

KREFT
registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



Laboratorie-prosjektet

Kreftforekomst blant ansatte ved norske biomedisinske
forskningslaboratorier

Aage Andersen, Jan Ivar Martinsen & Tom K Grimsrud



Kreftforekomst blant ansatte ved norske biomedisinske forskningslaboratorier

Laboratorie-prosjektet

Aage Andersen, Jan Ivar Martinsen & Tom K Grimsrud

Innhold

Sammendrag	4
Forkortelser og forklaringer	5
Forord	6
Bakgrunn for rapporten	7
Materiale og metode	9
Inklusjon og bakgrunnsdata	9
Koblinger	9
Metode	9
Resultater	11
Diskusjon	14
Referanser	17
Vedlegg	19

Sammendrag

Denne rapporten er lagd etter oppdrag fra Kunnskapsdepartementet i 2008 etter en direkte anbefaling fra Dybingkomiteen, som var nedsatt for å vurdere kreftrisiko blant studenter og ansatte ved Rosenborglaboratoriet i Trondheim, NTNU. Komiteen ble kjent med at Kreftregisteret hadde deltatt i en internasjonal kreftundersøkelse blant ansatte i biomedisinske forskningslaboratorier hvor professor Olav Hilmar Iversen (død i 1997) var norsk koordinator. Siden den internasjonale studien ikke ble fullført som forutsatt, etterspurte komiteen resultatene fra den norske del av den internasjonale studien, og Kreftregisteret fikk i oppdrag å ferdigstille og rapportere resultatene.

Rapporten omfatter kreftforekomst blant ansatte ved biomedisinske forskningslaboratorier ved helseinstitusjoner i Oslo-området, og ansatte ved universitetene i Bergen og Tromsø, i alt 1 463 ansatte og stipendiater (628 menn og 835 kvinner). Materialet er koblet med Personregisteret og Kreftregisteret. Fra Personregisteret har vi fått oversikt over alle som døde i perioden 1953–2009 og alle som har emigrert i samme periode. I denne undersøkelsen har vi i tillegg til hematologisk kreft fokusert på kreft i bukspyttkjertel og hjerne/sentralnervesystemet på bakgrunn av funn i andre studier.

Undersøkelsen er basert på en sammenligning av observert og forventet antall krefttilfeller, med beregning av standardiserte insidensratioer (SIR) og 95% konfidensintervall (KI). For beregning av forventet antall har vi brukt alders-, periode- og kjønns spesifikke insidensrater for hele landet. Det er vel kjent at både benzen og formaldehyd kan ha vært i bruk ved flere av laboratoriene, men vi hadde ingen opplysninger om eksponeringsnivå eller forbrukt mengde av disse stoffene. Vi var derfor henvist til å bruke laboratorietype og stilling som surrogat for eksponering.

Ettersom laboratorieansatte og vitenskapelig personell regnes som en gruppe med relativt høy sosioøkonomisk status, vil en forvente at de har en lavere totaldødelighet enn gjennomsnittsbefolkningen. I løpet av oppfølgingstiden 1970–2007 døde 118 personer mot forventet 188 (standardisert mortalitetsratio (SMR) = 0,62; 95% KI = 0,52–0,75). Totalt antall nye krefttilfeller var 149 mot forventet 168 for menn og kvinner samlet (SIR = 0,89; 95% KI = 0,76–1,04). Kreft i skjoldbruskkjertel hos kvinner var den eneste type kreft som viste en statistisk signifikant overrisiko med 6 observerte tilfeller mot 1,8 forventet

(SIR = 3,38; 95% KI = 1,24–7,35). For menn ble ingen tilfeller i skjoldbruskkjertelen observert. Av de krefttyper som var gjenstand for spesiell interesse (kreft i bukspyttkjertel, kreft i hjernen, og hematologisk kreft) oppsto alle de observerte tilfellene i gruppen forskere og teknikere, men i disse to yrkesgruppene var også de forventede antallene høyest. I hele materialet var det for kreft i bukspyttkjertel 5 observert mot 3,7 forventet; kreft i hjerne/sentralnervesystem 6 tilfeller mot 6,8 forventet; mens for hematologisk kreft samlet ble det observert 11 tilfeller mot 12,2 forventet.

I likhet med de øvrige delstudiene i den internasjonale IARC-undersøkelsen viser denne undersøkelsen totalt sett ingen økt risiko for hematologisk kreft, for kreft i hjerne/sentralnervesystem, eller for kreft i bukspyttkjertelen som kan tilskrives arbeid i biomedisinske forskningslaboratorier. En svakhet ved vår undersøkelse er at den bare bygger på 1463 personer og 40 000 personår. For å kunne identifisere en forhøyet risiko for hematologisk kreft med statistisk signifikans måtte vi hatt minst 20 observerte tilfeller av denne krefttype mot 12,2 forventet, tilsvarende en risikoøkning på mer enn 60 %. For å få bedre statistisk ut-sagnskraft og en sikrere vurdering av kreftrisikoen ved biomedisinske laboratorier ville det vært ønskelig om alle universiteter/forskningslaboratorier hadde deltatt i studien. Imidlertid vil en utvidet undersøkelse måtte kombineres med en kasus-kontrollundersøkelse der det også innhentes tilfredsstillende eksponeringsdata.

I samarbeid med Petter Kristensen ved Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) har vi sett særskilt på de tilsvarende gruppene ansatte og stipendiater som inngikk i Rosenborgundersøkelsen. Som omtalt i Dybing-rapporten var det totalt 7 nye tilfeller av hematologisk kreft i denne gruppen mot forventet 2,5 (SIR = 2,78). Det var en signifikant overrisiko for ansatte før 1990, men ingen tilfeller blant de med første ansettelse etter 1990. I tillegg har alle de 7 tilfellene oppstått 14–25 år etter første ansettelse, noe som tilsier at man ikke kan utelukke at arbeidsmiljøet har hatt betydning for kreftutviklingen.

I 1999 foreslo Kreftregisteret og Arbeidsmedisinsk avdeling, Trondheim en undersøkelse av tidligere studenter og ansatte ved alle landets biomedisinske laboratorier med en påfølgende kasus-kontrollundersøkelse. Etter vår mening har et slikt forslag igjen aktualitet sammen med en forlenget oppfølgingsperiode av Rosenborgundersøkelsen. En utvidet studie vil gi en

større visshet om omfanget av problemet ved en rekke av de laboratoriene der det har vært reist spørsmål om helse og sikkerhet, og man har håp om å få større presisjon i risikoanslagene knyttet til eksponeringene for de kreftfremkallende stoffene som har vært i bruk. For Rosenborglaboratoriene vil det være viktig å undersøke hvorvidt den økte risiko fortsatt er begrenset til eksponeringer før 1990. En epidemiologisk studie vil understreke alvoret i saken og mane til økt innsats for forebyggende tiltak.

Med bakgrunn i de foreliggende resultater, resultatene fra Rosenborgundersøkelsen, og den erkjente bruk av kreftfremkallende kjemikalier og andre potensielt kreftfremkallende prosedyrer ved forskningslaboratorier vil vi anbefale følgende:

- Universitetene i Oslo, Bergen, Trondheim, Tromsø og Universitetet for miljø- og biovitenskap (tidligere Landbrukshøgskolen på Ås) bør fremskaffe oversikter over ansatte og stipendiater ved kjemiske, biologiske og medisinske forskningslaboratorier som ledd i en epidemiologisk studie basert på enkle data over identitet og laboratorieerfaring. Samtidig bør også andre aktuelle laboratorier inviteres.

- Inntil man har sett de observerte og forventede antall krefttilfeller, bør muligheten for en kasus-kontrollundersøkelse holdes åpen, og vurderes dersom antall krefttilfeller som er i søkelyset, blir stort nok til at man med rimelig sikkerhet kan trekke en konklusjon.

- Rosenborgundersøkelsen følges opp over lengre tid.

Den foreliggende rapporten er finansiert av Kunnskapsdepartementet.

Kontaktperson ved Kreftregisteret: Tom K Grimsrud, forsker, dr.med.

Vedlegg: Prosjektbeskrivelse og informasjonsbrevet til de laboratorieansatte

Forkortelser og forklaringer

DNA: Genmateriale

Hematologisk kreft: Kreft i bloddannende organer (benmarg og lymfesystem)

IARC: International Agency for Research on Cancer, Lyon, Frankrike

Insidensrate: Antall nye tilfelle (av kreft) fordelt på antall personer og tidsenhet (vanligvis per 100 000 person-år)

KI: Konfidensintervall, angir usikkerheten knyttet til resultatet. En statistisk signifikant verdi vil si at normalverdien (normal forekomst, relativ risiko lik 1) ligger utenfor konfidensintervallet

NOU: Norges Offentlige Utredning

NTNU: Norges Tekniske Naturvitenskapelige Universitet, Trondheim

PCR: Laboratorieteknikk for mangfoldiggjøring av genmateriale

RNA: Molekyler som leser av genene

SIR: Standardisert insidensratio, forholdstall mellom antall observerte krefttilfeller og forventet antall

SMR: Standardisert dødelighetsratio (mortalitetsratio), forholdstall mellom observert antall døde og forventet antall

STAMI: Statens Arbeidsmiljøinstitutt

Kreftforekomst blant ansatte ved norske biomedisinske forskningslaboratorier

Forord

Tidlig på 1990-tallet ble en internasjonal undersøkelse av kreftisiko blant ansatte i medisinske og biologiske forskningslaboratorier igangsatt som direkte følge av kreftdødsfall ved Pasteur-instituttet i Paris. Arbeidet ble ledet fra kreftforskningsenteret i Lyon (IARC). Professor Olav Hilmar Iversen (Rikshospitalet, død 1997) var hovedansvarlig for den norske del av undersøkelsen i samarbeid med forsker Aage Andersen ved Kreftregisteret. Den internasjonale studien besto av mer enn 45 000 personer fra 8 land. Dessverre ble dette arbeidet aldri publisert som en samlet studie, men enkeltstående delstudier er publisert fra de fleste av de deltagende land. Resultater fra den norske del av undersøkelsen har ikke vært offentlig tilgjengelig før i den foreliggende rapporten. Den opprinnelige internasjonale studien skulle kunne ut i en kasus-kontrollstudie med innsamling av eksponeringsdata fra laboratoriene i tillegg til data om livsstil som tobakk- og alkoholvaner. De resultater som rapporteres her, inneholder ingen slike opplysninger. Datatilsynet ga i 1991 konsesjon til å gjennomføre første del av den norske undersøkelsen.

Arbeidet med denne rapporten ble satt i gang som en direkte følge av Dybingkomiteens anbefaling. Komiteen ønsket en bredere vurdering av spesielt hematologisk kreft ved flere forskningslaboratorier i sitt arbeid med kreftisiko ved Rosenborglaboratoriene NTNU (Dybing 2008). Allerede i 1999 foreslo Kreftregisteret og Arbeidsmedisinsk avdeling, NTNU en nasjonal undersøkelse av laboratorieansatte som ledd i vurderingen av en mulig opphopning av krefttilfeller ved Rosenborglaboratoriene. I universitetsmiljøene var imidlertid de ansvarlige og de faglige rådgiverne avventende og ville utsette avgjørelsen til resultater fra IARC-rapporten forelå. Kreftregisteret ble senere samme år kontaktet av Regjeringsadvokaten som ba om beregning av forventningsverdier etter at 3 enkelttilfeller av hematologisk kreft hadde oppstått blant tidligere studenter ved Rosenborg. I 2003 ba Regjeringsadvokaten på nytt om en slik uformell risikovurdering, denne gang etter at 5 nye tilfeller var blitt kjent. Etter hvert følte Kreftregisteret at en ytterligere utvidelse av slike beregninger gikk på bekostning av en mer vitenskapelig tilnærming til problemet. Dette førte til at Regjeringsadvokaten ba Statens arbeidsmiljøinstitutt

(STAMI) om en arbeidsmedisinsk redegjørelse (Kristensen 2007 første rapport). Det kom også en betydelig mediafokusering på krav om utbetaling av erstatning i enkelttilfeller. I den juridiske utredningen NOU 2007:9 til Justis- og Politidepartementet om Rosenborgsaken ble det påpekt at det var kritikkverdig at NTNU heller ikke i 2003 gikk videre med saken, spesielt i lys av de dimensjonene saken fikk i det offentlige rom.

Det har dessverre tatt lang tid før Kreftregisteret i siste instans kunne starte sin evaluering av kreftisiko ved norske biomedisinske laboratorier. De formelle tilatelsene til å gå i gang ble først klare i slutten av august 2009. Avklaring av undersøkelsens økonomiske og formelle grunnlag (eierskap og databehandlersansvar i forhold til Universitetet i Oslo, oppdragskontrakt med Kunnskapsdepartementet, utarbeidelse av søknad og behandling av søknad ved Regional forskningsetisk komité, Datatilsynet, Helsedirektoratet, pluss informasjonsarbeid) tok 2,5 år, mens den faglige delen har tatt 0,5 år. Etter Datatilsynets nye vurdering i mai 2009 ble det krevd at alle deltagerne personlig skulle informeres i brev om formålet med undersøkelsen og at det var frivillig å delta (vedlegg). Dette kravet skapte bekymring for en mulig seleksjon, men det var heldigvis bare 6 personer som reservert seg mot å bli inkludert i opptellingen, hvilket neppe har ført til en forringelse av sluttresultatene. Før koblinger med registerdata (Kreftregisteret og Folkeregisteret) og analyser kunne starte, har prosjektet også vært vurdert av Regional forskningsetisk komité og Helsedirektoratet (dispensasjon fra taushetsplikten).

Kreftregisteret vil i denne anledning peke på at både krav og forsinkelser kan medføre betydelige ekstra kostnader, fare for seleksjonskjevheter og ufullstendig datasett. I en studie som den foreliggende, hvor alle data lå klare og var vurdert i henhold til konsesjon fra 1991 med relativt lite følsomme bakgrunnsdata om laboratoriearbeid, burde etter Kreftregisterets mening samfunnsinteressene veie tyngre enn den enkeltes personverninteresser. En tilleggsutfordring er opprettholdelse av et faglig engasjement over så lang tid.

Kunnskapsdepartementet har vært undersøkelsens sponsor og har dekket alle direkte kostnader som er knyttet til gjennomføringen. Rapporten vil bli oversendt Departementet som oppdragsgiver etter at

berørte parter er blitt orientert, og den legges tilgjengelig på Kreftregisterets nettsider.

Bakgrunn for rapporten

Mange stoffer som benyttes i biomedisinske forskningslaboratorier, er definert som kreftfremkallende (IARC 1982, 1995), hvorav formaldehyd og benzen har vært brukt i lang tid. Eksponering for benzen og nylig også for formaldehyd er vurdert å kunne forårsake leukemi hos mennesker (IARC 2009). Laboratoriearbeidere har lenge vært mistenkt for å ha en økt risiko for enkelte typer kreft fordi deres arbeid kan innebære eksponering for kjente kreftfremkallende stoffer. Slik risiko har vært kjent blant kjemikere, og flere saker med clustre (opphopning av kreft) har blitt rapportert fra laboratoriearbeidsplasser. Det var et slikt cluster ved Pasteur-instituttet i Paris (Sasco 1989) som førte til at International Agency for Research on Cancer (IARC) ble involvert i en komité som skulle undersøke nærmere det nevnte cluster "Commission of Inquiry". Opphopningen av hematologisk kreft og sarkomer som ble oppdaget tilfeldig blant ansatte ved Pasteur-instituttet, ble publisert i *Lancet* i 1990 (Cordier). Det spesielle ved dette clusteret var at pasientene var yngre enn 50 år og at de hadde arbeidet med biomedisinsk forskning. En mer omfattende studie av kreftforekomst og årsaksspesifikk dødelighet ble planlagt for å opparbeide ny kunnskap om kreftrisiko for de aktuelle yrkesgruppene.

Blant ansatte ved Pasteur-instituttet ble det funnet en økt risiko for kreft i bukspyttkjertel og hjerne, i tillegg til leukemi og lymfomer (Sasco 1989). På dette tidspunkt forelå begrenset epidemiologisk kunnskap om kreft blant biologer, virologer og kjemikere til tross for at internasjonale studier hadde vært foreslått flere ganger. IARC ønsket derfor å gjennomføre en studie av de aktuelle yrkesgruppene siden resultatene så langt kun hadde omfattet et lite antall krefttilfeller og sjeldne kreftformer. Målet var å inkludere store og viktige forskningsinstitusjoner på universitetsnivå med et stort antall forskere og teknikere som eksponerte personer, for derved å oppnå tilstrekkelig statistisk styrke (Sasco 1992). I en forstudie i 1988 kontaktet IARC erfarne forskningsinstitusjoner i 8 land, og protokollen ble godkjent av Europe Against Cancer Programme i 1990. Styrkeberegninger med bruk av forventede nasjonale kreftrater for forskjellige krefttyper og med minst 15 års latenstid ble utført i forkant. Estimaten fortalte at man måtte inkludere minst 30 000 personer med mer enn en million personår i oppfølgingen for sikkert å kunne påvise en risiko. Forstudien viste også at mulighetene for å analysere effekten av kjemiske,



fysiske og biologiske eksponeringer var tilfredsstillende på gruppenivå.

Etter forstudien 1988–1990 ble en kombinert dødelighets- og sykkelighetsstudie igangsatt i 7 europeiske land (England, Finland, Frankrike, Italia, Nederland, Sverige og Norge). Inkludert i kohorten var personer som hadde arbeidet i biomedisinske og agronomiske forskningsinstitusjoner i mer enn ett år. Et annet viktig kriterium for de deltagende institusjoner var at de skulle ha vært i virksomhet i minst 10 år. De fleste av de nasjonale resultatene er publisert i internasjonale tidsskrifter (se nedenfor), men fortsatt mangler en samlet publisering av alle studiene.

En oppsummering av de kreftstudier som inngår i IARC-kohorten viser et variert bilde med flere tvetydige resultater. For kreft i bukspyttkjertelen fant man et høyere observert antall enn forventet i følgende studier: Belli (1992), Cordier (1995), Brown (1996), og Wennborg (1999); for kreft i hjernen fant man flere observerte tilfeller enn forventet hos Belli (1992), Daly (1994), Cordier (1995), og Wennborg (1999); og for hematologiske krefttyper flere tilfeller enn forventet hos Belli (1992), Cordier (1995) og Kauppinen (2003). De enkelte studiene er imidlertid vanskelig å vurdere, både på grunn av manglende karakterisering av eksponering i gruppene som er undersøkt, og på grunn av lavt antall deltagere og krefttilfeller i hver enkelt av dem. Til dels gjelder det sjeldne krefttyper med mindre enn 10 tilfeller per 100 000 personår og i tillegg har klassifikasjonen av hematologiske sykdommer gjennomgått vesentlige endringer over tid.

Blant ansatte i laboratorier rapporterte Carpenter i 1991 en signifikant økt risiko for kreft i hjerne og nervesystem og for non-Hodgkin lymfom basert på folketellingsdata fra England og Wales 1971–80. De nordiske krefregistre publiserte i 1999 en koblingsstudie med informasjon om yrke og næring fra folketellingene i de nordiske land i 1970 ledet av Andersen (1999), og en tilsvarende utvidet studie ledet av Pukkala i

2009. Den siste undersøkelsen omfattet 15 millioner personer og 2,8 millioner nye krefttilfeller i 1961–2005 og bygde på flere folketellinger i perioden 1960–1990. I Andersens studie (1999) ble det observert en risikøkning for akutt leukemi i gruppen av kvinnelige akademikere hvor kjemikere var inkludert, og i tillegg enda tydeligere i gruppen bestående av kvinnelige laboratorieteknikere. Gruppen av laboratorieteknikere viste i Pukkalas undersøkelse (2009) en overhyppighet av Hodgkin og non-Hodgkin lymfom, mens yrkesgruppen hvor kjemikere var inkludert viste resultater på linje med de nasjonale ratene. Dessverre foreligger ingen direkte bruk av eksponeringsdata i risikoanalysene fra disse to undersøkelsene.

I en kreftundersøkelse blant ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriet påviste Kristensen i 2007 ingen økt risiko for hematologisk kreft når undersøkelsesgruppen ble sett under ett. I enkelte undergrupper var det imidlertid en klart økt forekomst, spesielt blant dem som hadde vært ved de kjemiske laboratoriene. I gruppen av ansatte og doktorgradskandidater påviste rapporten 7 tilfeller av hematologisk kreft mot forventet 2,5 (SIR = 2,78; 95% KI = 1,12–5,73). På bakgrunn av resultatene fra Kristensen mente Kunnskapsdepartementets Rådgivende medisinske ekspertgruppe (Dybing 2008) at det ville være av betydning for deres samlede vurdering at den norske delen av IARC-laboratoriestudien ble oppdatert og rapportert. I samarbeid med Kunnskapsdepartementet sa Kreftregisteret seg villig til å bistå med å analysere det innsamlede materialet fra 1997. Før analysene startet måtte undersøkelsen forelegges Regional forskningsetisk komité, Helsedirektoratet og Datatilsynet. Sistnevnte krevde at personlistene måtte kobles mot alle enkeltindividenes adresse i Folkeregisteret og at personlige informasjonsbrev skulle sendes til alle levende personer som var planlagt å inngå i analysen. I tillegg ble det innhentet tillatelse fra professor/overlege Petter Kristensen til å bruke publiserte resultater fra hans rapport i 2008 om kreftrisiko ved NTNU, Trondheim.

Professor Olav Hilmar Iversen ved Universitetet i Oslo/Rikshospitalet ledet den norske del av den internasjonale undersøkelsen inntil sin død i 1997, mens forsker Aage Andersen var Kreftregisterets kontaktperson. De fleste andre deltagende land valgte å publisere sine lands respektive data: Cordier fra Frankrike (1995), Kauppinen fra Finland (2003), Daly fra England (1996), Belli fra Italia (1992), Wennborg fra Sverige (1999), og van Barneveld fra Nederland (2004). Dette ble ikke gjort for den norske delen etter at professor Iversen døde. Den tidligere planlagte internasjonale oppsummeringen og den skisserte

kasus-kontrollundersøkelse er også uteblitt. Hensikten med den foreliggende rapporten er å undersøke forekomsten av kreft med vekt på hematologisk kreft, kreft i hjerne og kreft i bukspyttkjertel hos ansatte ved norske biomedisinske forskningslaboratorier i Osloområdet, Bergen og Tromsø, for derigjennom å belyse og eventuelt forklare noe av den observerte krefthypighet ved Rosenborglaboratoriet.

Materiale og metode

Kravet til deltagelse i den internasjonale undersøkelsen var at laboratoriet skulle ha vært operativt i mer enn 10 år før 1985, og fortrinnsvis være tilknyttet et universitetssykehus eller være et laboratorium som driver forskning. Fra Norge deltok følgende sykehus/laboratorieiere: Rikshospitalet, Radiumhospitalet, Folkehelseinstituttet og universitetene i Bergen og Tromsø. Siden Yrkes- og miljømedisinsk avdeling i Porsgrunn hadde få ansatte før 1975 med aktuelle eksponeringer, valgte instituttet å trekke seg fra undersøkelsen. Utfra en faglig vurdering valgte også universitetet i Trondheim å avstå fra deltagelse, og uttalte på et senere tidspunkt at de ville vurdere nytteverdien av den internasjonale studien før de sa ja til å medvirke til en utvidet norsk studie. Landbrukshøgskolen på Ås trakk seg av økonomiske årsaker.

Inklusjon og bakgrunnsdata

Et krav var at alle personer som deltok, skulle ha vært ansatt ved ett eller flere laboratorier enten i vitenskapelig, teknisk og delvis administrativt arbeid i mer enn ett år. I alt inngår 1463 personer, 628 menn og 835 kvinner. Fra det opprinnelige antall ble det ekskludert 50 personer (3,3%) på grunn av følgende kriterier; 18 var oppført 2 eller flere ganger på personallistene, for 20 personer manglet ansettelsesdato slik at vi ikke kunne beregne eksponeringstid for disse, og 6 hadde et ugyldig fødselsnummer. I tillegg var det 6 personer som reserverte seg for deltagelse av ulike grunner etter å ha mottatt et personlig informasjonsbrev fra Kreftregisteret, men 5 av disse oppga at de aldri hadde hatt arbeid i et laboratorium.

Fra de administrative kartoteker var følgende opplysninger om arbeidsforhold for hver enkelt deltager innhentet; navn, fødselsdato og personnummer, år for første ansettelse/stipendiattid, laboratorium, stilling og type laboratorium. Forøvrig vises antall som inngår under hvert kjennetegn i Tabell 1. Ved hjelp av fødselsnummer ble materialet koblet mot Personregisteret og Kreftregisteret, som begge er praktisk talt komplette og landsdekkende registre.

Koblinger

Alle personer som inngår i materialet har fødselsnummer. Personregisteret har oversikt over befolkningen tilbake til folketellingen november 1960. Fra dette registeret fikk vi opplysninger om dødsdato for alle som døde i løpet av oppfølgingstiden og emigrasjonsdato

Tabell 1

Kjennetegn blant ansatte ved utvalgte biomedisinske forskningslaboratorier

	Menn	Kvinner	Totalt	Prosent
Antall personer	628	835	1463	100,0
herav døde	63	66	129	8,8
herav emigrert	27	44	71	4,9
Fødselsår				
<1940	146	163	309	21,1
1940–1949	200	225	425	29,0
1950–1959	182	267	449	30,7
1960–1969	92	170	262	17,9
1970+	8	10	18	1,2
Startår				
<1970	109	110	219	15,0
1970–1979	239	306	545	37,3
1980–1989	212	328	540	36,9
1990+	68	91	159	10,9
Laboratorium				
Folkehelseinstituttet	75	217	292	20,0
Radiumhospitalet	123	199	322	22,0
Rikshospitalet	95	135	230	15,7
Universitetet i Bergen	122	119	241	16,5
Universitetet i Tromsø	213	165	378	25,8
Type laboratorium				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	391	387	778	53,2
Patologi, fysiologi immunologi	118	74	192	13,1
Karsinogenese	16	74	90	6,2
Infeksiøse agens	71	193	264	18,0
Annet eller ukjent	32	107	139	9,5
Stilling				
Forsker	435	175	610	41,7
Tekniker	187	577	764	52,2
Administrasjon	4	80	84	5,7
Ukjent	2	3	5	0,3

for alle som hadde flyttet ut av landet. Kreftregisteret har oversikt over alle nye tilfeller av kreft i hele befolkningen tilbake til 1953, med dekningsgrad på ca 99 % (Larsen 2009). Alle nye tilfeller av kreft i kohorten i perioden 1953–2007 inngår i undersøkelsen. Opplysningene som ble brukt i undersøkelsen var klinisk og morfologisk diagnose i tillegg til diagnosedato.

Metode

Alle 1463 ansatte ble fulgt opp med tanke på kreftsykdom fra tidspunkt for første ansettelse og ut året 2007, eller frem til dato for død eller emigrasjon dersom

dette inntraff før 31. desember 2007. I løpet av oppfølgingstiden døde 118 personer, en noe lavere dødelighet enn forventet i en befolkning med samme kjønns- og aldersstruktur (forventet antall 188,6). I alt 71 personer hadde emigrert i løpet av oppfølgingstiden. Totalt utgjorde materialet 40 000 personår med et gjennomsnitt på 27 års oppfølging for hver person. Kreftregisteret har i perioden 1953–2007 brukt flere av WHO's klassifikasjonskoder i sin kodepraksis av kreftsykdom, i denne studien har vi i hovedsak brukt ICD-7 fra WHO. Denne inndelingen ble brukt både for ansatte og for den nasjonale befolkning for beregning av bakgrunnsrater.

Antall observerte krefttilfeller i de ulike gruppene ble sammenlignet med forventede antall tilfeller basert på aldersspesifikke, periodespesifikke og kjønnsespesifikke insidensrater for hele befolkningen. Dette innebærer at kreftforekomst for laboratorieansatte kunne sammenlignes med kreftforekomst for menn og kvinner med samme alder og i samme tidsperiode, fordi kreftforekomst varierer etter alder og kjønn, og over tid. Resultatene presenteres som standardiserte insidensratioer (SIR), som er et aldersjustert mål for relativ risiko sammenlignet med hele befolkningen. SIR beregnes ved å dividere antall observerte tilfelle med det forventede antall (observert/forventet). Som et mål på den statistiske usikkerheten som er knyttet til resultatene, har vi regnet ut 95% konfidensintervall. Bredden på intervallet sier noe om hvor stor usikkerhet vi må regne som følge av tilfeldig variasjon. Vi forventer at den sanne verdien for relativ risiko i forhold til landsgjennomsnittet ligger innenfor dette området. Statistikkprogrammet Epicure (Preston 1993) ble benyttet til utregning av forventningsverdier og konfidensintervall.

Den vitenskapelige aktivitet ved laboratoriene ble i henhold til retningslinjer fra IARC inndelt i 13 grupper og de resterende aktiviteter i 3 administrative grupper. I denne rapporten har vi slått sammen 9 laboratorieaktivitetsområder til 4, og en gruppe andre som omfatter epidemiologi, statistikk og administrasjon. De opprinnelige grupperingene var:

1. Molekylærbiologi, rekombinant-genetikk, onkogen forskning. Molekylærbiologi omfatter studier av biologiske mekanismer, reseptorer, DNA-RNA-sekvenser, proteiner, og reaksjoner mellom organiske molekyler. Rekombinant-genetikk inkluderer genforskning, DNA/RNA, plasmider, vektorer, PCR. Onkogen-forskning omfatter isolering eller manipulering av onkogen-er, tumorsuppressor-gener, vekstfaktorer hos celler fra mennesker, dyr, planter, virus og bakterier.

2. Virologi.
3. Bakteriologi, parasittologi
4. Cellebiologi. Studier av mekanismer på cellulært nivå, og eksperimentelle studier med dyrkede celler.
5. Biokjemi
6. Karsinogenese. Celle- og dyreeksperimenter (in vitro og in vivo) med kjemiske, fysiske og biologiske agens.
7. Patologi. Undersøkelse med mikroskopi, immunhistokjemi, cytologi. Fiksering av celler, fargeteknikker, vevsprøver, blokker og biopsier.
8. Genetikk. Laboratorievirksomhet, statistikk og epidemiologi utenfor laboratoriene.
9. Fysiologi, immunologi. Omfatter funksjoner i åndedrett, hjerte/blodårer, stoffskifte på organnivå eller i modeller. Immunreaksjoner og vaksiner.
- 10–13. Epidemiologi, statistikk og administrasjon

De 13 laboratoriegruppene over er gruppert på følgende måte i tabellene;

- Molekylærbiologi, genetikk, biokjemi (1, 4, 5, 8)
- Patologi, fysiologi, immunologi (7, 9)
- Karsinogenese (6)
- Infeksiøse agens (2, 3)
- Andre grupper (10–13)

Eksposering

Både stilling og type laboratorium ble brukt som surrogat for eksposering. Stillingsgruppene som ble brukt i tabellene, er:

- forskere, stipendiater, senior- og juniorforskere
- teknikere og laboratorieassistenter
- administrasjon og administrative stillinger knyttet direkte til laboratoriene
- ukjente stillinger

Resultater

Laboratoriene som inngår i undersøkelsen er hovedsakelig lokalisert til Oslo-regionen med tillegg fra Bergen og Tromsø. I løpet av oppfølgingstiden ble det registrert 149 nye tilfeller av kreft mot forventet 168 blant menn og kvinner samlet (SIR = 0,89; 95% KI = 0,76–1,04) (Tabell 2). Flest nye krefttilfeller viser tabellen for kreft i prostata hos menn, og brystkreft hos kvinner. Av de krefttyper som var av spesiell interesse i undersøkelsen, ble det påvist 5 tilfeller av kreft i bukspyttkjertel mot 3,7 forventet, 6 tilfeller av kreft i hjerne mot 6,8 forventet, og 11 tilfeller av hematologisk kreft samlet mot forventet 12,2. Kreft i skjoldbruskkjertel hos kvinner er imidlertid den eneste krefttype som viser en statistisk signifikant overrisiko med 6 observerte tilfeller mot forventet 1,8 (SIR = 3,38; 95% KI = 1,24–7,35), mens for menn observeres ingen slike krefttilfeller i observasjonstiden. I tillegg til de 6 tilfellene av kreft i skjoldbruskkjertel hos kvinner, var det 2 slike tilfeller som ikke inngår i analysen, fordi de var registrert før start av oppfølging.

Krefttyper av spesiell interesse er vist i tabellene 3 og 4. Tabell 3 er inndelt etter startår for første ansettelse. Alle krefttyper samlet viser liten variasjon i SIR,

fra 0,87 for ansatte i den første perioden til 0,97 for ansatte i den siste perioden. For kreft i bukspyttkjertel er det ingen nye tilfeller blant dem som ble ansatt etter 1980, mot 5 tilfeller før 1980 (SIR = 1,65). Alle de 5 tilfellene var mellom 50 og 75 år ved diagnose, og de hadde fått diagnosen 15 år eller mer etter første ansettelse (ikke vist i tabellen). Kreft i skjoldbruskkjertel har høyest SIR (4,20) i perioden før 1970, men basert på bare 2 tilfeller. Flest tilfeller (3 av 6) finnes imidlertid innenfor de 4 første årene av oppfølgingstiden, og bare ett tilfelle i gruppen 15 år eller mer (ikke vist i tabell). Fordeling av morfologi viser omtrent like mange tilfeller av papillær og follikulær type.

I Tabell 4 er materialet inndelt etter avdeling ved laboratoriene og i henhold til retningslinjene fra IARC. Tabellen viser ingen statistisk signifikante resultater. For alle krefttyper samlet viser tabellen høyest SIR (1,24) for ansattegruppe 6, de som arbeidet med celle- og dyreeksperimenter (in vitro og in vivo), med kjemiske, fysiske og biologiske agens. For kreft i bukspyttkjertel viser tabellen høyest SIR for ansatte i enheten for infeksjose agens SIR = 4,25 (gruppene 2 og 3). For kreft i hjernen var det høyest SIR for ansatte ved enhe-

Tabell 2 Observerte (Obs) og forventet (Forv) antall krefttilfeller blant ansatte i biomedisinske forskningslaboratorier, 1953–2007, etter kjønn (SIR = standardisert insidensratio, 95% KI = 95% konfidensintervall)

ICD-7	Lokalisasjon	Menn (17 288 personår)			Kvinner (22 165 personår)			Begge kjønn (39 453 personår)			
		Obs	Forv	SIR	Obs	Forv	SIR	Obs	Forv	SIR	95% KI
151	Magesekk	1	2,5	0,41	3	1,8	1,71	4	4,2	0,95	0,26–2,43
152-154	Fordøyelsesorganer	8	10,1	0,79	14	11,2	1,25	22	21,4	1,03	0,65–1,56
157	Bukspyttkjertel	2	1,8	1,09	3	1,9	1,61	5	3,7	1,35	0,44–3,16
162	Lunge	5	8,9	0,56	3	6,1	0,50	8	15,0	0,53	0,23–1,05
170	Bryst	0	0,1	0,00	29	27,5	1,06	29	27,6	1,05	0,70–1,51
177	Prostata	12	15,9	0,75	-	-	-	12	15,9	0,75	0,39–1,32
178	Testikkel	1	1,9	0,54	-	-	-	1	1,9	0,54	0,01–3,00
181	Blære	2	4,7	0,43	2	1,8	1,14	4	6,5	0,62	0,17–1,58
190	Melanom	3	4,5	0,66	7	6,0	1,16	10	10,5	0,95	0,46–1,75
191	Annen hud	4	2,9	1,38	3	2,6	1,16	7	5,5	1,28	0,51–2,63
193	Hjerne / sentralnervesystem	2	2,8	0,70	4	4,0	1,01	6	6,8	0,88	0,32–1,91
194	Skjoldbruskkjertel	0	0,5	0,00	6	1,8	3,38	6	2,3	2,63	0,96–5,72
200-204	Hematologisk kreft	7	6,5	1,09	4	5,7	0,70	11	12,2	0,91	0,45–1,62
201	Hodgkin lymfom	1	0,5	2,06	1	0,4	2,78	2	0,9	2,36	0,29–8,54
200-202	Non-Hodgkin lymfom	2	2,7	0,75	3	2,5	1,18	5	5,2	0,96	0,31–2,24
203	Myelomatose	1	1,0	0,96	0	1,0	0,00	1	2,00	0,50	0,01–2,81
204.0-4	Leukemi	3	1,7	1,74	0	1,5	0,00	3	3,2	0,95	0,20–2,77
Andre	Annen kreft	10	10,9	0,91	14	23,2	0,60	24	34,2	0,70	0,45–1,05
140-204	All kreft	57	74,1	0,77	92	93,4	0,98	149	167,6	0,89	0,76–1,04

Tabell 3

Observerert (Obs) og forventet (Forv) antall tilfeller av utvalgte krefttyper blant ansatte i biomedisinske forskningslaboratorier, 1953–2007, etter startår for ansettelse (SIR = standardisert insidensratio, 95% KI = 95% konfidensintervall)

Lokalisasjon (ICD-7)	Obs	Forv	SIR	95% KI
Bukspyttkjertel (157)				
<1970	1	1,4	0,71	0,02–3,97
1970–1979	4	1,6	2,45	0,67–6,26
1980–1989	0	0,6	0,00	0,00–6,32
1990+	0	0,1	0,00	0,00–50,6
Hjerne / sentralnervesystem (193)				
<1970	1	1,7	0,60	0,02–3,35
1970–1979	2	3,0	0,66	0,08–2,40
1980–1989	2	1,8	1,10	0,13–3,99
1990+	1	0,3	2,99	0,08–16,7
Skjoldbruskkjertel (194)				
<1970	2	0,5	4,20	0,51–15,2
1970–1979	3	1,0	2,96	0,61–8,66
1980–1989	1	0,7	1,50	0,04–8,33
1990+	0	0,1	0,00	0,00–29,5
Hematologisk kreft (200–204)				
<1970	4	3,8	1,05	0,29–2,69
1970–1979	6	5,4	1,11	0,41–2,42
1980–1989	1	2,5	0,39	0,01–2,19
1990+	0	0,4	0,00	0,00–8,76
All kreft (140–204)				
<1970	47	54,3	0,87	0,64–1,15
1970–1979	65	73,8	0,88	0,68–1,12
1980–1989	32	34,3	0,93	0,64–1,32
1990+	5	5,1	0,97	0,32–2,27

tene for patologi, fysiologi, immunologi, og enhetene for karsinogenese med henholdsvis SIR = 3,44 (gruppe 7 og 9) og 5,07 (gruppe 6), men basert på bare 3 og 2 tilfeller (alle med mer enn 10 års tid siden første ansettelse). Når det gjelder hematologisk kreft varierer SIR fra 0,75–1,59.

Selv om vi mangler direkte eksponeringsmål, har vi antatt at teknikere og forskere har vært mer eksponert for kjemiske stoffer sammenlignet med de andre yrkesgruppene i undersøkelsen. Et gjennomgående trekk ved Tabell 5 er at alle de observerte krefttilfellene som var knyttet til hypoteser om overrisiko, finnes i forsker og teknikergruppen, men disse gruppene har også de høyeste forventningsverdiene. I alt viser tabellen 28 observerte tilfeller for begge disse yrkesgruppene kombinert, mot 23 i forventet antall. Det eneste statistisk signifikante resultat viser tabellen for kreft i skjoldbruskkjertel blant teknikere SIR = 3,57 (95% KI 1,16–8,34). Dette er en krefttype som kan være knyttet

Tabell 4

Observerert (Obs) og forventet (Forv) antall tilfeller av utvalgte krefttyper blant ansatte i biomedisinske forskningslaboratorier, 1953–2007, etter type laboratorium (SIR = standardisert insidensratio, 95% KI = 95% konfidensintervall)

Lokalisasjon (ICD-7)	Obs	Forv	SIR	95% KI
Bukspyttkjertel (157)				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	2	1,8	1,10	0,13–4,00
Patologi, fysiologi, immunologi	0	0,5	0,00	0,00–7,37
Karsinogenese	0	0,2	0,00	0,00–19,2
Infeksiøse agens	3	0,7	4,25	0,88–12,4
Annet eller ukjent	0	0,5	0,00	0,00–7,65
Hjerne / sentralnervesystem (193)				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	0	3,4	0,00	0,00–1,07
Patologi, fysiologi, immunologi	3	0,9	3,44	0,71–10,1
Karsinogenese	2	0,4	5,07	0,61–18,3
Infeksiøse agens	1	1,4	0,74	0,02–4,14
Annet eller ukjent	0	0,8	0,00	0,00–4,80
Skjoldbruskkjertel (194)				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	2	1,1	1,84	0,22–6,66
Patologi, fysiologi, immunologi	2	0,2	8,22	1,00–29,7
Karsinogenese	0	0,2	0,00	0,00–23,0
Infeksiøse agens	1	0,5	1,95	0,05–10,9
Annet eller ukjent	1	0,3	3,55	0,09–19,8
Hematologisk kreft (200–204)				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	5	6,3	0,80	0,26–1,87
Patologi, fysiologi, immunologi	2	1,7	1,19	0,14–4,30
Karsinogenese	1	0,6	1,59	0,04–8,90
Infeksiøse agens	2	2,3	0,88	0,11–3,20
Annet eller ukjent	1	1,3	0,75	0,02–4,18
All kreft (140–204)				
Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	67	83,4	0,80	0,62–1,02
Patologi, fysiologi, immunologi	24	21,9	1,09	0,70–1,63
Karsinogenese	12	9,7	1,24	0,64–2,16
Infeksiøse agens	27	32,8	0,82	0,54–1,20
Annet eller ukjent	19	19,7	0,97	0,58–1,51

mot eksponering for ioniserende stråling, men hvorvidt dette er tilfelle for de ansatte i denne undersøkelsen er vanskelig å avgjøre uten tilfredsstillende eksponeringsdata.

Innledningsvis ble det vist til at den norske undersøkelsen skulle inngå i en internasjonal studie samordnet fra IARC. Data fra de øvrige landene er publisert i internasjonale tidsskrifter og resultater fra disse undersøkelsene er sammenstilt i Tabell 6. For fem av landene er resultatene basert på data fra kreftdødelighet, mens for Sverige og Finland foreligger data for sykkelighet (krefttilfeller). Tabellen viser ingen statistiske signifikante resultater, hverken for dødelighet eller sykkelighet for de krefttyper som var omfattet med særlig interesse a priori i den norske undersøkelsen. I Tabell 7 er listet pasientdata, og stillingstype og ansettelsesår for personer med slike kreftdiagnoser fra den norske studien.

Tabell 5

Observert (Obs) og forventet (Forv) antall tilfeller av utvalgte krefttyper blant ansatte i biomedisinske forskningslaboratorier, 1953–2007, etter stilling (SIR = standardisert insidensratio, 95% KI = 95% konfidensintervall)

Lokalisasjon (ICD-7)	Obs	Forv	SIR	95% KI
Bukspyttkjertel (157)				
Forsker	2	1,7	1,21	0,15–4,35
Tekniker	3	1,7	1,75	0,36–5,10
Administrasjon	0	0,3	0,00	0,00–11,8
Ukjent	0	0,0	0,00	0,00–86,4
Hjerne / sentralnervesystem (193)				
Forsker	3	2,8	1,08	0,22–3,15
Tekniker	3	3,5	0,85	0,18–2,48
Administrasjon	0	0,5	0,00	0,00–7,46
Ukjent	0	0,02	0,00	0,00–19,3
Skjoldbruskkjertel (194)				
Forsker	1	0,7	1,47	0,04–8,17
Tekniker	5	1,4	3,57	1,16–8,34
Administrasjon	0	0,2	0,00	0,00–19,2
Ukjent	0	0,01	0,00	0,00–45,3
Hematologisk kreft (200–204)				
Forsker	5	5,7	0,88	0,28–2,05
Tekniker	6	5,6	1,07	0,39–2,33
Administrasjon	0	0,8	0,00	0,00–4,44
Ukjent	0	0,02	0,00	0,00–16,2
All kreft (140–204)				
Forsker	55	71,6	0,77	0,58–1,00
Tekniker	78	82,6	0,94	0,75–1,18
Administrasjon	16	13,0	1,23	0,70–2,00
Ukjent	0	0,4	0,00	0,00–10,5

Tabell 6

Observert og forventet antall tilfeller av utvalgte krefttyper blant ansatte ved biomedisinske forskningslaboratorier i seks europeiske land (IARC-studien)

Lokalisasjon (ICD-7)	Obs	Forv	SMR / SIR	95% KI
Dødsfall (5 land)				
Bukspyttkjertel (157)	27	24,1	1,12	0,74–1,63
Hjerne / sentralnervesystem (193)	15	17,0	0,88	0,49–1,45
Skjoldbruskkjertel (194)	2 ^a	0,4	5,00	0,61–18,1
Hematologisk kreft (200–204)	36	39,6	0,91	0,64–1,26
Alle krefttyper (140–204)	452	607	0,74	0,67–0,81
Insidens (2 Land)				
Bukspyttkjertel (157)	5	7,1	0,71	0,23–1,66
Hjerne / sentralnervesystem (193)	14	16,8	0,84	0,46–1,41
Skjoldbruskkjertel (194)	9	7,1	1,27	0,58–2,41
Hematologisk kreft (200–204)	19	20,1	0,95	0,57–1,48
Alle krefttyper (140–204)	288	320	0,90	0,80–1,01

^a Omfatter 1 laboratorium

Tabell 7 Bakgrunnsdata fra den norske studien for pasienter med kreft knyttet til a priori hypoteser

Kliniske og histologiske diagnoser	Diagnoseår	Stilling	Type laboratorium	År ansatt	Antall år ansatt
Bukspyttkjertel					
Adenocarcinom	1995	Tekniker	Infeksiøse agens	1975	17,8
Adenocarcinom	2003	Forsker	Infeksiøse agens	1967	26,5
Adenocarcinom	2004	Forsker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1970	16,2
Andre	2000	Tekniker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1972	2,8
Andre	2005	Tekniker	Infeksiøse agens	1970	23,4
Hjerne / sentralnervesystem					
Glioblastom	1996	Tekniker	Karsinogenese	1983	10,3
Glioblastom	2003	Forsker	Patologi, fysiologi, immunologi	1971	7,3
Hemangioblastom	1995	Forsker	Patologi, fysiologi, immunologi	1966	27,5
Meningeom	1996	Tekniker	Infeksiøse agens	1979	6,2
Meningeom	2005	Forsker	Patologi, fysiologi, immunologi	1990	3,4
Meningeom	2006	Tekniker	Karsinogenese	1985	4,7
Hematologisk kreft					
Hodgkin lymfom	1980	Tekniker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1977	9,8
Hodgkin lymfom	1993	Forsker	Infeksiøse agens	1972	1,6
Non-Hodgkin lymfom	1993	Tekniker	Infeksiøse agens	1967	1,4
Non-Hodgkin lymfom	2003	Tekniker	Karsinogenese	1977	3,4
Non-Hodgkin lymfom	2005	Tekniker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1979	14,5
Non-Hodgkin lymfom	2006	Forsker	Patologi, fysiologi, immunologi	1975	18,8
Non-Hodgkin lymfom	2007	Forsker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1984	3,0
Kronisk lymfatisk leukemi	1995	Tekniker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1963	14,5
Kronisk lymfatisk leukemi	2003	Forsker	Patologi, fysiologi, immunologi	1969	23,7
Leukemi	1984	Forsker	Molekylærbiologi, genetik, biokjemi	1966	20,4
Myelomatose	2003	Tekniker	Annet/Ukjent	1978	3,2

Diskusjon

Resultatene fra denne studien (tabellene 2–5) viser ingen overrisiko for de a priori utvalgte krefttypene. Alle krefttyper sett under ett viser for begge kjønn samlet en risiko på SIR = 0,89; lavest for menn SIR = 0,77. Hovedresultatene fra vår undersøkelse samsvarer med de øvrige IARC-studiene for biomedisinske forskningslaboratorier (Tabell 6). Ansatte ved biomedisinske forskningslaboratorier har generelt en lavere total dødelighet enn i den øvrige befolkning (Pukkala 1995, Cordier 1995, Belli 1992, Daly 1994, Brown 1996, Wennborg 1999). I tillegg til en ”healthy worker effect” (det at yrkesaktive i snitt er friskere enn den gruppen som av ulike grunner er ute av yrkeslivet) vil vi forvente en lavere dødelighet for den sosiale klassen som yrkesgruppen hører til (SMR = 0,62; 95% KI = 0,52–0,75). En spesiell styrke ved vår studie er at vi har lengre oppfølgingstid enn de øvrige studiene organisert av IARC (stor andel med oppfølging med mer enn 15 år). Lang oppfølgingstid er for de fleste kreftformer viktig ved en helhetsvurdering av yrkesbetinget sykdom.

Generelt er mulighetene for å forstå eller forklare opphopninger av sykdom (Sasco 1989) nesten alltid begrenset, fordi man som oftest mangler opplysninger om bl.a. eksponering, og fordi opphopning kan oppstå både ved tilfeldige sammentreff og være en følge av kreftfarlig påvirkning. De fleste epidemiologiske studiene fra forskningslaboratorier har ikke hatt adgang til eksponeringsmål, og man har brukt stilling eller type laboratorium som surrogatmål, slik vi også har gjort i vår studie. Det er imidlertid antatt at ansatte ved biomedisinske forskningslaboratorier er utsatt for mindre mengder av kjemiske og kreftfremkallende stoffer sammenlignet med laboratorieansatte i prosessindustrien (Kauppinen 2003). Variasjonen i antall stoffer som er i bruk, og variasjonen i måten de håndteres på, kan likevel være stor, selv om mengdene er mindre. Dette kan være en forklaring på hvorfor ingen studier har klart å identifisere spesifikke stoffer og knytte dem til en mulig kreftrisiko (Rachet 2000).

Den eneste krefttype i vår undersøkelse som viser en statistisk signifikant overrisiko, er kreft i skjoldbruskkjertelen hos kvinner, mens for menn er det ingen observerte tilfelle av denne kreftformen. I Norge er denne sykdommen 2–3 ganger hyppigere blant kvinner enn blant menn (Larsen 2009). Basert på våre resultater er det vanskelig å forstå dette som en yrkesbetinget sykdom, også fordi vi bare har observert ett tilfelle

som oppsto mer enn 15 år etter første ansettelse. På den annen side er det vel dokumentert at ioniserende stråling kan være en risikofaktor (Ron 2006), og slik stråling kan forekomme ved forskningslaboratorier. I en israelsk studie viste Shaham (2003) 11 observerte tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen mot 6,9 forventet, og ingen observerte tilfeller blant menn. Av de 11 kvinnene med slik kreft hadde 10 arbeidet i sykehuslaboratorier eller biomedisinske forskningslaboratorier. I tillegg oppsto 5 av tilfellene 20 år eller mer etter første ansettelse mot 1,1 forventet. Kreftregisteret i Israel ble opprettet i 1950-årene og er et landsdekkende krefregister av høy kvalitet. Enkelte av IARC-studiene viser også et høyere observert antall enn forventet for kreft i skjoldbruskkjertel (Kauppinen 2003, Brown 1996).

Av de 20 personer som ble utelatt fra vår undersøkelse på grunn av manglende dato for første eksponering, tilhørte 18 forsker/teknikergruppen, og siden vi hadde fødselsnummer for alle, ble også disse koblet mot Kreftregisteret. Blant disse personene var det kun ett registrert tilfelle av kreft (brystkreft), og derfor ville gruppen neppe ha påvirket de endelige resultatene i særlig grad. Personer som er ekskludert av andre grunner, er få og vil mest sannsynlig ikke ha innvirkning på resultatene i den foreliggende rapport.

Bruk av forskjellige referansebefolkninger for beregning av forventet antall, spesielt ved sjeldne sykdommer har vært diskutert av mange epidemiologer. For å få robuste referanserater har vi brukt tall fra hele befolkningen, menn og kvinner hver for seg. Særlig viktig er dette for sjeldne krefttyper fordi nasjonale rater gir bedre stabilitet fremfor regionale rater. I tillegg er det en styrke at vi har hatt adgang til et tilnærmet komplett krefregister for hele landet hvor alle nye krefttilfeller er registrert (99%; Larsen 2009). Klassifikasjon av hematologiske kreftsykdommer har imidlertid variert over tid og kan skape usikkerhet ved vurderingen av spesifikke krefttyper. I denne rapporten har vi derfor valgt å gjøre analyser for hele gruppen av hematologiske sykdommer, både fordi antall observerte tilfeller bare er 11, og for å unngå klassifikasjonsforskjeller som kunne påvirke resultatene.

Det er ingen av de biomedisinske laboratoriene inkludert i IARC-studien som har en overrisiko for kreft i bukspyttkjertelen blant sine ansatte, bortsett fra Pasteur-instituttet (7 observerte tilfeller mot forventet 2,6; SMR = 2,6) (Cordier 1995). Partanen (1994) viste i sin kasus-kontrollstudie, hvor det inngikk en rekke yrkes-

grupper, at laboratorieansatte ikke hadde noen overrisiko for denne sykdommen spesielt etter justering for røyking, alkoholforbruk og diabetes. Tobakksbruk er en av de sterkeste risikofaktorer for denne krefttypen. I tillegg har enkelte studier rettet oppmerksomheten mot bruk av løsemiddel som en mulig risikofaktor i arbeidsmiljøet. I en bred oppsummeringsartikkel av Weiderpass (1998) hvor en rekke miljøfaktorer ble vurdert, fant hun ingen sikre risikofaktorer for kreft i bukspyttkjertel utover røykevaner. For miljøfaktorer i arbeidslivet er derfor situasjonen den at enkelte studier kan vise en overrisiko for ansatte (Lyng 1997), mens andre studier er negative (Blair 1990). Laboratorieansatte tilhører normalt en høyere sosialklasse med lavere dødelighet enn gjennomsnittet, bl.a. på grunn av en lavere andel røykere enn befolkningen forøvrig. Det kunne vært en styrke om Cordiers studie også hadde hatt en patologidiagnose for alle 7 dødsfallene av kreft i bukspyttkjertel. Det er rimelig å vente på flere studier som eventuelt kan bekrefte eller avkrefte Cordiers resultater.

Et stort antall studier har vist en økt risiko for kreft i hjerne/sentralnervesystem blant laboratorieansatte uten at man kan peke på relevante eksponeringer. I tillegg har disse studiene som oftest vært basert på et lite antall tilfeller (Rachet 2000). Som eksempel på store studier uten eksponeringsdata kan nevnes undersøkelsene basert på folketellinger i de nordiske land (Andersen 1999, Pukkala 2009), som viste at norske kvinnelige laboratorieansatte hadde en økt risiko for hjernesvulst. Hjernekreft kan også oppstå etter behandling av en benign lidelse i hjernen (Ron 1988). I vår studie har vi, som nevnt, brukt type laboratorium og stilling som surrogatmål for eksponering. I tillegg har vi sett på antall år mellom første eksponering og sykdom, noe som kan gi en antydning om en eventuell sammenheng mellom arbeid og sykdom. I løpet av oppfølgingsperioden har vi observert 6 nye tilfeller av kreft i hjerne/sentralnervesystemet mot forventet 6,8; SIR = 0,88. Alle de 6 observerte tilfellene var blant forskere og teknikere ved avdelinger for patologi, karsinogenese eller laboratorier med infeksiose agens. Ingen av de 7 øvrige landenes studier som inngår i IARC-studien, viser økt risiko for kreft i hjerne/sentralnervesystemet, bortsett fra Cordier (1995) med 3 observerte dødsfall mot forventet 1,3 blant kvinner, SMR = 2,39. Det kan også nevnes at to andre studier blant engelske og amerikanske patologer har vist en økt dødelighet for hjernesvulster (Hodges 1992).

Hematologisk kreft består i denne rapporten av fire hovedgrupper: non-Hodgkin lymfom (5 tilfeller), Hodgkins lymfom (2 tilfeller), akutte og kroniske leukemier (3 tilfeller) og myelomatose (1 tilfelle). Det er

få observerte tilfeller innenfor hver av disse kreftformene, og de er derfor slått sammen til en gruppe. En annen grunn for sammenslåingen er at det over tid har vært brukt noe ulike klassifikasjoner for disse krefttypene. Samlet viser vår undersøkelse ingen økt risiko (11 observert mot 12,2 forventet, SIR = 0,91). Den eneste IARC-studien som viste en økt insidensratio, er fra Finland (Kauppinen 2003), hvor det var 15 observerte tilfeller mot forventet 11,0; SIR = 1,37; 95% KI = 0,77–2,26; altså et ikke statistisk signifikant resultat. Med bakgrunn i resultater fra IARC-studiene kan man derfor ikke trekke noen sikker konklusjon. Fra Israel rapporterte Shaman (2003) om 10 tilfeller av hematologisk kreft blant laboratorieansatte mot 5,25 forventet, SIR = 1,9; 95% KI = 0,91–3,50). Basert på folketellingsdata fra 1970 fra de nordiske land (Andersen 1999), viser laboratorieansatte kvinner en signifikant overrisiko SIR = 1,96 basert på 17 observerte tilfeller av hematologisk kreft. Imidlertid må man være forsiktig med å konkludere på bakgrunn av en folketellingsundersøkelse alene.

Undersøkelser av norske offshorearbeidere tyder på en forhøyet risiko av leukemier og akutte myelomer (Kirkeleit 2008, Bergva Aas 2009). Studiene er kun delvis overlappende, og det er rimelig å anta at noe av denne risikoen kan være yrkesbetinget og knyttet til benzeneksponering ved arbeidsplassene offshore. Undersøkelser som de to nevnte er imidlertid basert på et lite antall krefttilfeller og vil ofte ende opp med flere uavklarte spørsmål som bare videre forskning kan besvare. Begge studiene manglet også eksponeringsdata. Oljeprodukter utgjør den vanligste kilden til benzeneksponering i miljøet, og en avklaring av benzeneksponeringens rolle i disse arbeidsmiljøene vil være viktig.

Vår undersøkelse gir i likhet med de øvrige internasjonale undersøkelsene ingen overbevisende holdpunkter for økt risiko for hematologisk kreft, for kreft i hjerne, eller for kreft i bukspyttkjertel som kan tilskrives arbeid i biomedisinske laboratorier. Vi finner heller ingen økt risiko for de nevnte krefttyper for de potensielt sterkest eksponerte ansatte som teknikere, forskere og stipendiater. For å illustrere problemet og for å kunne trekke en sikrere konklusjon har vi i tillegg utført styrkeberegninger basert på de forventede antall krefttilfeller. For hematologisk kreft var det forventet 12,2 tilfeller (Tabell 2), og vi måtte hatt minst 20 observerte tilfelle – tilsvarende en SIR på 1,64 – for å få et statistisk signifikant resultat.

Vurderingene i den foreliggende rapporten svekkes av at de bygger på få tilfeller. Et bedre grunnlag for vurdering av kreftrisiko blant ansatte ved norske biomedisinske laboratorier ville foreligget dersom alle

universiteter/laboratorier hadde deltatt i studien, ikke bare Rikshospitalet, Radiumhospitalet, Folkehelseinstituttet, og universitetene i Bergen og Tromsø. En utvidet undersøkelse i seg selv vil ikke nødvendigvis gi et klart svar alene, idet eksponeringene kan variere fra laboratorium til laboratorium. For å få en skjerpet vurdering vil man måtte supplere med opplysning om eksponeringer, og det kan gjøres i en kasus-kontrollundersøkelse der det innhentes eksponeringsdata for de som er blitt syke og for friske referansepersoner. En slik studie vil kunne gi et verdifullt bidrag til kunnskapen om kreftisiko ved landets biomedisinske forskningslaboratorier.

I 1997 forelå det en berettiget mistanke om en overrisiko for kreft ved forskningslaboratorier i Norge (Rosenborg). I 1999 ble derfor alle slike laboratorier for annen gang invitert til å delta i en nasjonal epidemiologisk undersøkelse, men flere av eierne var avventende. De påfølgende årene ble det rapportert flere enkelttilfeller av hematologisk kreft blant personer som hadde studietid eller arbeidserfaring fra Rosenborglaboratoriene. Siden den foreliggende studien ikke omfatter studenter, har vi i samarbeid med Kristensen (STAMI) sett på data fra Rosenborgundersøkelsen med sterkere fokus på undergruppene ansatte og forskere. Risiko for hematologisk kreft er satt opp i forhold til år for første ansettelse i Tabell 8. Tabellen viser, som omtalt i Dybing-rapporten, totalt 7 nye tilfeller av hematologisk kreft mot forventet 2,5 og en statistisk signifikant overrisiko for ansatte før 1990, men ingen tilfeller blant dem som først ble ansatt i eller etter 1990. I tillegg inntreffer alle de 7 tilfellene 14–25 år etter første ansettelse, hvilket gjør at man ikke kan utelukke at arbeidsmiljøet ved dette laboratorium har hatt betydning for utvikling av de oppståtte kreftsykdommene. Eksponering for benzen kan ha vært en medvirkende årsak til den økte risiko (Kristensen 2008).

Resultatene fra Kristensens undersøkelse (Rosenborg) bør derfor etter vår mening følges opp over lengre tid, for at man skal få en større visshet om omfanget av problemet og større presisjon i risikoanslagene knyttet til de antatte kjemiske eksponeringene før 1990. Et annet viktig forhold er å undersøke hvorvidt den påviste økte risiko er begrenset til eksponeringer før 1990. Det er vanskelig å konkludere med at laboratoriearbeid er uten kreftfare når det foreligger såpass sterke holdepunkter for risiko fra undersøkelsene ved Rosenborglaboratoriene. Den foreliggende studien er alene for liten til å sette resultatene i et riktig perspektiv. For å kunne si noe mer om risikoen for kreft ved biomedisinske forskningslaboratorier vil Kreftregisteret opprettholde sitt forslag fra 1999 som en nasjonal undersøkelse. Vi vil anbefale følgende:

- Universitetene i Oslo, Bergen, Trondheim, Tromsø og Universitetet for miljø- og biovitenskap (tidligere Landbrukshøgskolen på Ås) inngår i en undersøkelse med enkle data over personer tilknyttet aktuelle laboratorier, samtidig som også andre laboratorier inviteres.
- Gjennomføring av en kasus-kontrollundersøkelse vurderes dersom antallet av de krefttilfeller som er i søkelyset, blir stort nok for å kunne trekke en sikker konklusjon.
- Rosenborgundersøkelsen følges opp over lengre tid.

Tabell 8 Observerte (Obs) og forventet (Forv) antall tilfeller av hematologisk kreft blant ansatte og stipendiater ved Rosenborglaboratoriene, etter startår for ansettelse (SIR = standardisert incidensratio. 95% KI = 95% konfidensintervall)

Startår	Obs	Forv	SIR	95% KI
<1970	2	0,8	2,57	0,31-9,27
1970-1979	3	0,8	3,79	0,78-11,1
1980-1989	2	0,6	3,18	0,38-11,5
1990+	0	0,3	0,00	0,00-11,8
Totalt	7	2,5	2,78	1,12-5,73

Referanser

- Aas GB, Aagnes B, Strand LA, Grimsrud TK. Suggested excess of occupational cancers in Norwegian offshore workers: preliminary results from the Cancer Registry Offshore Cohort. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35(5):397–9.
- Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lyng E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25 Suppl 2:1–116.
- Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasco AJ. Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960–1989. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18(1):64–7.
- Blair A, Stewart PA, Tolbert PE, Grauman D, Moran FX, Vaught J, Rayner J. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br J Ind Med*. 1990;47(3):162–8.
- Brown TP, Paulson J, Pannett B, Coupland C, Coggon D, Chilvers CE, Sasco AJ. Mortality pattern among biological research laboratory workers. *Br J Cancer*. 1996;73(9):1152–5.
- Carpenter L, Beral V, Roman E, Swerdlow AJ, Davies G. Cancer in laboratory workers. *Lancet*. 1991;338(8774):1080–1.
- Cordier S, Mousel ML, Le Goaster C, Gachelin G, Le Moual N, Manderèau L, Carrat F, Michaud G, Hemon D. Cancer risk among workers in biomedical research. *Scand J Work Environ Health*. 1995;21(6):450–9.
- Cordier S. Risk of cancer among laboratory workers. *Lancet*. 1990 May 5;335(8697):1097.
- Daly L, Herity B, Bourke GJ. An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute. *Occup Environ Med*. 1994;51(5):295–8.
- Dybing E, Olsen JH, Reitan JB, Sanner T, Skerfving S. *Kreftsaken på NTNU; Endelig vurdering*. Oslo: Kunnskapsdepartementets Rådgivende medisinske ekspertgruppe, 2008.
- Ersdal G, Harbitz O, Riise G, Greve MC, Sørensen HT, Storrø T, Schei E. NOU 2007:9. *Rosenborgsaken; Det offentlige håndtering av kreft hos ansatte og studenter ved Norges lærerhøgskole i Trondheim/Den allmennvitenskapelige høgskolen*. Oslo: Norges offentlige utredninger, 2007.
- Hodges LC, Smith JL, Garrett A, Tate S. Prevalence of glioblastoma multiforme in subjects with prior therapeutic radiation. *J Neurosci Nurs*. 1992;24(2):79–83.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol 29. Lyon: IARC, 1982.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Dry-Cleaning, some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals*. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; Vol 63. Lyon: IARC, 1995.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *A review of human carcinogens - Part F: Chemical agents and related occupations*. Monographs Meeting - 100 F - A review of human carcinogens - Part F: chemical agents and related occupations - Highlights and Summary of evaluations. Lyon: IARC, 2009 (3 Nov). <http://monographs.iarc.fr/pdfnews/WG-100F.pdf> (Accessed 11 Dec 2009)
- Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ. Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. *Am J Ind Med*. 2003;44(4):343–50.
- Kirkeleit J, Riise T, Bråtveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control*. 2008;19(1):13–23.
- Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. *Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU*. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 2007.
- Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Incidence of lymphohaematopoietic cancer at a university laboratory: a cluster investigation. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(1):11–5.
- Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. *Tilleggsrapport: Forekomst av hematologisk kreft ved*

- Rosenborglaboratoriene, NTNU. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 2007.
- Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkin DM, Bray F, Møller B. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1218–31.
- Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8(3):406–19.
- Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, Moneta G, Mearelli I, Ojajärvi A, Hernberg S, Koskinen H, Pukkala E. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med*. 1994;25(6):851–66.
- Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *Epicure*. Seattle, WA: HiroSoft International Corporation, 1993.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica*. 2009;48(5):646–790.
- Pukkala E. Cancer risk by social class and occupation. A survey of 109,000 cancer cases among Finns of working age. *Contributions to epidemiology and biostatistics*. Vol 7. Basel: Karger, 1995.
- Rachet B, Partanen T, Kauppinen T, Sasco AJ. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *Am J Ind Med*. 2000;38(6):651–65.
- Ron E, Schneider AB. Thyroid cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention* 3rd edition. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). New York: Oxford University Press, 2006:975–94.
- Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*. 1988;319(16):1033–9.
- Sasco AJ. Cancer risk in laboratory workers. *Lancet*. 1992;339(8794):684.
- Sasco AJ. Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biologique et médicale; Le point sur les connaissances épidémiologiques actuelles. *Méd sci (Paris)*. 1989;5:489–98.
- Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y. Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part I-the cohort study. *Am J Ind Med*. 2003;44(6):600–10.
- van Barneveld TA, Sasco AJ, van Leeuwen FE. A cohort study of cancer mortality among Biology Research Laboratory workers in The Netherlands. *Cancer Causes Control*. 2004;15(1):55–66.
- Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, Ojajärvi A, Boffetta P, Malats N. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(3):165–74.
- Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med*. 1999;35(4):382–9.



Informasjon til personer med erfaring fra vitenskapelige laboratorier, og som er inkludert i prosjektet "Kreftforekomst blant laboratorieansatte"

På oppdrag fra Kunnskapsdepartementet planlegger Kreftregisteret å foreta en vurdering av kreftforekomst blant personer som har arbeidet ved utvalgte forskningslaboratorier i Norge. Studien omfatter laboratorieansatte, vitenskapelig personell og stipendiater (ca 1500 til sammen) som arbeidet med biologiske materialer mellom 1946 og 1996. Oppdraget kommer i kjølvannet av en undersøkelse ved Rosenborg-laboratoriene ved NTNU (Trondheim), som viste en mulig sammenheng mellom tidligere laboratoriearbeid og blodkreft eller lymfekreft.

På 1990-tallet ble en internasjonal undersøkelse av kreft blant laboratoriepersonell planlagt av kreftforskningssenteret i Lyon (IARC), med norsk deltakelse styrt fra Rikshospitalet (professor Olav Hilmar Iversen). Dessverre ble prosjektet aldri fullført. Planen er nå å gjennomføre den norske delen av studien ved å benytte de samme personellister som ble utarbeidet på 1990-tallet. Datatilsynet, Regional komité for medisinsk forskningsetikk, og Helsedirektoratet har godkjent at den norske delen av studien fullføres.

Personellistene inneholder navn, fødselsnummer og opplysninger om ansettelse ved laboratoriene. Personoversikten planlegges koblet mot data fra Kreftregisteret med opplysninger om eventuelle kreftdiagnoser og tidspunkt for diagnose. Opplysning om postadresse er hentet fra Det sentrale personregister etter pålegg fra Datatilsynet, kun for å sende ut dette brev. Etter kobling vil alle identifiserbare opplysninger (slik som fødselsnummer, navn, adresse, og laboratorium) bli fjernet og erstattet med løpenumre eller koder før videre bearbeiding og analyse. En liste med identitet og løpenummer/koder vil oppbevares under forsvarlige sikkerhetsmessige betingelser hos Kreftregisterets dataleveringsenhet. Alle opplysninger behandles strengt konfidensielt, og all rapportskrivning og publisering vil skje uten at enkeltpersoner kan kjennes igjen.

Studien vil benytte kreftforekomsten i hele den norske befolkning som sammenligningsgrunnlag. I tillegg kan det bli aktuelt å sammenligne forekomsten i ulike grupper av laboratorieansatte. Resultatene vil foreligge i løpet av 2009. I uidentifisert form vil personoversikten med kreftdata oppbevares i 10 år etter prosjektslutt, fordi det er viktig å dokumentere hva som er gjort, og fordi det kan være ønskelig å gjøre en oppfølgende kartlegging av eksponeringer ved laboratoriene. Alle data om helseforhold vil bli slettet etter 10 år.

Kreftregisteret beklager dersom noen føler seg forulempet av å motta informasjon såpass lenge etter at den opprinnelige studien var planlagt. Gjennomføringen og resultatene vil ikke få noen direkte konsekvenser for dem som er med. Rapport vil bli skrevet til Kunnskaps-departementet, og resultatene kan bli publisert i et vitenskapelig tidsskrift.

Vi vil presisere følgende:

- 1) Datatilsynet krever at vi individuelt informerer alle som er med på personellistene.
- 2) Studien er ikke avhengig av noen form for medvirkning fra dem som mottar dette brev.
- 3) Kartleggingen er frivillig, noe som innebærer at det er mulig å reservere seg mot å bli telt. Du må i så fall kontakte Kreftregisteret per telefon, epost eller brev. Reservasjoner vil ikke ha noen konsekvenser for den enkelte, men kan skape usikkerhet om resultatene av studien.

Samfunnet ved Kunnskapsdepartementet og dets rådgivere ser det som viktig at man får et korrekt bilde av forekomsten av kreft blant personer med laboratorieerfaring. Vi ber om forståelse for at prosjektet er igangsatt, og vi håper flest mulig godtar at studien fullføres uten reservasjoner.

Oslo, juni 2009

Tom K Grimsrud
forsker, dr.med.

VENNLIGST ADRESSER POST TIL KREFTREGISTERET OG IKKE TIL ENKELTPERSONER

Postadresse:
PB 5313 Majorstuen
0304 Oslo

Kontoradresse:
Fr. Nansens vei 19
0369 Oslo

Telefon: 22 45 13 00
Telefaks: 22 45 13 70

E-post: kreftregisteret@kreftregisteret.no
Internett: www.kreftregisteret.no

Bedriftsnr. Kreftreg.: 974 707 160
Org. nr. RR HF: 987 399 708
Bankkonto: 6468.05.02275

Prosjektbeskrivelse

Kreftrisiko blant ansatte ved vitenskapelige laboratorier – oppfølging av den norske del av en internasjonal undersøkelse i regi av IARC

På 1990-tallet ble det kjent at fire tidligere ansatte og studenter ved Botanisk institutt, NTNU, hadde fått blodkreft eller lymfekreft, heretter benevnt hematologisk kreftsykdom. Alle fire hadde hatt hele eller deler av sin virksomhet ved laboratoriene ved Rosenborg. Det ble senere kjent at ytterligere fire personer hadde fått hematologisk kreftsykdom. Disse fire hadde hatt aktiviteter ved laboratorier på Kjemisk institutt (i det samme bygget på Rosenborg som laboratoriene ved Botanisk institutt). Fem av de åtte berørte (syke eller deres pårørende) fremmet krav om erstatning.

I sammenheng med erstatningssakene ble det avgitt faglige uttalelser basert på individuelle vurderinger av mulig sammenheng mellom eksponering og utvikling av sykdom. Det ble ikke vurdert overrisiko på gruppebasis. Innenfor gruppen som søkte erstatning kunne det likevel se ut til å være en klar opphopning og forhøyet risiko av hematologisk kreft.

I forbindelse med erstatningssakene ba Regjeringsadvokaten Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) i 2004 om å få beregnet antall tilfeller av hematologisk kreft som man kunne forvente blant alle som hadde deltatt i laboratorievirksomheten. For å få et nærmere estimat på antallet, ble NTNU i april samme år bedt av STAMI om å utarbeide personlister over studenter, ansatte og doktorgradsstudenter. Listene inneholdt navn og fødselsnummer på over 7000 personer og er utgangspunktet for den senere koblingen mot Kreftregisteret (KRG). For denne koblingen hadde STAMI konsesjon fra Datatilsynet og resultatene ga grunnlaget for en foreløpig rapport om kreftrisikoen for ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene.

Høsten 2006 ble det stilt spørsmål ved om staten hadde undersøkt sakens helsemessige sider grundig nok, og hvordan erstatningssakene hadde blitt håndtert av NTNU og Kunnskapsdepartementet (KD). For å få en bred vurdering og belysning av alle sider av saken, nedsatte Regjeringen i desember 2006 et granskningsutvalg som skulle vurdere det offentliges samlede håndtering av helseskadelige arbeidsforhold for studenter og ansatte ved de tidligere Rosenborglaboratoriene i Trondheim på 1970- og 1980-tallet. KD oppnevnte samtidig en rådgivende medisinsk ekspertgruppe, ledet av Erik Dybing, som skulle bistå departementet med kvalifiserte medisinske råd i kartleggingen og oppfølgingen av sakens helsemessige sider.

I sin vurdering av 15. juni 2007 trakk ekspertgruppen en foreløpig konklusjon om en økt forekomst av hematologisk kreftsykdom for enkelte grupper med tilknytning til Rosenborglaboratoriene. Ekspertgruppen anbefalte også at det blir gjennomført en oppdatering av datamaterialet fra en europeisk samarbeidsstudie vedrørende ansatte på biomedisinske og landbruksrelaterte forskningslaboratorier koordinert av International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Frankrike (se nedenfor for nærmere beskrivelse).

12. september 2008

For å oppfylle ekspertgruppens mandat, er det formålstjenlig å fremskaffe så mye materiale som mulig for å belyse arbeidsforhold og helsefare for laboratorieansatte. I den sammenheng vises det til den tidligere innsamlingen av persondata fra norske biomedisinske og landbruksrelaterte forskningslaboratorier utført tidlig på 1990-tallet. Disse dataene skulle inngå i en større europeisk undersøkelse om krefthyppighet i laboratoriemiljøer. En oppdatert analyse av det tidligere innsamlete materiale i den såkalte IARC-kohorten vil være meget interessant for ekspertgruppen. Behovet for slike data forsterkes av Granskningsutvalgets konklusjoner (NOU 2007:9). Informasjon fremkommet ved oppdatering av IARC-kohorten sammenholdt med øvrig forskningslitteratur på området vurderes i så måte som svært verdifullt for ekspertgruppen, fordi dette vil gi gruppen et best mulig grunnlag å konkludere på.

KD ønsker at den norske delen av studien oppsummeres, og Kreftregisteret (KRG) har sagt seg villig til å bistå med oppgaver som beskrevet nedenfor. Brev av 2007 ber KRG gjøre dette (vedlegg 2). Vedlagt følger også kopi av kontrakten mellom KD og KRG (vedlegg 3).

Bakgrunn:

I 1988 satte IARC i gang en studie av kreftrisiko blant ansatte i biomedisinske og landbruksrelaterte forskningslaboratorier. Bakgrunnen for studien var en observasjon av to spesielle sarkomer (en svulsttype) hos laboratorieansatte ved Pasteurinstituttet (INCERM) i Paris (Sasco 1989, Cordier 1990). Formålet med studien var å avdekke hvorvidt laboratorieansatte i resten av Europa hadde høyere risiko for å få kreft enn den generelle befolkningen. Norge bidro med data som ett av 9 land. Den norske delen av samarbeidet ble ledet av professor Olav Hilmar Iversen ved Rikshospitalet og Universitetet i Oslo (UiO). KRGs kontaktperson var Aage Andersen, tidligere forsker og avdelingsleder. Resultatene av den samlede studien ble aldri publisert, men noen av de 9 deltakerlandene, som Sverige og Nederland, har publisert sine respektive resultater (Wennborg et al. 1999, van Barneveld et al. 2004).

Risikofaktorer – karsinogener:

Flere observasjonsstudier blant laboratorieansatte har antydnet en sammenheng mellom laboratorieagens som radionuklider, benzen og andre organiske løsningsmidler, fikseringsmidler og formaldehyd og glutaraldehyd og hematologisk kreft (Golden et al. 2006, Kauppinen et al. 2003, Makropoulos og Alexopoulos 2006, Rachet et al. 2000, van Barneveld et al. 2004, Vecchio et al. 2003). Dokumentasjonen i disse studiene er imidlertid usikker, dels på grunn av manglende karakterisering av eksponering i gruppene som er undersøkt, og dels på grunn av lavt antall deltakere i flere av undersøkelsene. Det henvises til rapportene "Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU" og "Tilleggsrapport: Forekomst av hematologisk kreft ved Rosenborglaboratoriene, NTNU" for nærmere beskrivelse av kunnskapsgrunnlaget.

Hensikt:

Hensikten med denne studien er å undersøke forekomsten av kreft blant ansatte ved norske biomedisinske og landbruksrelaterte forskningslaboratorier.

12. september 2008

Materiale og metode:

I forbindelse med denne IARC studien ble det i Norge etablert en kohort (personoversikt) over ansatte ved biomedisinske og landbruksrelaterte forskningslaboratorier i Norge. Opplysninger om arbeidsforhold i perioden fra etter andre verdenskrig til 1996 ble samlet inn via det enkelte laboratorium. I Norge ble ca. 1500 vitenskaplige ansatte inkludert i kohorten. Opplysninger om kreft ble koplet på ved KRG. Dette materialet ble utlevert til IARC midt på 1990-tallet.

I dette prosjektet er disse opplysningene nødvendige for gjennomføringen (kobling skjer ved bruk av fødselsnummer):

Fra IARC-kohorten (personoversikten):

- fødselsdato
- stillingsangivelse
- tidspunkt for arbeidsstart ved laboratoriet
- tidspunkt for arbeidsslutt ved laboratoriet
- type laboratorium

Fra KRG:

- opplysninger vedrørende kreftdiagnose(r)
- tidspunktet for diagnose

Fra Det sentrale personregister (folkeregisteret) identifiseres:

- døde – dødsdato
- emigrerte – emigrasjonsdato

Kreftregisteret skal gjennomføre koblingen av dataene etter nødvendige godkjennelser er innhentet. Etter gjennomført kobling vil videre analyse skje av aidentifiserte data.

Det vil bli beregnet standardiserte innsidens ratio (SIR) basert på befolkningsgjennomsnittet (justert for alder, kjønn og observasjonsperiode). I tillegg vil det bli gjort intern-sammenligninger ved regresjonsanalyser (Poisson-regresjoner). Analysene vil bli utført på gruppeplan, med beregning av konfidensintervaller for risikoestimatene. Oppfølgingen vil ende enten ved død, emigrasjon eller ved endt oppfølging 31.12.2006.

Tillatelser:

Konsesjon

Den norske delen av IARC-kohorten ble etablert tidlig i 1990-årene og hadde i sin tid konsesjon fra Datatilsynet etter personregisterloven. Professor Olav Hilmar Iversen ved UiO og Rikshospitalet var opprinnelig ansvarlig for denne kohorten. Det er ikke klarlagt hvorvidt konsesjonen ble gitt til ham personlig, til UiO eller til Rikshospitalet som Iversen arbeidet ved den gangen. Etter Iversens bortgang i 1997 oppfattet UiO det slik at institusjonen overtok det formelle ansvaret for kohorten, altså behandlingsansvaret. Det er beklageligvis ikke søkt om ny konsesjon etter at denne ble ugyldig i forbindelse med at personopplysningsloven erstattet personregisterloven. Dette skyldes først og fremst at prosjektleder døde i 1997, uten at det var noen naturlig etterfølger til vedkommendes arbeidsoppgaver.

12. september 2008

UiO har ikke lenger behov for materialet, og har i brev av 28. november 2007 samtykket i at databehandlingsansvaret kan overføres til KRG (vedlegg 4). KRG vil derfor søke Datatilsynet via NSD om konsesjon for å oppbevare IARC-kohorten videre og om å få koble den mot kreftregisteret og det sentrale personregister for ovennevnte formål. Det vil bli søkt om å kunne oppbevare selve IARC-kohorten i minst 15 år til, mens det koblete filen vil avidentifiseres etter kvalitetssikring. Det vil søkes om å kunne oppbevare datamaterialet i minimum 10 år etter publisering slik at resultatene kan etterprøves hvis ønskelig.

Informasjon og samtykke

Innsamlingen og bruken av forskningsdataene var ikke basert på samtykke fra de registrerte, men ble samlet inn via det enkelte laboratorium. Prosjektleder informerte laboratoriene om studien og formålet med denne. Trolig ble det gitt kollektiv informasjon om innsamlingen via det enkelte laboratorium. Verken UiO, KD eller KRG har funnet frem til opprinnelig dokumentasjon i saken, og vet derfor ikke hva de registrerte faktisk ble informert om. UiO har også vært i kontakt med Datatilsynet, men heller ikke tilsynet har denne informasjonen. Det er likevel slik at den ønskede bruk av materialet i denne studien har et formål som er sammenfallende med formålet bak opprettelsen av IARC-kohorten.

For denne studien vil de laboratorier hvis ansatte inngikk som en del av IARC-kohorten få informasjon om den planlagte sammenstilling og analyse av data i forkant av gjennomføringen (vedlegg 5). Institusjonene vil bli bedt om å spre informasjonen i fagmiljøet. Det enkelte berørte laboratorium vil også informeres om undersøkelsens resultater. Det er grunn til å tro at denne informasjonen også vil bli spredt til de tidligere vitenskapelige ansatte som fortsatt har forbindelser til fagmiljøet. I samsvar med forskningsetiske prinsipper vil informasjonen bli gitt de berørte før de gjøres tilgjengelig for offentligheten.

Individuell informasjon til den enkelte oppleves som uforholdsmessig vanskelig. Kohorten omfatter ca. 1500 individer. Det vises til at Datatilsynet i sin veileder til forskere angir at et utvalg på 1000 ofte vil innebære at varslingen vil anses å være uforholdsmessig vanskelig. Det finnes for øvrig ingen oversikt over hvor disse bor per i dag eller hvor mange som er live.

KRG vil for denne studien søke Regional komité for forskningsetikk, SørØst (REK) om tilrådning, Helsedirektoratet (HDir) om dispensasjon fra taushetsplikten og Datatilsynet om konsesjon.

Prosjektplan (2008-2009):

Midten av mai	Kontrakten mellom KD og KRG foreligger
Midten av juni	Søknader til REK, Datatilsynet/NSD og HDir innsendt (forventet saksbehandlingstid er ca 4 mnd inkl. sommerferie)
Slutten av oktober	Forventet svar fra REK, Datatilsynet/NSD, HDir og informasjon sendt ut til laboratoriene
Midten av januar	Analysearbeidet mm. ferdigstilles
Midten av april	Rapport ferdigstilles

12. september 2008

Gjennomføringen av denne tidsplanen avhenger av eksterne institusjoners saksbehandlingstid, og må eventuelt justeres. Analysearbeidet kan ikke påbegynnes før de nødvendige tillatelsene foreligger.

Prosjektgruppe:

Tom K. Grimsrud, prosjektleder og seniorforsker, Kreftregisteret
Aage Andersen, seniorforsker, ekstern konsulent
Jan Ivar Martinsen, rådgiver, Kreftregisteret
Unn E. Hestvik, spesialkonsulent, Kreftregisteret

Fordeling av arbeidsoppgaver innen prosjektgruppen:

Prosjektleder - Faglig oppfølging, vurdering, utforming av infoskriv, rapportskrivning
Senior forsker - Beskrive og kvalitetssikre datasett, tolke/vurdere analyser, rapportskrivning
IT-rådgiver - Tilrettelegging, kobling, kvalitetssikring, analyser, tabeller/graffer
Spesialkonsulent - Søknader, administrasjon, utforming av infoskriv, kontakt med laboratorier

Budsjett (2008):

For Kreftregisterets arbeid beregnes følgende utgifter som dekkes av Kunnskapsdepartementet (i norske kroner):

<u>Lønn</u>		
Nødvendig personell	Stilling	
Seniorforsker	100% i 8 uker	98 462
Forskningsstøtte	100% i 8 uker	80 769
Spesialkonsulent	100% i 8 uker	54 615
<i>Antall stillinger/lønnskostn. pr år</i>		233 846
Årlige personellkostnader	<i>* inkl avgifter/forsikring +45 %</i>	339 077
<u>Operative kostnader</u>		
* Drift - på grunnlag av årlig kostnad		25 385
* Konsulentbistand, tilsv 3 mnd	<i>Aage Andersen</i>	160 000
* Sluttrapport – publisering		5 000
Årlige operative kostnader		190 385
Oppdragspris		529 462
Merverdiavgift	<i>* 25 % av total kostnader</i>	132 365
Total pris for oppdragsgiver		661 827

Referanser:

1. Cordier S. Risk of cancer among laboratory workers. Lancet 1990; 335:1097.
2. Golden R, Pyatt D, Shields PG. Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility. Crit Rev Toxicol 2006; 36: 135-53.
3. Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ. Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. Am J Ind Med 2003; 44: 343-50.
4. Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. Rapport. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 2007. 25 sider.

12. september 2008

5. Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Tilleggsrapport: Forekomst av hematologisk kreft ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. Rapport. Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt, 2007. 17 sider.
6. Makropoulos V, Alexopoulos EC. Case report: hydroquinone and/or glutaraldehyde induced acute myeloid leukemia? *J Occup Med Toxiol* 2006; 1: 19.
7. Racht B, Partanen T, Kauppinen T, Sasco AJ. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *Am J Ind Med* 2000; 38: 651-65.
8. Sasco AJ. Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biologique et médicale. *Med Sci* 1989; 5: 489-98.
9. Van Barnefeld TA, Sasco AJ, van Leeuwen FE. A cohort study of cancer mortality among biology research laboratory workers in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 55-66.
10. Vecchio D, Sasco AJ, Cann CI. Occupational risk in health care research. *Am J Ind Med* 2003; 43: 369-97.
11. Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel I Sweden. *Am J Ind Med* 1999; 35: 382-89.