

Lungekreft blant norske nikkelverksarbeidere: Nytt lys på en klassisk studie

Tom Kristian Grimsrud

Krefiregisteret, Montebello, 0310 Oslo

Telefon: 2245-1300 Telefaks: 2245-1370 e-post: tom.k.grimsrud@krefiregisteret.no

SAMMENDRAG

I 1973 ble det påvist økt risiko for lunge- og nese-/bihulekreft blant norske nikkelverksarbeidere i en epidemiologisk undersøkelse fra Krefiregisteret. Analysene var basert på 48 lungekrefttilfeller, og man fant at risikoen var høyest i den gruppen som hadde lengst ansettelse i roste-, smelte- og elektrolyseavdelingene. Tilsvarende funn var tidligere gjort blant nikkelarbeidere i andre land, og undersøkelsen vakte oppsikt fordi forhøyet risiko også ble funnet blant ansatte i elektrolysen. Senere analyser med spesifikke eksponeringsdata har vist at kreftfaren er nært knyttet til eksponering for vannløselige nikkelformer. Nye data er nå blitt samlet inn i forbindelse med en pasient-kontroll-undersøkelse basert på 213 tilfeller av lungekreft og 525 kontrollpersoner. På bakgrunn av opplysningene er relativ risiko regnet ut ved hjelp av regresjonsmodeller der følgende faktorer var inkludert: total varighet av ansettelse ved bedriften, eller varighet av ansettelse i ulike avdelinger, tidspunkt for førsteansettelse og røykevaner. Resultatene fra pasient-kontroll-analysen bekreftet funnene fra 1973 når disse ble regnet om til relativ risiko, og tydet på at konklusjonene fra den gang var valide selv om analysene var basert på færre arbeidstakere, kortere observasjonstid, en forenklet inndeling av arbeidstakerene i henhold til deres avdelingshistorikk, og manglende opplysninger om røykevanene.

Grimsrud TK. **Lung cancer among Norwegian nickel-refinery workers: Reappraisal of a classical study.** *Nor J Epidemiol* 2001; 11 (2): 171-176.

ENGLISH SUMMARY

In 1973, increased risk of cancer of the lung and nasal cavities was demonstrated among Norwegian nickel workers in a study from The Cancer Registry of Norway (Krefiregisteret). The analyses were based on 48 cases of lung cancer and the highest risk was found in workers with the longest employment in the electrolysis, roasting, and smelting departments. The study gave supportive evidence to epidemiological findings from other countries and was the first to identify an elevated risk in electrolysis workers. Evaluations based on specific exposure information have indicated a clear carcinogenic effect from water-soluble nickel compounds. New information has been collected for a case-control study including 213 cases of lung cancer and 525 controls. Regression models were used to estimate the effect of the following variables: duration of employment at the refinery as a whole, or in three different department groups (electrolysis, roasting and smelting, and maintenance), time of first employment at the refinery, and smoking. The results from the case-control analyses were in agreement with most of the relative rates derived from the 1973 paper, and indicated that the conclusions in the oldest study were valid despite a much lower number of study subjects, a shorter follow-up, a simple categorisation of employees according to work history, and an absence of data on smoking habits.

INNLEDNING

Pedersen, Høgetveit og Andersens artikkel fra 1973 om luftveiskreft blant norske nikkelverksarbeidere var resultatet av et samarbeid mellom den aktuelle bedrift og Krefiregisterets forskere (1). De funn som ble gjort, vakte berettiget oppsikt nasjonalt og internasjonalt. Undersøkelsen ga støtte til tilsvarende funn som var gjort i andre land, og forfatterne var de første til å påvise økt kreftfare blant elektrolysearbeidere, som hovedsakelig hadde vært utsatt for nikkel i form av

vannløselige salter (i første rekke nikkelsulfat og nikkellorid).

Forfatterne beklaget mangelen på opplysninger om arbeidstakernes røykevaner, men fant det lite sannsynlig at røykevanene kunne forklare den sterke overrisikoen for lungekreft. Senere er manglende justering for røyking flere ganger fremhevet som en kilde til usikkerhet (2,3). Et annet svakt punkt var at studien ikke tok hensyn til at mange arbeidstakere faktisk hadde vært ansatt ved flere ulike avdelinger (4).

Etter den første publikasjonen har kreftforekomsten

i kohorten vært oppdatert flere ganger. I artikler fra 1982 og 1996 ble de ansattes røykevaner tatt hensyn til i en del av analysene (5,6), men riktignok bare som en todelt variabel ("røyker" eller "aldri-røyker"). I den internasjonale nikkelarbeiderstudien fra 1990 (2) og i artikkelen fra 1996 (6) ble analysene utført med data fra en eksponeringsmatrise som anga eksponering for fire typer nikkelforbindelser. Resultatene fra alle disse studiene har bekreftet og utdypet hovedfunnene i den første artikkelen. Det er påvist en nær sammenheng mellom kreft og eksponering for vannløselige nikkelforbindelser (2,6).

Analysen på bakgrunn av avdelingshistorikk har imidlertid ikke vært utført siden insidensrater ble beregnet i 1973 og 1982. Nylig er det samlet inn detaljerte opplysninger om røykevaner for lungekreftpasienter og kontrollpersoner i samme gruppe nikkelarbeidere. Dagens analyseverktøy åpner dessuten for beregning av risiko ved hjelp av multivariable modeller, og i det følgende vil disse mulighetene bli tatt i bruk for å belyse noen av de sentrale funn fra 1973 med en optimal korreksjon for røyking.

E PEDERSEN, A CHR HØGETVEIT OG AA ANDERSEN 1973 – RESYMÉ

Materiale og metode

I studien til Pedersen og medarbeidere (1) så man på kreftforekomst hos 1916 menn som hadde arbeidet 3 år eller mer ved nikkerverket, og som var ansatt første gang før 1961. Oppfølgingstiden var fra 1953 til 1971. Alle deltakerne i undersøkelsen ble klassifisert etter den avdeling, eller rettere den *gruppe* av avdelinger,

hvor de hadde hatt den *lengste tilknytning* eller den *betydeligste eksponering*. De observerte tall for kreftforekomst i arbeidstakergruppene ble sammenliknet med det forventede antall tilfeller i henhold til nasjonale kjønns- og aldersspesifikke rater fordelt på (tilnærmet) 5-årige observasjonsperioder. Utregningene ble foretatt på datamaskinen (!) ved Universitetet i Oslo.

Produksjonen av nikkel og kobber, og senere også kobolt, har vært og er i hovedsak basert på svovelholdige malmkonsentrater. Frem til 1978 startet behandlingen med knusing etterfulgt av roasting, som innebærer avbrenning av svovel, og derved omdanning av metallsulfider til metalloksider. Et senere trinn var smelting i tradisjonelle Søderbergovner, der metalloksidene ble redusert med karbon til en blanding av metaller (legering). Av denne massen ble det støpt elektroder, som i det vesentlige besto av nikkel. Siste hovedtrinn i prosessen var elektrolysen, der metallene ble skilt fra hverandre på bakgrunn av sine ulike elektrokjemiske egenskaper. En rekke trinn med ekstraksjon, felling, filtrering og tørking var skutt inn mellom disse hovedtrinnene og for det meste knyttet til elektrolyseavdelingene.

Resultater

De sentrale resultatene som gjelder lungekreft, er presentert i tabell 1–3 med standardiserte insidensrater (SIR), i tabellene ført opp som forholdet mellom observert antall og forventet antall krefttilfeller (O/F). Noen strata fra originaltabellene er slått sammen. Det er dessuten føyd til 95% konfidensintervaller (95% KI) under antakelsen av en Poisson-fordeling, og tilnærmete anslag for relativ risiko basert på SIR-verdiene.

Tabell 1. Resultater gjengitt fra artikkelen til Pedersen og medarbeidere fra 1973 (1), tabell I: Forekomst av lungekreft og tilnærmet relativ risiko blant nikkerverksansatte etter avdelingstilknytning. De tre kolonnene lengst til høyre (O/F, 95% KI og "Relativ risiko") er regnet ut på bakgrunn av data i originaltabellen.

Arbeidstakerkategori	Antall menn	Observert (O)	Forventet (F)	O/F	95% KI ^a	"Relativ risiko"
Roste- og smelteavdelingene	462	12	2,5	4,80	2,48–8,40	3,24
Elektrolyseavdelingene	609	26	3,6	7,22	4,72–10,6	4,88
Andre spesifiserte avdelinger	299	6	1,3	4,62	1,69–10,1	3,12
Annet og uspesifisert arbeid	546	4	2,7	1,48	0,40–3,79	1,0 ^b
Totalt	1916	48	10,1	4,75	3,50–6,31	

^a KI = konfidensintervall; ^b referanseverdi

Tabell 2. Resultater gjengitt fra artikkelen til Pedersen og medarbeidere fra 1973 (1), tabell II: Forekomst av lungekreft og tilnærmet relativ risiko blant nikkerverksansatte etter periode for førsteansettelse. De tre kolonnene lengst til høyre (O/F, 95% KI og "Relativ risiko") er regnet ut på bakgrunn av data i originaltabellen.

Første ansettelse	Antall menn	Observert (O)	Forventet (F)	O/F	95% KI ^a	"Relativ risiko"
1910-1929	106	10	0,96	10,4	5,00–19,2	2,36
1930-1940	282	11	2,4	4,51	2,25–8,07	1,02
1945-1954	1091	23	5,2	4,41	2,80–6,62	1,00 ^b
1955-1960	437	4	1,57	2,55	0,69–6,52	0,58

^a KI = konfidensintervall; ^b referanseverdi

Tabell 3. Resultater gjengitt fra artikkelen til Pedersen og medarbeidere fra 1973 (1), tabell III: Forekomst av lungekreft blant nikkilverksarbeidere i roste-, smelte- og elektrolyseavdelingene etter periode for førsteansettelse og varighet av ansettelse. De to kolonnene lengst til høyre (O/F og 95% KI) er regnet ut på bakgrunn av data i originaltabellen.

Første ansettelse	Antall år ansatt	Antall menn	Observerte(O)	Forventet (F)	O/F	95% KI ^a
1910-1929	3-14	10	1	0,10	10,0	0,25–55,7
	15+	54	9	0,43	20,9	9,59–39,8
1930-1940	3-14	101	6	0,93	6,45	2,37–14,1
	15+	45	3	0,36	8,33	1,72–24,3
Totalt	3+	210	19	1,82	10,4	6,28–16,3

^a KI = konfidensintervall

Hovedresultatene skal kort oppsummeres. Den høyeste risiko for lungekreft ble funnet blant ansatte i elektrolyseavdelingene og i roste- og smelteavdelingene (tabell 1). For hele kohorten ble det påvist en forekomst som var mer enn 4 ganger økt i forhold til befolkningen (SIR = 4,75; 95% KI 3,50–6,31).

Det ble funnet høyere risiko for lungekreft knyttet til førstegangsansettelse i den første produksjonsperioden fra 1910 til 1929 sammenlignet med perioden 1930 til 1954 (tabell 2). Forekomsten var fortsatt forhøyet for dem som ble ansatt etter 1930, og man fikk inntrykk av en nedadgående trend, som imidlertid var svært usikker med bare 4 observerte tilfeller i den gruppen som var ansatt sist.

En økt risiko med økende varighet av ansettelse ble bare funnet for dem som var kategorisert som elektrolyse- eller roste- og smeltearbeidere og som var ansatt før 1940. Resultatene for denne gruppen er vist i tabell 3. Av det totale antall på 48 lungekrefttilfeller som studien omfattet, ble 38 (79%) funnet blant roste-, smelte- og elektrolyseansatte, som utgjorde 55% av alle personer i studien. Forfatterne beklaget at de ikke hadde opplysninger om røykevanene til de ansatte, men de konkluderte med at røyking neppe kunne forklare den økte kreftforekomsten.

EN PASIENT-KONTROLL-UNDERSØKELSE AV LUNGEKREFT BLANT NIKKELARBEIDERE

Målet med den nye pasient-kontroll-undersøkelsen var i utgangspunktet å vurdere effekten av eksponering for ulike nikkelforbindelser med bedre korreksjon både for røykevaner og for annen kreftfremkallende yrkeseksponering. I det følgende skal vi imidlertid se på se på risiko i forhold til ansettelsestidspunkt, total varighet av ansettelse ved verket, ansettelse i ulike avdelingsgrupper og røykevaner.

Materiale og metode

Pasient-kontroll-undersøkelsen tok utgangspunkt i en gruppe på 5389 mannlige nikkelarbeidere med 1 år eller lengre sammenlagt ansettelse mellom 1910 og 1994. Deltakerne var alle i live 1. januar 1953. Det ble identifisert 227 tilfeller av lungekreft, hvorav det for

213 (94%) lyktes å samle inn opplysninger om røykevaner gjennom intervju med personen selv eller med pårørende. Til pasienter med diagnose stilt i 1970 eller senere ble det trukket 3 kontrollpersoner med fødselsdag inntil to år før eller etter pasientens. Kontrollpersonene skulle være i live og ikke ha hatt lungekreft på pasientens diagnosetidspunkt (incidence density sampling). For pasienter med diagnose stilt før 1970 ble det etter tilsvarende kriterier trukket kun 1 kontroll per pasient av ressursmessige årsaker. Tilstrekkelig med data ble samlet inn for 525 av de 559 kontrollpersoner som var aktuelle (94%). Fordelingen av fødselsår, diagnoseår, alder ved diagnose og røykevaner er satt opp i tabell 4 a til d.

Tabell 4 a–c. Lungekreft blant nikkilverksansatte: Fordeling av pasientene i en pasient-kontroll-undersøkelse etter fødselsår, diagnoseår og alder ved diagnose.

a) Etter fødselsår

Fødselsår	Antall pasienter	Prosent
1883-1899	20	9%
1900-1909	43	20%
1910-1919	69	32%
1920-1929	57	27%
1930-1946	24	11%

b) Etter diagnoseår

Diagnoseår	Antall pasienter	Prosent
1952-1959	8	4%
1960-1969	32	15%
1970-1979	54	25%
1980-1989	75	35%
1990-1995	44	21%

c) Etter alder ved diagnose

Alder ved diagnose	Antall pasienter	Prosent
41-49 år	20	9%
50-59 ”	49	23%
60-69 ”	82	38%
70-89 ”	62	29%

Tabell 4 d. Røykevaner blant nikkelverksansatte fordelt på pasienter og kontroller, og risiko for lungekreft.

Røykevaner	Pasienter		Kontroller		OR ^a	95% KI ^b
	Antall	Prosent	Antall	Prosent		
Aldri røykt	4	2%	93	18%	1,0 ^c	
Eksrøyker ^d	22	10%	141	27%	3,82	1,29–11,3
Dagligrøyker						
1-10 gram per dag	49	23%	106	20%	11,7	3,97–34,4
11-20 gram per dag	96	45%	146	28%	17,7	6,11–51,1
>20 gram per dag	42	20%	39	7%	29,8	9,58–92,8

^a OR = odds ratio, oddsforhold; ^b KI = konfidensintervall; ^c referanseverdi; ^d eksrøyker siste 5 år eller mer

Bedriftens oversikt over ansettelser og skifte av avdelinger ble brukt til å beregne total ansettelsestid i tre hovedgrupper av avdelinger: 1) Roste- og smelteavdelingene; 2) elektrolyseavdelingene, som inkluderer nikkel-, kopper- og koboltektrolyse, elektrolyttrens, og kopperluting (= kopperekstraksjon); og 3) vedlikeholdsavdelingene. Forut for analysen ble hver av disse kontinuerlige variablene kategorisert med et referansenivå svarende til ingen ansettelse i den aktuelle avdelingsgruppe eller tre grader av varighet delt inn etter kriterier som tilsvarte analysene fra 1973: 1) mer enn 0, men kortere enn 3 år; 2) minst 3 år, men mindre enn 15 år; og 3) 15 års ansettelse eller mer. Fra røykeopplysningene ble det regnet ut gjennomsnittlig tobakksforbruk gjennom hver persons karriere som dagligrøyker. Personer som hadde sluttet å røyke 5 år eller mer før pasientens diagnosedato, ble regnet som tidligere røykere (eksrøykere).

Relativ risiko for lungekreft i form av oddsforhold (odds ratio) ble beregnet ved hjelp av betinget logistisk regresjon (7) på en personlig datamaskin (PC) av vanlig type med programpakken Stata (8). Forklaringsvariabler var: 1) periode for første ansettelse ved nikkelverket; 2) total varighet av ansettelse ved nikkelverket, uavhengig av avdeling eller type arbeid; og 3) varighet av ansettelse innenfor de tre ovenfor nevnte avdelingsgrupper. For å justere for mulig skjevfordelte røykevaner ble røyking tatt inn i modellene som en femdelt variabel med kategoriene aldri-røyker, eksrøyker, og dagligrøyker med 3 nivåer av forbruk på 1 til 10, 11 til 20, eller mer enn 20 g tobakk per dag. Resultatene er presentert med og uten korreksjon for røyking for å synliggjøre graden av konfundering.

Resultater

Beregnet risiko etter røykevaner alene er gjengitt i tabell 4 d. Risiko etter ansettelsesvarighet uansett avdeling viste en strengt monoton trend, med en signifikant dobling av risikoen ved ansettelse over 15 år (tabell 5). Risikoen var størst blant dem som ble ansatt i nikkelverkets første driftsperiode, med ubetydelig variasjon i de etterfølgende tiår (tabell 5).

Forhøyet risiko var forbundet med arbeid i alle hovedgruppene av avdelinger som inngikk i analysen (tabell 6), også etter justering for førsteansettelse før

eller etter 1930 og for røykevaner. For arbeid i roste- og smelteavdelingene og for elektrolyseavdelingene var det en strengt monotont stigende dose-responskurve, med en maksimal tredoblet risiko for roste- og smelteavdelingene og firedobling for elektrolyseavdelingene. Arbeid med vedlikehold var tilsynelatende forbundet med økt risiko, men resultatene var ikke statistisk signifikante på 5-prosentsnivå, og det var ingen entydig sammenheng mellom risiko og varigheten av denne type arbeid. Det var ikke holdepunkter for interaksjon mellom periode for førsteansettelse og varighet av arbeid i produksjonsavdelingene (sistnevnte representert ved en enkelt kontinuerlig variabel; resultat ikke vist i tabell).

SAMMENLIKNING OG DISKUSJON

I de to studiene som er presentert i denne artikkelen, er det benyttet ulike mål for relativ risiko: tilnærmet relativ rate beregnet fra SIR-verdier, og oddsforhold (odds ratio) i pasient-kontroll-analysene. En korrekt sammenlikning av disse størrelsene ville i prinsippet kreve at en rekke formelle krav ble tilfredsstilt, men selv en noe grovere sammenlikning antas å være av interesse.

De to studiene fra henholdsvis 1973 og 2001 illustrerer hver for seg og sammen et alvorlig problem med yrkesbetinget lungekreft blant nikkelarbeidere. Studien skiller seg fra hverandre ved at den første benytter en ekstern sammenlikningsgruppe (nasjonale data) og angir kreftforekomsten i standardiserte insidensrater, mens den siste studien av type er en intern sammenlikning. Kravet for å være med i den første undersøkelsen var minimum 3 års ansettelsestid, mens kriteriet for den siste var 1 års ansettelse eller mer. Pasientkontrollundersøkelsen omfattet mer enn 4 ganger så mange lungekrefttilfeller hovedsakelig på grunn av økt rekrutterings- og oppfølgingstid. Mens man i den første studien delte arbeidstakerne inn etter den avdeling som var antatt å ha størst betydning, åpnet pasientkontrollstudien for at samme arbeidstaker gjennom sin karriere kunne ha flere ulike avdelingstilknytninger. Videre ble detaljerte røykeopplysninger tatt inn i analysen.

Tabell 5. Risiko for lungekreft blant nikkelverksansatte etter periode for første ansettelse og total varighet av ansettelse i en multivariabel analyse.

	Antall		Ukorrigert for røyking		Korrigert for røyking	
	Pasienter	Kontroller	OR ^a	95% KI ^b	OR ^a	95% KI ^b
Første ansettelse						
1910-1929	18	18	1,95	0,85–4,45	2,82	1,06–7,48
1930-1939	30	66	1,11	0,63–1,95	1,01	0,54–1,89
1940-1949	41	106	0,91	0,57–1,44	0,75	0,44–1,27
1950-1959	86	210	1,0 ^c		1,0 ^c	
1960-1969	23	74	0,83	0,48–1,46	1,09	0,59–2,01
1970-1978	13	47	0,80	0,40–1,57	0,86	0,40–1,84
1979-1994	2	4	1,54	0,27–8,82	1,72	0,21–14,0
Varighet						
1–2,9 år	45	157	1,0 ^c		1,0 ^c	
3–14,9 år	73	178	1,38	0,89–2,15	1,27	0,78–2,05
15 år +	95	190	1,69	1,10–2,59	2,00	1,24–3,24

^a OR = odds ratio, oddsforhold; ^b KI = konfidensintervall; ^c referanseverdi

Tabell 6. Risiko for lungekreft blant nikkelverksansatte etter periode for første ansettelse og varighet av ansettelse i elektrolyseavdelingene, roste- og smelteavdelingene og vedlikeholdsavdelingene (multivariabel analyse).

Arbeidshistorikk	Varighet (år)		Antall		Ukorrigert for røyking		Korrigert for røyking	
	Definert	Gj.snitt ^a	Pas. ^b	Kontr. ^c	OR ^d	95% KI ^e	OR ^d	95% KI ^e
Elektrolyseavdelingene								
	0	0	84	284	1,0 ^f		1,0 ^f	
	>0–2,9	1,3	31	94	1,56	0,92–2,64	1,93	1,08–3,47
	3–14,9	8,1	50	83	2,72	1,66–4,46	2,98	1,68–5,26
	15 +	25	48	64	3,59	2,11–6,10	4,68	2,56–8,48
Roste- og smelteavdelingene								
	0	0	125	335	1,0 ^f		1,0 ^f	
	>0–2,9	1,4	37	89	1,44	0,89–2,35	1,33	0,76–2,31
	3–14,9	7,2	27	68	1,47	0,85–2,49	1,50	0,83–2,74
	15 +	24	24	33	2,91	1,50–5,61	3,36	1,59–7,08
Vedlikeholdsavdelingene								
	0	0	162	382	1,0 ^f		1,0 ^f	
	>0–2,9	1,6	17	50	1,49	0,78–2,84	1,60	0,77–3,32
	3–14,9	8,3	23	54	1,55	0,86–2,78	1,52	0,79–2,94
	15 +	26	11	39	1,20	0,55–2,64	1,09	0,44–2,73
Første ansettelse								
	1930 eller senere		195	507	1,0 ^f		1,0 ^f	
	Før 1930		18	18	2,16	0,92–5,11	3,20	1,26–8,12

^a gjennomsnitt for pasienter og kontroller innenfor hver kategori; ^b Pas. = pasienter; ^c Kontr. = kontroller;

^d OR = odds ratio, oddsforhold; ^e KI = konfidensintervall; ^f referanseverdi

De fleste av funnene i de to studiene viste god overensstemmelse. Risikoen blant ansatte som begynte ved bedriften før 1930 var mer enn fordoblet i forhold til senere ansatte, også etter justering for røykevaner og total ansettelsesvarighet. I tråd med funnene fra kohortoppdateringene fra 1982 og 1996 (5,6) så risikoen ut til å holde seg forhøyet også blant personer som ble ansatt i årene frem mot 1978.

Risikoen som Pedersen og medarbeidere påviste i de store produksjonsavdelingene kom tydelig frem også i pasient-kontroll-analysen, med økende risiko

ved økende ansettelseslengde, selv etter gjensidig justering for arbeid ved de ulike avdelingsgruppene, for ansettelse før eller etter 1930, og for røykevaner. Det er verd å merke seg at risikoen faktisk var signifikant økt også etter arbeid i elektrolyseavdelingene i kortere tid enn 3 år, og at denne risikoen vanskelig kunne bli fanget opp i den eldste studien på grunn av inklusjonskriteriene og kategoriseringen.

Det store antall lungekrefttilfeller som etter hvert har oppstått, er ikke bare et resultat av kreftfare i arbeidsmiljøet. En økning i de nasjonale lungekreftstrate-

ne for menn har pågått gjennom hele den periode disse tilfellene er diagnostisert; fra 9,7 per 100 000 personår i perioden 1953-1957, til 25,3 og 36,7 henholdsvis 20 og 40 år senere (1973-1977 og 1993-1997, aldersjusterte rater, verdens standardbefolkning, data fra Kreftregisteret). Bak økningen ligger i hovedsak utviklingen i røykevanene på 1900-tallet, der andelen dagligrøykere blant menn nådde et topp-punkt på 1950-tallet (9). Røykevanenes sentrale rolle illustreres også av risikogradienten i pasient-kontroll-materialet, risikotall som kjennes igjen fra tallrike prospektive studier av sammenhengen mellom røyking og lungekreft.

Anslagene for risiko knyttet til arbeidserfaring endret seg relativt lite når det ble korrigert for røyking i pasient-kontroll-analysene. Maksimal endring var på 48%, mens gjennomsnittlig tallverdi av den prosentvise endring var 17% for de resultater som er vist i tabell 5 og 6. Alle de statistisk signifikante resultatene

viste et avvik i samme retning fra referanseverdien enten det *ble* eller *ikke ble* korrigert for røyking. Dette er i tråd med tidligere erfaringer fra norske undersøkelser av yrkesbetinget lungekreft (10-12).

Som en konklusjon må det sies å være godt samsvar mellom resultatene i de to studiene. Validiteten av undersøkelsen fra 1973 synes tilfredsstillende til tross for at den var basert på færre pasienter, kortere oppfølgingstid, en forenklet inndeling av arbeidstakerne etter avdelingstilknytning, og manglende informasjon om deltakernes røykevaner.

Både undersøkelsen fra 1973 og pasient-kontroll-studien ble støttet av Den Norske Kreftforening. Den siste studien har i tillegg vært finansiert med midler fra Arbeidsmiljøfondet til Næringslivets Hovedorganisasjon (NHO), Falconbridge Nikkelverk A/S og Kreftregisteret. Takk rettes til Aage Andersen, Tor Haldorsen og Steinar R Berge for viktige bidrag under arbeidet med pasient-kontroll-undersøkelsen.

REFERANSER

1. Pedersen E, Høgetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1973; **12**: 32-41.
2. Doll R, Andersen A, Cooper WC, Cosmatos I, Cragle DL, Easton D, et al. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 1990; **16** (1, special issue): 1-82.
3. Haber LT, Erdreich L, Diamond GL, Maier AM, Ratney R, Zhao Q, et al. Hazard identification and dose response of inhaled nickel-soluble salts. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; **31** (2 Pt 1): 210-30.
4. Doll R. Nickel exposure: A human health hazard. I: Sunderman FWJ, Aitio A, Berlin A, Bishop C, Buringh E, Davis W, et al., editors. *Nickel in the human environment, proceedings of a joint symposium held at IARC, Lyon, France, 8-11 March 1983*. Lyon: IARC, 1984: 3-21.
5. Magnus K, Andersen A, Høgetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1982; **30**: 681-5.
6. Andersen A, Engeland A, Berge SR, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996; **53**: 708-13.
7. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research, Volume 1 – The analysis of case-control studies*. Lyon: IARC, 1980.
8. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 7.0*. College Station, TX: Stata Corporation, 2001.
9. Rønneberg A, Lund KE, Hafstad A. Lifetime smoking habits among Norwegian men and women born between 1890 and 1974. *Int J Epidemiol* 1994; **23** (2): 267-76.
10. Grimsrud TK. Arbeidsmiljø og røyking som årsak til lungekreft: noen epidemiologiske betraktninger (Occupational exposures and smoking as causes of lung cancer: Some epidemiological considerations). *Nor J Epidemiol* 1995; **5** (2): 121-7.
11. Grimsrud TK, Langseth H, Engeland A, Andersen A. Lung and bladder cancer in a Norwegian municipality with iron and steel producing industry: population based case-control studies. *Occup Environ Med* 1998; **55**: 387-92.
12. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Am J Epidemiol* 2001; **153** (10): 978-86.