighetsintensiteten er antatt konstant over disse. I de to første årene etter diagnose er intervallene halvårlige, og deretter ettårige. Overdødeligheten er avhengig av alder og for de fleste kreftformer gjennomføres beregningene separat for tre brede aldersgrupper.

Overdødelighetsintensiteten estimeres med differansen mellom et estimat for dødsintensiteten for pasientgruppen og dødsintensiteten for en tilsvarende gruppe i den vanlige befolkningen. Overdødelighetsintensiteten for en gruppe pasienter i intervall j etter diagnose blir dermed estimert ved

$$\tilde{v}_j = \frac{d_j}{l_j} - \frac{f_j}{l_j},$$

hvor d_j er det observerte antallet dødsfall i intervall j etter diagnose blant pasientene, f_j er forventet antall dødsfall i en tilsvarende gruppe som pasientene som var i live i begynnelsen av intervallet i den vanlige befolkningen, og l_j er den observerte levetiden i intervallet.

Av de observerte dødsfallene blant kreftpasienter, blir differansen mellom det observerte antall dødsfall i hver pasientgruppe og det forventede antall dødsfall i en tilsvarende gruppe i den vanlige befolkningen, d_j-f_j, betraktet som antall dødsfall som skyldes kreft.

For å beregne framtidig antall kreftdødsfall, lages fremskrivninger (separat for menn og kvinner) av overdødelighetsintensiteten v_j. Denne er, sammen med standard dødelighet, brukt til å predikere kreftdødeligheten for alle framtidige kreftpasienter og for kreftpasienter som fortsatt er i live ved slutten av oppfølgingstiden (1990/1991). For hvert intervall og for hver enkelt kreftpasient, beregnes sannsynligheten for å dø av kreft ved (6)

$$\tilde{P}_{kreft}(t_D) = \frac{\tilde{v}(t,t-t_D)}{\tilde{\mu}(t) + \tilde{v}(t,t-t_D)} \cdot [1 - \exp\{-x \cdot (\tilde{\mu}(t) + \tilde{v}(t,t-t_D))\}],$$

og sannsynligheten for å dø av andre årsaker ved

$$\tilde{P}_{andre}(t_D) = \frac{\tilde{\mu}(t)}{\tilde{\mu}(t) + \tilde{v}(t,t-t_D)} \cdot [1 - \exp\{-x \cdot (\tilde{\mu}(t) + \tilde{v}(t,t-t_D))\}],$$

hvor x er lengden av intervallet.

Endring i relativ overlevelse kan både skyldes tidligdiagnostikk og bedret behandling. Vi gjør ikke noe forsøk på å lage separate fremskrivninger for disse komponentene.

For å beregne hvor mye av den predikerte endringen i antall kreftdødsfall som skyldes end-

ring i risikoen for å dø av kreft og hvor mye som skyldes endringer i befolkningens størrelse og aldersstruktur, har vi gjennomført en dekomponering av endringen. De beregnede "død av kreft" - ratene for 1983-1987 brukes på den predikerte befolkningen i 2008-2012 for å beregne antall framtidige kreftdødsfall under forutsetning av at risikoen for å dø av kreft ikke endrer seg. Forskjellen mellom dette beregnede antallet for 2008-2012 og antallet kreftdødsfall i 1983-1987 betraktes som endring som skyldes forandringer i befolkningens størrelse og aldersstruktur. Resten av den predikerte endringen i antall kreftdødsfall tilskrives endret risiko for å dø av kreft.

Resultater

De fullstendige resultatene blir gitt i hovedpublikasjonen (2), som forventes å foreligge i januar 1995. Her vil vi kun gi noen få resultater for Norge.

På midten av 1980-tallet døde i gjennomsnitt ca 5100 menn og 4200 kvinner av kreft hvert år i Norge. Halvparten av de som døde av kreft var under 73 år. Antall kreftdødsfall forventes å øke ytterligere for de fleste kreftformer fram til år 2010. Totalt forventes en økning på 26% og 31% blant henholdsvis menn og kvinner fra midten av 1980-tallet og fram til år 2010. Ifølge våre beregninger, vil over halvparten av økningen skyldes endring i størrelse og alderssammensetning av befolkningen.

Blant **menn** forventes det en økning i antall dødsfall som skyldes prostatakreft på 49% fra midten av 1980-tallet til år 2010. Det forventes også en stor økning i antall dødsfall som skyldes tykktarms- og endetarmskreft. Magekreft er den kreftformen hvor den største nedgangen i antall dødsfall forventes.

Blant **kvinner** er det beregnet at antall dødsfall som skyldes brystkreft, den desidert hyppigste kreftformen blant kvinner, vil øke med 39% fra midten av 1980-tallet til år 2010. Antall dødsfall som skyldes lungekreft og malignt melanom forventes å bli mer enn doblet. Som for menn forventes en nedgang i antall dødsfall som skyldes magekreft. En nedgang i antall dødsfall som skyldes livmorhalskreft, er også forventet.

Resultatene indikerer at myndighetenes mål om å redusere kreftdødeligheten med 15% innen år 2000 er lite realistisk. Det skal store endringer til for å senke risikoen eller bedre behandlingen slik at målet nås innen år 2010.

Usikkerhet/begrensninger

I alle beregninger av framtidig kreftforekomst og kreftdødelighet kommer det inn subjektive elementer. Både valg av modeller og fremskrivningsmetoder har stor betydning for resultatet. I den metoden vi bruker, er det lagt inn mekanismer som i en viss grad demper store endringer med tiden. Siden denne prognosen går langt framover i tid er spesielt prognosene for de siste årene svært usikre. Større endringer i dag for risikofaktorer som for eksempel røykevaner, kan ha stor betydning for kreftforekomsten i slutten av denne perioden.

Et annet usikkerhetsmoment er prognosene for hvordan befolkningen vil bli i framtiden alders- og størrelsesmessig. Spesielt er prognosene om antall eldre viktig for beregning av antall framtidige krefttilfeller og kreftdødsfall. Prediksjon av antall eldre vil på kortsikt hovedsakelig være bestemt av predikert standard dødelighet.

Referanser

1. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, Magnus K, Schou G, Sigvaldason H, Storm HH, Tulinius H, Vaittinen P. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the five Nordic cancer registries. APMIS 1993; 101, Supplement No 38: 1-124.

2. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, Schou G, Sigvaldason H, Storm HH, Tulinius H, Vaittinen P. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. A collaborative study of the five Nordic cancer registries. APMIS 1995; 103, Supplement No 49: 1-163

3. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall 1994.

4. Andersen PK, Væth M. Simple parametric and nonparametric models for excess and relative mortality. Biometrics 1989; 45: 523-535

5. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. J Chronic Dis 1977; 30, 431-443

6. Chiang CL. Introduction to stochastic processes in biostatistics. Wiley, New York 1968

RELATIV OVERLEVELSE OG FORVENTET OVERLEVELSE

Per-Henrik Zahl

Per-Henrik Zahl
Seksjon for Medisinsk Statistikk
Universitetet i Oslo
Postboks 1122 Blindern
N-0317 Oslo

Sammendrag
Vi diskuterer de to mest vanlige metodene for beregning av overlevelse av kreft, kalt Ederer-I- og Ederer-II-metoden. Første metode er en rate av to overlevelsessannsynligheter, mens andre metoden er en competing risks modell med to dødeligheter. Vi viser at forskjellen består i hvordan forventet overlevelse er definert. I den første modellen beregnes forventet overlevelse som overlevelsessannsynligheten til en matchet gruppe individer med dødelighet lik standard dødeligheten i den norske befolkning. I den andre modellen beregnes forventet overlevelse til enhver tid ved å betinge på observert overlevelse. Sagt med ord kan man si at den andre metoden korrigerer for seleksjon forklart av observerte kovariater.

Ved siden av at det synes å være stor forvirring om bruken av begrepet forventet overlevelse i epidemiologi, er det interessant å prøve å forstå hva som er forskjellen mellom disse to modellene. Ederer-I-metoden underestimerer den individuelle risiko for å dø av kreft når man har seleksjon forklart av observerte kovariater. I neste artikkel skal vi se at hvis man har seleksjon forårsaket av uobserverte kovariater, så vil Ederer-II-metoden underestimere den individuelle risiko for å dø av kreft.

Zahl PH. **Relative survival rate and expected survival.** Nor J Epidemiol 1994: 4; 86-89.

English summary
We discuss the Ederer-I- and Ederer-II-methods for evaluating survival of cancer. First method is the ratio of two survival probabilities, while the second method is a competing risks model with two forces of deaths. The two methods are based on two distinct methods for evaluating expected survival. In the first method expected survival is the survival curve for a matched group of individuals from the standard population. In the second method we evaluate the expected hazard as a weighted arithmetic sum. The interpretation of what we do is that we correct for selection due to observed covariates

There is quite a lot confusion in epidemiology about the concept expected survival, and we try to explain why it always has to be so. Furthermore, it is interesting trying to understand what is the difference between the two main methods. We show that the Ederer-I-method underestimate the risk of dying of cancer when there is selection due to observed covariates. In the next article, we show that the Ederer-II-method may still underestimate the individual risk of dying of cancer, when there is selection due to unobserved covariates.

I kreftepidemiologi benyttes ofte begrepet forventet overlevelse i forbindelse med relative overlevelsesrater. Tradisjonelt beregnes overlevelse av kreft ved å dividere observert overlevelse med forventet overlevelse. Det er stort sett enighet om hvordan observert overlevelse er definert og skal estimeres. Derimot er det stor forvirring om hva som skal forståes med forventet overlevelse. Verheul et al. [1] foreslår f.eks. i Lancet en definisjon av forventet overlevelse som har vært brukt rutinemessig i kreftepidemiologi siden 50-tallet uten at dette kommer frem i artikkelen. Mange forestiller seg at forventet overlevelse er en entydig reell størrelse som kan estimeres. Det er imidlertid velkjent i statistikken at når man observerer minimum av to levetider, så kan man ikke trekke etterprøvbare statistiske konklusjoner om den lengste levetiden [2]. Forventet overlevelse er en slik ikke-identifiserbar størrelse. Det er således en misforståelse å tro at forventet overlevelse er en observerbar sannsynlighet som man kan estimere. Alle beregninger av forventet overlevelse er teoretiske modellberegninger, gjort under en rekke forutsetninger, som alltid bør presiseres.

Hensikten med denne artikkel er å presentere de to mest vanlige definisjonene av forventet overlevelse. Disse to definisjonene

har begge enkle fortolkninger og er basert på veldefinerte statistiske modeller, i motsetning til hva som er foreslått siden [3]. Forskjellen mellom disse to størrelsene er også en viktig motivasjon for å forstå korrelerte frailtymodeller (se neste artikkel).

La $S(t)$ være overlevelsessannsynligheten til en gruppe bestående av k homogene strata, hver på n_j individer, j=1,...,k. Overlevelsessannsynligheten kan nå skrives som

$$S(t) = \sum_{j=1}^{k} \frac{n_j}{n} S_j(t), \qquad (1)$$

som er en veiet sum av alle gruppenes overlevelsessannsynligheter. La så $E_j(t)$ være overlevelsessannsynligheten beregnet ut fra standard dødelighetstabeller for gruppe j. Analogt til (1) kan man definere

$$E_I(t) = \sum_{j=1}^{n_j} \frac{n_j}{n} E_j(t),$$

hvor $E_I(t)$ er vår første definisjon av forventet overlevelse. Vår første definisjon av relativ overlevelsesrate blir [4]:

$$R_I(t) = \frac{S(t)}{E_I(t)}.$$

Denne definisjonen av relativ overlevelsesrate kalles ofte **Ederer-I-metoden** i litteraturen, og har en enkel fortolkning som raten mellom to uavhengige overlevelsessannsynligheter.

Ederer et al.[5] foreslo også en alternativ metode for å beregne relativ overlevelsesrate, kjent som Ederer-II-metoden, hvis estimator ofte kalles excess hazard modellen. Ideen er at forventet overlevelse til den som har overlevd til tid t, skal beregnes ut fra de som har overlevd til tid t. Statistisk bygger denne definisjonen på en competing risks modell med to dødsintensiteter (hazardfunksjoner eller bare kalt dødeligheter). La total dødsintensitet $\lambda_j(t)$ være gitt ved

$$\lambda_j(t) = -\frac{S_j'(t)}{S_j(t)} = e_j(t) + c_j(t) \qquad (2)$$

hvor $c_j(t)$ er intensiteten for å dø av kreft, og $e_j(t)$ er dødsintensiteten for andre årsaker for et individ i stratum j.

Intensiteter er en matematisk størrelse, som svarer til insidensrate, men som er definert som en kontinuerlig funksjon. Intensiteter kalles ofte for øyeblikkssannsynligheter fordi $\lambda(t)dt$ er sannsynligheten for å dø i et lite intervall $[t,t+dt)$.

Ved å derivere (1), og dividere med $S(t)$, og sette inn (2) for $\lambda_j(t)$ får vi

$$\lambda(t) = \sum_{j=1}^{k} \frac{n_j}{n} \frac{S_j(t)}{S(t)} e(t) + \sum_{j=1}^{k} \frac{n_j}{n} \frac{S_j(t)}{S(t)} c_j(t) = e_{II}(t) + c_{II}(t).$$

Den andre definisjonene av relativ overlevelsesrate er

$$R_{II}(t) = \frac{\exp(-\int_0^t \lambda(s)ds)}{\exp(-\int_0^t e_{II}(s)ds)} = \frac{S(t)}{E_{II}(t)},$$

hvor $E_{II}(t)$ er den andre definisjonen av forventet overlevelse. Hva er så forskjellen? Hvis det er slik at individer med høy $e_j(t)$ også har høy $c_j(t)$, så vil

$$E_I(t) < E_{II}(t), \quad eller \quad e_{II}(t) < e_I(t), \qquad (3)$$

hvor

$$e_I(t) = -\frac{E_I'(t)}{E_I(t)} = \sum_{j=1}^{k} \frac{n_j}{n} \frac{E_j(t)}{E_I(t)} e_j(t).$$

Hvis vi så lar $c_I(t) = \lambda(t) - e_I(t)$, så medfører (3) at [6]

$$c_I(t) < c_{II}(t), \quad eller \quad R_{II}(t) < R_I(t).$$

Sagt med ord, det er en seleksjon av de med lavest standard dødelighet hvis dødeligheten av kreft er størst blant de eldre. Ved å bruke Ederer-II-modellen korrigerer man for denne seleksjonen. Merk at man bare kan korrigere for seleksjon forårsaket av kjente kovariater. Selvfølgelig har man i tillegg en seleksjon forårsaket av uobservert heterogenitet. Slik seleksjon kan studeres med frailtymodeller (se neste artikkel).

Den vesentlige forskjellen mellom modellene består i hvordan $c_I(t)$ og $c_{II}(t)$ skal fortolkes. Etter min mening har $c_I(t)$ ingen enkel fortolkning (men det har $R_I(t)$!). Derimot har $c_{II}(t)$ en fortolkning som et gjennomsnitt av alle individenes overdødelighet. Når alle individene er helbredet for sin sykdom (og hvis man kan erstatte $e_j(t)$ med standard dødeligheten og individer innenfor hvert starta er homogene), så vil $c_{II}(t) = 0$.

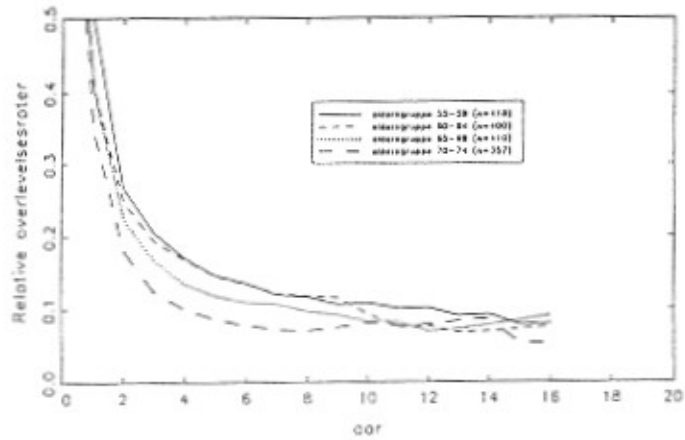
La videre

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(s)ds, \quad og \quad A(t) = \int_0^t e_y(s)ds.$$

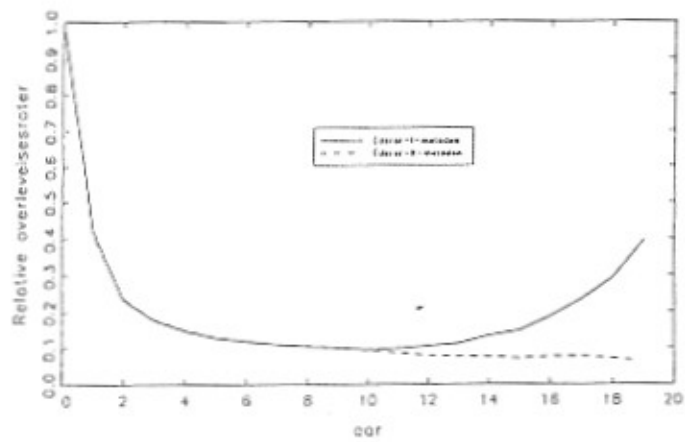
$S(t) = \exp(-\Lambda(t))$ estimeres vanligvis med en Kaplan-Meier-estimator, og $\Lambda(t)$ estimeres med en Nelson-Aalen-estimator. Videre, $A(t)$ estimeres som integrert gjennomsnittlig standard dødelighet til de som er i live til enhver tid [7], selv om individene har forskjellig $c_y(t)$. Differansen mellom disse to estimatene kalles integrert excess intensitet, og er et naturlig mål på overdødelighet. Merk også at $R_{II}(t)$ er en sannsynlighetsmodell, mens excess intensitets-modellen er en stokastisk modell. Det kan vises at estimert excess intensitet konvergerer svakt mot $R_{II}(t)$, passelig normert og transformert [7].

Eksempel: Cancer Ovarii

I Figur 1 presenterer vi aldersstratifiserte $R_I(t)$ for kvinner med kreft i eggstokkene og fjernmetastaser (aldersgrupper 55-59, 60-64, 65-69 og 70-74 år, tilsammen 1585 kvinner). Vi ser at relativ overlevelse synker med stigende alder ved diagnose. Dvs. dødeligheten av ovariekreft øker med stigende alder. I Figur 2 sammenlikner vi $R_I(t)$ med $R_{II}(t)$ for alle 1585 kvinnene og ser at når dødelighet av både kreft og andre årsaker stiger med alder, så vil $R_{II}(t) < R_I(t)$. Hvis dødeligheten av kreft synker med alder ved diagnose, så vil vi ha det omvendte forhold. Dette fenomenet har vært kjent lenge, og er f.eks. studert i [6]. Hensikten med denne artikkel er å gjøre oppmerksom på at forventet overlevelse, ikke er noe entydig begrep, men et teoretisk begrep, som vil variere med hvilken modell som studeres.



Figur 1. Aldersstratifiserte relative overlevelsesrater for Cancer Ovarii (Ederer-I-metoden).



Figur 2. Relative overlevelsesrater for Cancer Ovarii: Ederer-I- versus Ederer-II-metoden.

Videre, det er ingen grunn til å utelukke avhengighet mellom dødsårsaker som ikke kan beskrives med kovariater. F.eks. er det rimelig å anta at indivdier med dårlig immunforsvar har høy dødelighet av alle sykdommer. På samme måte som $c_I(t)$ underestimerer $c_{II}(t)$, skal vi i neste artikkel studere hvordan $c_{II}(t)$ underestimerer den individuelle risiko for å dø av kreft hvis man har uobservert korrelerte intensiteter.

Referanser

1. Verheul HA, Dekker E, Bossuyt P, Moulijn AC and Dunning AJ. Background mortal-

ity in clinical survival studies. The Lancet 1993; 341: 872-875.

2. Tsiatis AA. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. Proc Nat Acad Sci USA 1975;72:20-22.

3. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. Biometrics 1982;38:933-942.

4. Ederer F, Axtell LM and Cutler S. The relative survival rate: A statistical methodology. Natl Cancer Inst Monogr 1961;6:101-121.

5. Ederer F and Heise H. The effect of eliminating deaths from cancer on general population survival rate. Methodological note no 11, End results evaluation section. Natl Cancer Inst 1959.

6. Hakulinen T. On long term relative survival rates. J Chronic Dis 1977;30:431-443.

7. Zahl PH. Relative overlevelsesrater for heterogene og sensurerte levetider. Hovedfagsoppgave i matematisk statistikk. Universitetet i Oslo, Matematisk Inst, Avd C 1990.

CORRELATED FRAILTY MODELS -
MODELLING OF UNOBSERVED CORRELATED RISKS OF DEATHS

Per-Henrik Zahl

Per-Henrik Zahl
Seksjon for Medisinsk
Statistikk
Universitetet i Oslo
Postboks 1122 Blindern
N-0317 Oslo

Sammendrag
Vi studerer korrelerte frailty-modeller som et alternativ til competing risks modeller når dødsintensitetene er korrelerte. Som eksempel bruker vi excess intensitetsmodellen, og viser at hvis man fjerner risikoen for å dø av kreft i en populasjon, så vil dødeligheten av andre årsaker vokse. Dette forklarer vi med seleksjon: Hvis individer med høy dødelighet av kreft også har høy dødelighet av andre årsaker, så vil man få en seleksjon av individer med lav dødelighet av begge årsaker. Selv om man ikke observerer denne heterogenitet, kan man likevel modellere dette fenomenet med en korrelert frailtymodell. Vi viser at bias for excess intensitetsmodellen er eksponentiell, og foreslår at korrelasjonskoeffisienten har en genetisk fortolkning.

Zahl PH. **Correlated frailty models- Modelling of unobserved correlated risks of deaths.** Nor J Epidemiol 1994: 4; 90-94.

English Summary
We discuss correlated frailty models as alternative to a competing risks model with two risks of deaths. We study the excess intensity model, and show that removing the risk of dying of cancer may cause an increase in the risk of dying of other causes. This phenomenon may be explained by selection due to unobserved heterogeneity: If individuals with high risk of dying of cancer also have increased risk of dying of other causes, then we will have a selection of the most robust individuals in a population. Even though when do not observe the heterogeneity, we may still model this phenomenon by a correlated frailty model. We show that the excess intensity model is exponentially biased if we have unobserved correlated risks of deaths, and suggest that the correlation coefficient has an important genetic interpretation.

Sometimes in cancer epidemiology we observe that excess intensities become negative. Some authors think this is a statistical artefact [1], but we suggest that the phenomenon may be caused by bias of the excess intensity model. Furthermore, it is also observed significantly distinct long term excess mortalities for men and women with colon cancer, which can not be easily explained [2]. Here we show that both phenomena may be explained by selection of the most robust individuals, and the selection is due to unobserved heterogeneity in contrast to the selection we discuss in [3]. Generally, correlated frailty models have one particularly interesting interpretation: Removing one risk of death will increase the risk of dying of other causes. This problem have been extensively discussed since the first vaccination of smallpox was introduced up today [4].

We assume that individuals have distinct risks of dying of cancer, as described by a frailty model. At the same time we also assume that individuals have distinct risks of dying of other causes. By the term "distinct risks" we here mean that the intensity we observe is an average value, but we do not have information about covariates, or knowledge at all, to split this group into homogeneous groups. We also assume that individuals with high risk of dying of cancer also will have an increased risk of dying of other causes, i.e. we have the same kind of data as in [3], but we do not have homogeneous groups. Instead we try to model the (unobserved) heterogeneity, and the dependence by using a multivariate frailty model.

Note that the intensity is an average value when we have a mixed group of individuals with distinct risks, and ignoring this fact may cause wrong conclusions when interpreting statistical results. E.g. when we say that the incidence of lung cancer is about 40/100000/year, we know that the incidence depends strongly on whether people smoke or not. In this case we

usually do not conclude that all individuals have equal risk of having lung cancer. Frailty models are one method for modelling the unobserved heterogeneity.

Let **Z** be a stochastic variable, from here denoted a frailty variable. Let an individual with frailty **Z** have intensity

$$\lambda(t,Z) = Z\lambda(t),$$

where we assume that all individuals have intensities that are proportional to $\lambda(t)$. Let **Z** be an inverse Gaussian variable with parameters (Ψ,θ). Because of overparametrization in the model, we assume that $\mathbf{E[Z]} = [\Psi/\theta]^{1/2} = \mathbf{1}$, so the distribution of **Z** has only one parameter. We then also have $\mathbf{Var[Z]} = \sigma^2 = 1/(2\theta)$. By using the Laplace transform [5] we can compute the intensity of a heterogeneous group of individuals as

$$\lambda_p(t) = \frac{\lambda(t)}{\left[1+2\sigma^2\Lambda(t)\right]^{1/2}}, \tag{1}$$

where $\lambda(t)$ is the integral over $\lambda(x)$ from 0 to t. The intensity in (1) is denoted the population intensity. Note that when σ is positive, then $\lambda_p(t) < \lambda(t)$, i.e. the individual risk is increasing steeper than the population intensity. This phenemenon is also important in Cox regression: If a continuous variable is split into a dummy variable, then we will underestimate the individual hazard ratio.

A Shared Frailty Model

Let an individual have common frailty **Z** for both dying of cancer and of other causes. The individual intensity is then given by

$$\lambda(t,Z) = Z\left[e(t)+c(t)\right],$$

where $c(t)$ is the *individual cancer intensity*, and $e(t)$ is the intensity for dying of other causes, or the basic mortality rate. The population intensity can then be evaluated analogous to (1), and after some manipulations we have

$$\lambda_p(t) = e_p(t) + c_p(t) - \left(\left[e_p(t) - \frac{e(t)}{A(t)}\right] + \left[c_p(t) - \frac{c(t)}{A(t)}\right]\right), \tag{2}$$

where

$$e_p(t) = \frac{e(t)}{[1+2\sigma^2 E(t)]^{1/2}}, \quad c_p(t) = \frac{c(t)}{[1+2\sigma^2 C(t)]^{1/2}},$$

and

$$E(t) = \int_0^t e(s)ds, \quad C(t) = \int_0^t c(s)ds,$$
$$A(t) = (1+2\sigma^2[E(t)+C(t)])^{1/2}. \tag{3}$$

Note that last term in equation (2) is the bias of the excess intensity model, and this is also a measure of the increase in the risk of dying other causes after removing the risk of dying of cancer. This term will always be non-negative. The shared frailty model will be denoted by SF, and $c_p(t)$ will be denoted the population cancer intensity, and this is what we intend to estimate by the excess intensity model.

A Correlated Frailty Model

An important objection to the shared frailty model, is that one individual may have distinct frailty for the two intensities $c(t)$ and $e(t)$, i.e. an individual with 20 percent increased risk of dying of cancer (compared to the average), may only have 5 percent increased risk of dying of other causes. Aalen [6] notes that positive correlated frailty models can be derived by adding gamma or inverse Gaussian variables. Also negative correlated frailty models may be derived according to Aalen [6].

Another important objection to the shared frailty model (and also to correlated frailty models with equal variances for the two frailties) is that the two intensities may have distinct variances. Both the intensities $e(t)$ and $c(t)$ have been studied in separate frailty studies [7,8], and the variances of the two frailty variables have been estimated rather distinct. Let now the individual intensity be

$$\lambda(t,Z_1,Z_2) = Z_1 e(t) + Z_2 c(t),$$

where Z_i, **i=1,2**, are two mixed inverse Gaussian variables (see the Appendix for the definition), with variances σ_1^2 and σ_2^2, respectively. Furthermore, the correlation coefficient between the two frailty variables is denoted by ρ. The population intensity can be derived by using Laplace transforms, and after some manipulations we have

$$\lambda_b(t) = e_b(t) + c_b(t) - \frac{\rho}{\sigma_1\sigma_2}\left(\sigma_1^2\left[e_b(t) - \frac{e(t)}{K(t)}\right] + \sigma_2^2\left[c_b(t) - \frac{c(t)}{K(t)}\right]\right), \tag{4}$$

where

$$e_b(t) = \frac{e'}{[1+2\sigma_1^2 E(t)]^{1/2}},$$

$$c_b(t) = \frac{c(t)}{[1+2\sigma_2^2 C(t)]^{1/2}},$$

$$K(t) = [1+2\sigma_1^2 E(t) + 2\sigma_2^2 C(t)]^{1/2},$$

and where ***E(t)*** og ***C(t)*** are defined as in equation (3). Once again, last term in formula (4) is the bias of the excess intensity model, when the two frailty variables are correlated. Also note that equation (4) is equal to equation (2), when $\sigma_1 = \sigma_2$ and $\rho = 1$. It also follows from the transformations in the Appendix that $0 \leq \rho \leq \min(\sigma_1/\sigma_2, \sigma_2/\sigma_1)$. When $\sigma_1 = \sigma_2$ this model will be denoted by **CF1**, otherwise this model is denoted by **CF2**.

An Example: Malignant Melanoma

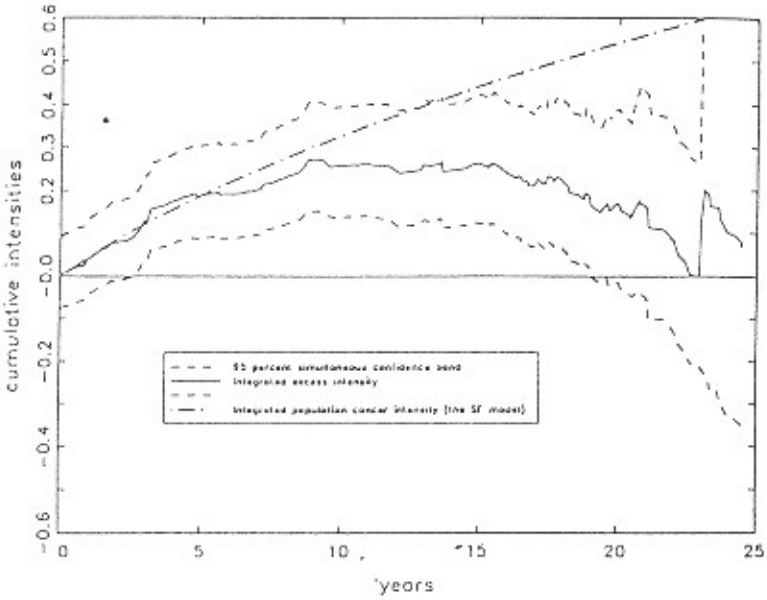
We analyse one small dataset of 216 females with localized or regional malignant melanoma, and between the ages of 56 and 69 years at diagnosis. All patients are diagnosed during the period 1965 to 1974. In Figur 1, we observe that the integrated excess intensity is continuously increasing to about 15 years after diagnosis, where it starts dropping, i.e. the excess intensity becomes negative. A one-sample log-rank test over the interval 15 to 25 years is evaluated to -2.21. This test compares the observed mortality with the population mortality. If excluding those with regional cancer (n=43), then the log-rank test takes the value 3.11. In Figur 1, a 95 percent confidence band [2] for the estimated integrated excess intensity is also given.

Table 1. Estimated parameters for the female malignant melanoma dataset.

Estimated parameters in the SF, CF1 and CF2 models for 216 females with localized or regional malignant melanoma, between the age of 56 and 69 years at diagnosis, and registered during the period 1965 to 1974. Standard errors are denoted by se.

model	σ	σ_1	σ_2	ρ	$\ln(\beta)$	$-\ln(L)$
SF	1.68				-3.03	465.07
(se)	(0.33)				(0.26)	
CF1	1.71			0.95	-3.03	465.07
(se)	(0.93)			(1.34)	(0.30)	
CF2		1.55	2.37	0.65	-2.89	464.86
(se)		(0.38)	(1.19)	(*)	(0.37)	

Here (*) indicates that the value is estimated at the boundary of the parameter space. The value is then fixed, and the other parameters are then re-estimated.



Figur 1: Integrated excess intensity with a 95 percent confidence band (computed by formula (13) in Zahl [2]) for 216 females with malignant melanoma, compared with the integrated population cancer intensity.

In Table 1, we present the estimated parameters for the SF, CF1 and CF2 models. In the shared frailty model we estimate σ to 1.68, and significantly distinct from zero. The individual cancer intensity is 0.048 and constant.

The parametric shape of this function is essential for the estimate of the variance. We have tried different parametric representations (e.g. Weibull and linear intensities), but all were estimated as constants. Furthermore, in order to get good fitting, the individual cancer intensity has to be positive at least 20 years. The estimates of the st.error of the CF1 model are also given in Table 1. The estimate of the σ is not significantly distinct from zero any more, and the correlation coefficient is estimated to 0.95 (with a huge stan-

dard error). In the CF2 model, σ_1 and σ_2 are estimated to 1.55 and 2.37, respectively, both significantly distinct from zero. In all three models the individual cancer intensities are estimated very similar, and also note that if tested by likelihood ratio tests, the correlated frailty models are not significantly better models. But they have different interpretations, and estimates are more in agreement with the literature [7,8].

The main technical problem with these models are that we quite often estimate parameters at the boundary of the parameter space. This may be partly solved by studying other correlated frailty models based on alternative mixed distributions [6,9], or by a semi-parametric approach to the problem. When we estimate parameters at the boundary of the parameter space, as in the CF2 model here, then we fix $\rho = \sigma_1/\sigma_2$, and re-estimate the parameters. The standard errors of the estimates may be reduced by several mathematical techniques, or by simply studying larger datasets [9].

In Figur 1, we also present the integrated population cancer intensity for the shared frailty model. The corresponding functions for the CF1 and CF2 models are essentially equal. We observe how these functions diverges from the integrated excess intensity after about 15 years. Furthermore, the intrepretations of these functions are different. In the excess intensity model individuals are "over-cured", while they are never cured in the shared and correlated frailty models.

Discussion

Usually selection as a cause of systematic errors is regarded only to be a problem when collecting data. Here we study how selection during the registration period may disturb our statistical results. This problem is not very well known in epidemiolgy, and also not much discussed in survival analysis. E.g. this problem is usually not discussed at all when doing Cox regression. I think the reason why is simply that introducing dependence demands more sophisticated mathematical models. There is no statistical model that is true, and it is always useful to try alternative models.

Even though such models are quite speculative, they give us deeper insight into what we estimate by intensities, and by the competing risks model especially. It is also essential to question what we estimate by long term excess intensities. Probably, we should always compare long term excess intensities with cause specific intensities. Personal experience is that the difference between the excess hazard rate and the cause specific hazard (which may be rather large after 15 years survival, but never published in the literature!) usually may be explained by these simple models.

The correlation coefficient is of special interest. When this is positive, the risk of dying of cancer is correlated to the risk of dying of other causes. This assumption is quite plausible if we believe that the immune system is important for both survival of cancer and for survival of other causes. Furthermore, when we model the individual cancer intensity as a constant or an increasing function, this could be interpreted as individuals have a genetic defect, that makes them never cured of the diseases.

These models applied on repeated data, e.g. births and stillbirths, or depressions and mania among manic-depressive patients, would give much more reliable results. I think that applying these models on huge datasets, as register data of repeated events, is of special interest. Then we can really verify the models. Similar models can also be derived for gamma variables [9,10], or for competing risks models with more than two intensities [9]. A correlated frailty model for bivariate lifetimes (twin studies) based on gamma variables have been used by Yashin et al.[11].

Because individuals only die once, and especially when both ***e(t)*** og ***c(t)*** are two increasing functions, the parameters in the model have to be estimated in two steps: First we estimate the parameters of the basic mortality rate in the Norwegian population, before we estimate the other parameters by inserting the parameters from the first step into the likelihood functions for equations (2) and (4). The standard deviation of the frailty variable

for the basic mortality rate may be estimated twice, which give us a simple check of the model.

Appendix

The two frailty variables Z_1 and Z_2 are defined by a set of three independent non-negative inverse Gaussian variables Y_1, Y_2, Y_3 with parameters (Ψ_1,θ), (Ψ_2,θ) and (Ψ_3,θ), respectively. Then let $Z_1 = Y_1 + Y_3$ and $Z_2 = \alpha(Y_1 + Y_2)$, where α is a new scaling parameter. Because of the overparametrization, we assume that

$$E[Z_1] = \frac{\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_3}}{\sqrt{\theta}}, \quad E[Z_2] = \alpha\frac{\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_2}}{\sqrt{\theta}},$$

so that the variances are

$$Var[Z_1] = \frac{1}{2}\frac{\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_3}}{\theta^{3/2}} = \sigma_1^2,$$

$$Var[Z_2] = \frac{\alpha^2}{2}\frac{\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_2}}{\theta^{3/2}} = \sigma_2^2$$

Furthermore, Z_1 and Z_2 are correlated since they contain the common part Y_1. The correlation coefficient ρ is

$$\rho = \frac{\alpha Var[Y_1]}{\sqrt{Var[Z_1]Var[Z_2]}} = \frac{\sqrt{\Psi_1}}{\sqrt{(\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_3})(\sqrt{\Psi_1}+\sqrt{\Psi_2})}}.$$

When optimizing the likelihood function, it is convenient to use the following transformations, which make the estimation of confidence intervals more simple: Let

$$\theta = \frac{1}{2\sigma_1^2}, \quad \alpha = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2},$$

$$\sqrt{\Psi_1} = \frac{\rho}{\sqrt{2\sigma_2}}, \quad \sqrt{\Psi_2} = \frac{\sigma_1}{\sqrt{2\sigma_2^2}} - \frac{\rho}{\sqrt{2\sigma_2}},$$

$$\sqrt{\Psi_3} = \frac{1}{\sqrt{2\sigma_1}} - \frac{\rho}{\sqrt{2\sigma_2}}.$$

Because Ψ_1, Ψ_2, Ψ_3 and θ are all non-negative, it follows that $0 \le \rho \le \min(\sigma_1/\sigma_2, \sigma_2/\sigma_1)$.

References

1. Estève J, Benhamou E, Croasdale M and Raymond E. Relative survival and the estimation of net survival: Elements for further discussion. Stat Med 1990;9:529-538.

2. Zahl PH. A proportional regression model for 20 years survival of colon cancer in Norway. To appear in Stat Med 1994.

3. Zahl PH. Relative overlevelse og forventet overlevelse. Norsk Epidemiologi 1994: 2: 86-89

4. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT and Breslow NE. The analysis of failuretimes in the presence of competing risks. Biometrics 1978;35:541-554.

5. Hougaard P. Life table methods for heterogeneous populations. Distributions describing the heterogeneity. Biometrika 1984; 71:75-83.

6. Aalen OO. Mixing distributions on a Markov chain. Scand J Statist 1987;14:281-289.

7. Manton KG, Stallard E and Vaupel JW. Methods for comparing the mortality experience of heterogeneous populations. Demography 1981;18:389-410.

8. Aalen OO. Heterogeneity in survival analysis. Stat Med 1988;7:1121-1137.

9. Zahl PH. Modelling dependence for a competing risks model by multivariate frailty variables. Tech Research Report No.phz93-3, Section of medical statistics, University of Oslo 1993.

10. Zahl PH. A correlated frailty model for the excess intensity model. Stat Research Report No.phz94-2, Section of medical statistics, University of Oslo 1994.

11. Yashin A, Vaupel JW and Iachine I. Correlated individual frailty: An advantageous approach to survival analysis of bivariate data. To appear in Mathématical Population Studies 1994.

Den Norske Kreftforening

Den Norske Kreftforening er et samlende organ for frivillig kreftarbeid i Norge. Kreftforskning, omsorg, kreftforebyggelse og opplysning er foreningens hovedformål.

All aktivitet er utelukkende basert på frivillige bidrag. Takket være private givere og frivillig innsats spiller Den Norske Kreftforening en sentral rolle innen kreftforskning, kreftforebyggelse og i omsorgen for kreftpasienter og deres pårørende.

I 1993 bevilget foreningen ca 88 millioner kroner til kreftforskning, vel 26 millioner til informasjon og forebyggelse og nærmere 43 millioner kroner til omsorgsarbeid.

Tilskuddet til de ulike pasientorganisasjoner som er tilknyttet Den Norske Kreftforening var på ca 9 millioner kroner. I tillegg er det tidligere blitt innvilget vel 32 millioner kroner til spesielle tiltak.

Pengegaver til Den Norske Kreftforening kan sendes over postgiro 0801 5000997 eller bankgiro 5005.05.11011.

Alle gaver over kr 200,- som gis til kreftforskning kan føres som fradrag i selvangivelsen. For beløp over kr 10.000,- gjelder spesielle regler. For minnegaver gjelder egne kontonummer: postgiro 0809 5004122 eller bankgiro 5005.05.05151.

Opplysningsmateriell
Den Norske Kreftforening har utarbeidet en rekke brosjyrer om kreft. Alle brosjyrene er gratis og fås ved henvendelse til foreningen, tlf 22 46 10 10.

Den Norske Kreftforening utgir også opplysningsbladet *Sammen mot kreft*. Nr 1 og nr 3 sendes til alle landets husstander, mens nr 2 og nr 4 sendes Den Norske Kreftforenings medlemmer og faste givere.

SCIENTIFIC COMMUNICATION

Elisabeth Heseltine

Communication in Science, Lajarthe, 24290 St Léon-sur-Vézère, France

Communication is what holds human societies together. What's so different about communicating science? What I hope to show is that it isn't different, that one doesn't require a special language, and that communicating ideas has many advantages, other than increasing the number of papers in a curriculum vitae.

I shall start with a somewhat metaphysical conundrum: If a tree falls in a forest far from anywhere and anyone - an appropriate metaphor for Norway - does it make a noise? If there is no ear to receive the sound waves it makes in crashing to the ground, can a noise be said to have been produced? It is the same with science. A researcher may be making a great deal of noise in his or her head; but unless the information is put onto the scientific sound waves - appearing in journals, and presented at conferences, it will not enter into the mainstream of scientific thought.

On a less metaphysical plane, scientists must publish - in order to receive grants and promotion. Scientists must write, and they must also read. But we are living in a world of quantity: it has been estimated that there are about 100 000 scientific journals; 20 000 - 25 000 of those are biomedical journals, and more than 15 000 are 'serious' journals, containing data and references and undergoing peer review. Just keeping up with one's own field involves reading meters of paper every week. Some prestigious journals receive hundreds of papers from aspiring authors each week, and curricula vita are judged by their thickness. In the face of this emphasis on quantity, attention must be paid to the quality of scientific communication.

Different forms of scientific communication:

Scientific communication covers a wide range and includes:

scientific articles in specialized journals, which communicate ideas to one's scientific peers;

peer review, in which scientists in the same field help each other to communicate;

scientific articles in general journals, which help to broaden the knowledge of other scientists;

review articles, which not only broaden the knowledge of other scientists but also introduce newcomers to the field;

articles in popular journals, which help to improve the knowledge of the intelligent public;

newspaper articles, which in form the great public and demystify science;

talks at conferences raise points for discussion;

posters allow contact with one's peers;

grant proposals serve to raise money;

theses serve to obtain degrees; letters can be used for commen tary;

case reports can give new hints for disease diagnosis and treat ment;

book reviews save other scientists time and money by analyzing a book from the scientist's point of view.

This is of course only a partial list. Most of what follows refers to the first category: science articles in specialized journals.

What is the state of scientific communication?

Pretty bad! What follows may look generally negative, and hasten to say that there is some very good scientific writing around.

The domain of epidemiology is graced by some very good writing indeed. Sir Richard Doll is a joy to read, even for a nonspecialist like myself, and Julian and Richard Peto both write very readable papers.

But, how often is it that you take pleasure in reading articles? Do you not ask yourselves sometimes whether it is really necessary that the pursuit of knowledge be such an unpleasant, difficult task? And why are most articles so long? Perhaps because writing a short article takes more time than writing a long one; as Sir Winston Churchill said of the reports of his military commanders, "It is sheer laziness not compressing thought into reasonable space."

On the occasional rare occasions when you come across an article out of which the information flows effortlessly, which you hardly realize you are reading, in which the subject is treated in an interesting way in the appropriate length, do you not ask yourself why more articles are not like that?

It is fair to say that there is usually little excitement in a scientific article. Yet, the authors must have been interested in their subject. Why can't they communicate that interest to the reader? Worse, why do they camouflage any interest they might feel by using the most pompous, long-winded language they can find?

Epidemiology should be a science that can be understood more easily than, say, physics or more molecular biology, because it involves people, yet the language used is some of the most dehumanizing. Do even epidemiologists like reading about a 'cohort broken down by age and sex', 'cases interviewed blindly' or 'cases of breast in never users'?

Concern of journal editors to maintain standards

The editors of the major bio medical journals, like the British Medical Journal, Nature, The New England Journal of Medicine, The Journal of the American Medical Association, The Annals of Internal Medicine, The Canadian Medical Journal, have been concerned for a number of years about the deteriorating standards of scientific writing. Articles have been appearing more and more frequently in their journals and in many others, sometimes deploring the situation, sometimes offering advice. Their concern is not only about the large numbers of articles that they refuse but even about those that they publish.

Most papers submitted for publication contain interesting scientific information, but it may be hidden under such gross aberrations of style and such impermeable language that it is almost unreadable. Often, articles are difficult to read because the authors have not defined the question clearly. If the reader doesn't know what the question was, how can he or she appreciate the answer?

Although a few journals employ staff who can edit papers for language and even for structure and substance, most cannot afford such a luxury and rely on themselves or on the reviewers. But what are the odds that the reviewers or editors know how to correct language and stylistic anomalies? They are chosen on the basis of their expert knowledge in a particular field, not on the basis of their mastery of language. Peer review is another form of scientific communication that needs improving. The vagueness of many reviews ('This article should be cut by half.') may show that reviewers recognize problems but have neither the capacity nor the time to correct them.

The problem is not only an aesthetic one, it is a question of communication. Papers that contain interesting information may be refused not only on the basis of language and style but because they are full of incomprehensible deviations and flawed argumentation.

The concern has resulted in publication of a number of books on writing, growth of the profession of scientific editor, long and short courses for scientific communication and editors' associations, such as the European Association of Science Editors and the Council of Biology Editors in USA.

Why has scientific communication deteriorated?

Is it true that scientists are not natural writers? Darwin said that a scientist's life would be a happy one if he had only to observe and never to write. Many scientists see the writing up of their work as a painful chore, a let-down after the excitement of the 'real' work.

Is it a problem of education, of overspecialization, with neglect of other aspects of general culture? Most scientists learn to write research articles under the guidance of their superiors. But just because a scientists has become head of a department or an institute does not mean that he or she knows how to write.

Why has writing deteriorated in epidemiology? Epidemiology has developed rapidly as a science, but it has also become more inaccessible. I this necessary? Has the design and analysis of studies become so complex that they can no longer be described in language that scientists in other disciplines can understand? Or is it defensiveness that has led epidemiologists, on the border line of social and basic sciences, to make epidemiology sound more complex than it is? People who come into epidemiology from mathematics think in the abstract; but for those who come into it from medicine there is no excuse!

How much has the deterioration of written science to do with language? As English is considered to be the international language in most branches of science, many scientists have the added burden of having to write in a language that is not their own. The problem exists, however, in most countries. A recent reform of the British educational system increased the emphasis on language in the teaching of all disciplines. One of the worst sources of bad scientific writing is articles written by Americans, who have a growing tendency to write in convoluted prose reminiscent of advertising slogans ('a registry based census job-title incidence cancer cohort study'). Authors whose mother tongue is not English might be justified in asking, "If they get their articles accepted when they write like that, why shouldn't I write similarly?" The answer is that it would lead to the perpetuation of bad writing.

Why should scientific communication be improved?

One reason is competitiveness. Scientists who want their articles accepted by the 'best' journals must try harder!

A more important reason is to improve communication. An article should be written for its potential audience, and audience includes many readers who do not have English as their mother tongue and scientists in other disciplines who are interested in multidisciplinary communica tion. It is becoming more and more important that experimental results be accessible to epi demiologists, and vice versa that is the basis of 'molecular epidemiology'. It is therefore no longer adequate to say "My peers will understand".

A further reason for improving scientific communication is that good, clear writing leads to better science. A scientist who has formulated a clear question and indicates clearly to the reader how that question arose (introduction), what approach was taken to answer it (materials and methods), what answer was obtained (results) and what that answer means (discussion) will probably have conducted a well-designed study and presented only those results that are pertinent.

Solutions for improving scientific communication

It is a problem of structure and, therefore, of 'logical' thinking. In order to develop an argument, it is useful to have some training in philosophy and in debating, thus coming back to the modern lack of an all-round education. There is the added problem of English; but it often happens that a paper that has been looked at by an English-speaking colleague or even an editor comes back with the comment, "The English should be revised by a native English speaker." This often means that the structure or organization of the paper is not logical, so that no English speaker can follow it well enough to revise the English! If foreign scientists organize their ideas logically and use the simplest language to express them, journal editors, reviewers, or an

English-speaking colleague will have little difficulty in tidying up a few grammatical errors.

Before undertaking reform of the entire educational systems, courses in scientific logic and writing could be given at the graduate level, in order to teach scientists to formalize their ideas before writing them down. The editors' associations mentioned above are now becoming involved in giving short courses. Courses, or workshops, are being envisaged for developing countries, so that the good science coming from those areas will not be disregarded because of impossible presentation. The idea is to draw on the human resources of the associations and to identify the demand. Financing to send the instructors will be obtained mainly from international organizations. It is hoped that the undertaking will go a little way to ensuring greater equality among scientists throughout the world with regard to their appearance in print.

I hope that I have not been too damning about the current state of scientific communication, and I hope that I have shown that there is light at the end of the tunnel. The growing awareness among both journal editors and scientists themselves that improvement is both necessary and possible should help to raise the standards of scientific communication. Who knows, you may yet find it a pleasure to read all those journals you have to plough through every week!

Invitasjon til
Den femte norske epidemiologikonferansen
Bergen 6.-7. juni 1995
Raddison SAS Hotel Bergen, Bryggen

Norsk forening for epidemiologi ble stiftet i Bergen i 1990, og hadde sin første årskonferanse i Bergen i 1991. Igjen har vi gleden av å invitere Norges epidemiologer til Bergen. For å sikre oss at alle epidemiologer innfinner seg i Bergen disse to-tre solfylte dager i juni måned, har vi invitert tre fremstående amerikanske epidemiologer til hovedforedragene.

Mervyn Susser er professor i epidemiologi ved Gertrude H. Sergievsky Center, Columbia University, New York. Han har skrevet en rekke bøker relevant for epidemiologer, bl.a. Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies in Epidemiology fra 1978; og Epidemiology, Health and Society (editor) fra 1987. Susser har de siste årene vært redaktør av American Journal of Public Health.

Den andre inviterte foredragsholderen er Zena Stein. Stein har i flere ti-år arbeidet innenfor perinatal epidemiologi, og hennes bidrag her er ruvende. Hun har skrevet en rekke bøker, blant annet Conception to Birth. Epidemiology of Prenatal Development fra 1989 (sammen med Kleine og Susser). Stein er professor i epidemiologi ved Columbia University i New York og har de siste årene arbeidet med HIV ved HIV Center for Clinical and Behavioral Studies, New York, og hennes foredrag vil være HIV infection in the mother. Concequences to the infant, with an emphasis on developing countries .

Dessuten har vi invitert Allen Wilcox. Wilcox har det siste 10-året markert seg meget sterkt innen perinatal epidemiologi, med en rekke banebrytende arbeider. Han rangerer høyt blant forskere innen dette feltet. Wilcox er Chief for epidemiologisk avdeling ved National Institute for Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina og han er president for Society for Pediatric Epidemiology Research. Tittel på Wilcox s foredrag er Perinatal epidemiology: growth and development of a new speciality .

Vi vil følge opp tradisjonen med årets gjesteforedrag . Vi tror vi både vil glede og overraske deltagerne med årets valg. Årsmøte i Norsk forening for epidemiologi vil i år bli holdt på slutten av konferansens første dag. Vi har avsatt tid til mange innsendte foredrag. Disse vil bli gitt 15 minutter inklusive tid for spørsmål fra tilhørerne. Vi vil som tidligere år trykke sammendragene av de innsendte foredragene i et supplement-nummer til Norsk Epidemiologi. Dette vil foreligge før konferansens start.

Velkommen til Bergen!

Seksjon for medisinsk informatikk og statistikk (SMIS) og Samarbeidsutvalget for epidemiologi, Universitetet i Bergen er av Styret for Norsk forening for epidemiologi anmodet om å forestå det lokale arrangementet og programmet for konferansen. Arrangements- og program-kommiteen består av: Rolv Skjærven, Nina Øyen, Akhtar Hussain, Lorentz M. Irgens og Norman Anderssen. Sistenevne er styrets representant.

Kontakt-adresse: Seksjon for medisinsk informatikk og statistikk, Armauer Hansens hus, 5021 BERGEN. Telefon 55 97 46 55 - Fax 55 97 49 64

Frist for påmelding og abstract er satt til 4. april 1995

Vil du bli medlem i Norsk forening for epidemiologi?

- slik går du frem:

Kr. 200,- betales til postgirokonto 0824 0554985

Adresse: Norsk forening for epidemiologi
Samfunnsmedisinsk forskningssenter
Neptunvn. 1
7650 Verdal

Husk å skrive tydelig navn og adresse på postgirotalongen, da den er vår basis for medlemsregisteret.

Du oppfordres til å publisere i NORSK EPIDEMIOLOGI

"Norsk Epidemiologi" er registrert som periodika (tidsskrift) med eget ISSN. Tidsskriftets leserkrets er stadig økende da foreningens styre og redaksjonens aktive arbeid mot biblioteker og enkeltpersoner har gitt positive utslag. Alle innsendte artikler vil bli referee vurdert. Vi ønsker å sikre en god faglig kvalitet, samtidig som tidsskriftets relativt uformelle stil vil kunne beholdes ved at vi tar imot leserinnlegg, prosjektbeskrivelser og kurs- konferanserapporter som tidligere.

For å få en mer enhetlig form på innsendte bidrag, bør du studere denne veiledning

Veiledning for forfattere av fagartikler

Manuskripter sendes til redaktøren. Manuskriptet skal være på norsk eller engelsk og bør videre være så kortfattet som mulig. Det skal være skrevet med dobbel linjeavstand og med bred marg, og sendes inn med én kopi. Send også med manuset på en diskett - helst Word / WordPerfect. Manuskripter som har vært holdt som foredrag/ forelesning må være omarbeidet slik at den muntlige form unngås. Faglige artikler bør ha følgende oppsetting:

Tittelsiden skal ha tidsskriftets navn skrevet i høyre hjørne. Den skal også inneholde forfatterens fulle navn og artikkelens tittel. Navn og adresse på den forfatter som skal ha korrektur og annen korrespondanse, føres opp etter referanser på siste side. Eventuell tilknytning til vitenskapelig el. annen institusjon bør også fremgå.

Sammendrag av artikkelen bør ikke overstige 150 ord.

Overskriften skal være kort og klar og dekke artikkelens problemstilling.

Hovedavsnittene i artikkelen bør deles opp med overskrifter, ev undertitler, helst ikke i mer enn tre forskjellige grader. Forkortelser skal ikke ha punktum, eksempelvis etc, stk, ev, osv.

English summary, med overskrift, kreves til alle artikler. Det bør ikke overskride én side.

Referanser i teksten skal nummereres fortløpende. Tallene angis i parantes. Referanselisten skal arrangeres i nummerrekkefølge, og listen må bare inneholde publiserte arbeider. Upubliserte henvisninger angis i parentes i tekstenForfatterens etternavn uten punktum mellom initialene. Komma settes mellom forfatterens navn. Deretter angis artikkelens tittel. Tidsskriftets navn angis og forkortes i henhold til index Medicus. Så følger år, volum, første og siste side.

Eksempler:

Bjertness E. Publiser dine artikler i Norsk Epidemiologi. Nor J Epidemiol 1993; 2:97-101.

Rødseth T. Kvinnene i arbeidsmarkedet. En oversikt over noen økonomiske problemstillinger. I: Rødseth T, Titlestad KD, red. Kvinner i arbeid. Oslo: Universitetsforlaget, 1984.

Referanselisten bør ikke inneholde mer enn 15 nummer.

Illustrasjoner benevnes Fig og omfatter tegninger, diagrammer og fotografier. De nummereres fortløpende med arabiske tall i det nedre venstre hjørnet. På baksiden angis forfatternavn og figurens orientering. Hver illustrasjon skal ha figurtekst som skrives på eget ark og nummereres fortløpende. Alle illustrasjoner må planlegges slik at de kan tilpasses tidskriftets spaltebredde eller sidebredde. Fotografier i sort/hvitt eller farge kan benyttes.

Tabeller skal nummereres med arabiske tall, og hver tabell skal ha egne overskrifter som gir mening uten å lese teksten. Tabellen må ha en utforming som tilsvarer tidskriftets format. Dobbeltdokumentasjon tillates ikke.

Forkortelse utføres i henhold til International List of Periodical Tide World Abbreviation, 1970 og Système International d'Unités (SI).

Korrektur vil bli sendt forfatterne. Den returneres til redaksjonen snarest mulig.

Særtrykk bestilles etter avtale.