

Kreft registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



Kreft-epidemiologiske studier - tid fra eksponering til sykdom?

EcoOnlines «sommerseminar 2021» 10. november 2021

Jo S Stenehjem, forsker, ph.d., ved Kreftregisteret, Forskningsavdelingen

Slides fra kolleger

Tom K Grimsrud, forsker/overlege ved Kreftregisteret, Forskningsavdelingen

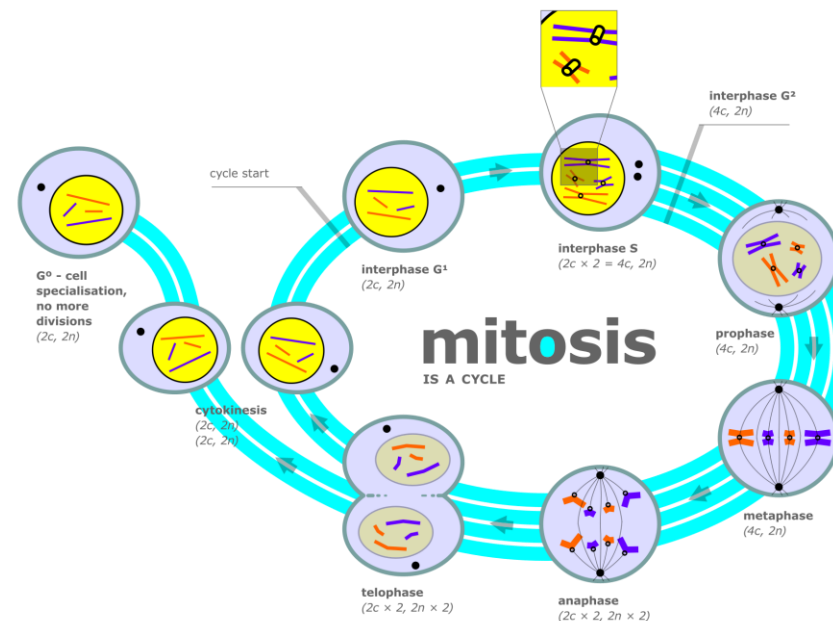
Leon A. M. Berge, postdoktor, Universitetet i Oslo, Avd. for biostatistikk

Disposisjon

- Kreftsykdom, karsinogenese, kreftrisiko og trender – fra epidemiologiens ståsted
- Ny, dypere og bredere kunnskap siste 10 år
viktige bidrag fra molekylærbiologi, dyrestudier, klinisk forskning
- Kreftregisterets studier på offshorearbeidere
- Hvor går veien fra dagens kunnskap – og usikkerhet – til praktisk forebygging?

Kreft – en sykdom vi aldri blir helt kvitt?

- Celledeling er nøkkelen til vekst, utvikling og et langt liv for flercellede organismer.
- Celledelingen sårbar: ofte går noe feil, feil må repareres, eller cellen dør
- Når feil ikke repareres → celledeling kommer ut av kontroll, og cellene viser økt evne til overlevelse, da minner det om kreft
- Vi kaller det kreft når cellene vokser inn i annet vev og sprer seg til andre steder i kroppen.



Cancer in Norway 2020

Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway

Special issue:
Kreft i Norge – hva sier tallene?

Kreftregisteret

Spesialutgave 2020

Kreft i Norge – hva sier tallene?

5.4 Incidence trends

Figure 5.3: Time trends in age-standardised (Norwegian standard) incidence rates for selected cancers, 1961–2020

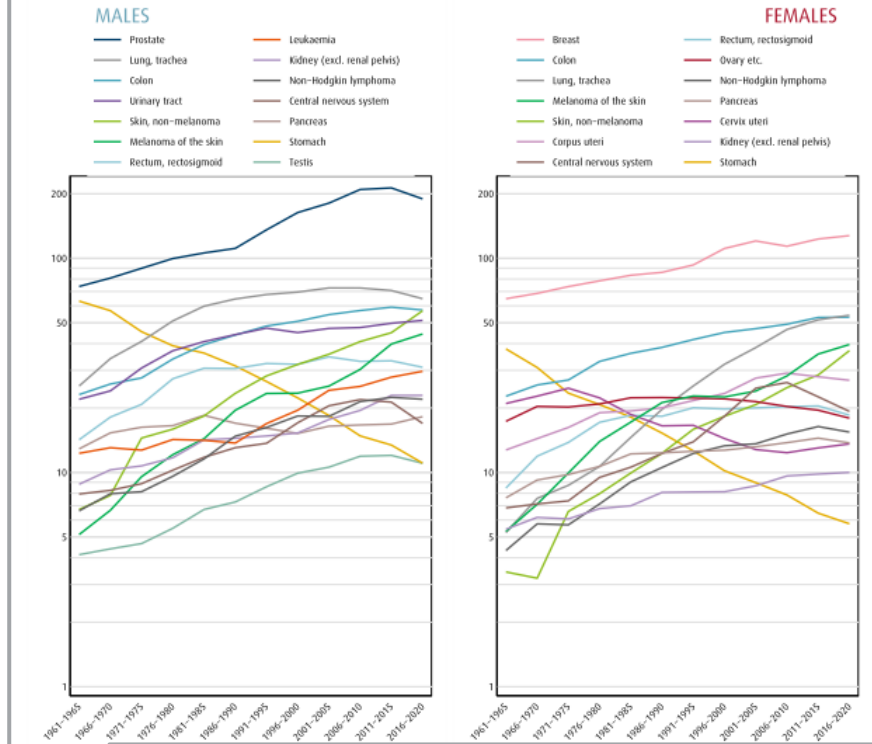
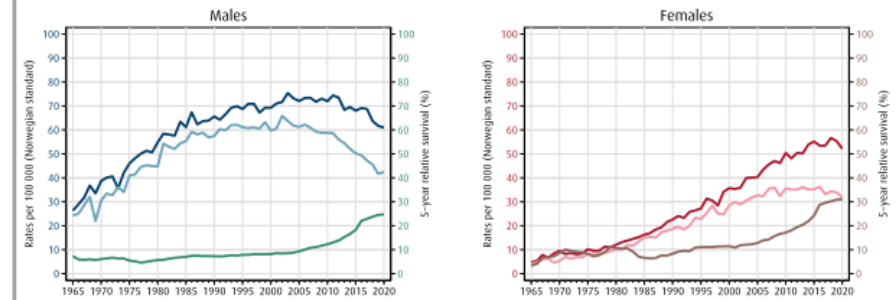


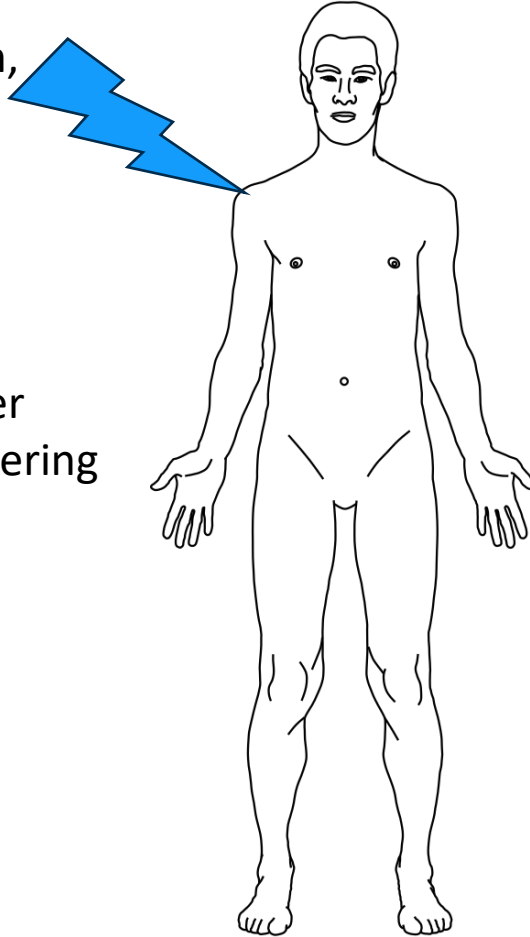
Figure 9.1: Trends in incidence and mortality rates and 5-year relative survival proportions

Figure 9.1-j: Lung, trachea (ICD-10 C33–34)



Karsinogener (ytre påvirkninger)

- Fysiske faktorer: Stråling
sol, røntgen, radon,
kjernefysisk
- Kjemisk
karsinogenese: Partikler/støv
Ultrafine partikler?
Grunnstoffer
Kjemiske forbindelser
Sammensatt eksponering
Medisiner
Kosthold/drikke
Tobakksrøyk
Luftforurensning
...
- Biologiske agens: Biologiske agens
virus
bakterier
parasitter
toksiner (aflatoksin)



Vertsfaktorer

- Medfødt økt sårbarhet (normalvarianter, dvs
vanlige, «single nucleotide polymorfisms», snp)
- Medfødt høy risiko (genfeil, mutasjon),
f.eks. redusert evne til reparasjon av genfeil som
ofte oppstår ved celledeling
- Hormoner
veksthormon
kjønns hormoner
svangerskap
- Kroniske sykdommer, infeksjoner,
betennelsestilstander
- Immunsystemet

Karsinogener (ytre påvirkninger)

Fysiske faktorer:

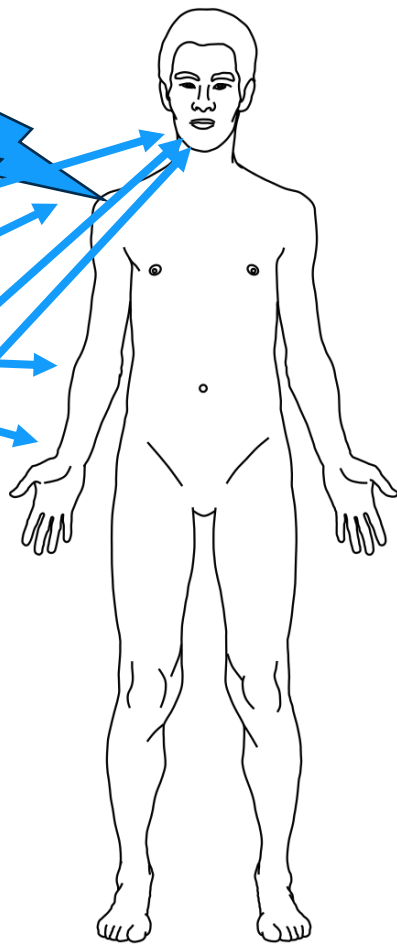
Stråling
sol, røntgen, radon,
kjernefysisk

Kjemisk
karsinogenese:

Partikler/støv
Ultrafine partikler?
Grunnstoffer
Kjemiske forbindelser
Sammensatt eksponering
Medisiner
Kosthold/drikke
Tobakksrøyk
Luftforurensning
...

Biologiske agens:

Biologiske agens
virus
bakterier
parasitter
toksiner (aflatoksin)



Vertsfaktorer

Medfødt økt sårbarhet (normalvarianter, dvs vanlige, «single nucleotide polymorfisms», snp)

Medfødt høy risiko (genfeil, mutasjon), f.eks. redusert evne til reparasjon av genfeil som ofte oppstår ved celledeling

Hormoner
veksthormon
kjønns hormoner
svangerskap

Kroniske sykdommer, infeksjoner,
betennelsestilstander

Immunsystemet

Karsinogener (ytre påvirkninger)

Fysiske faktorer:

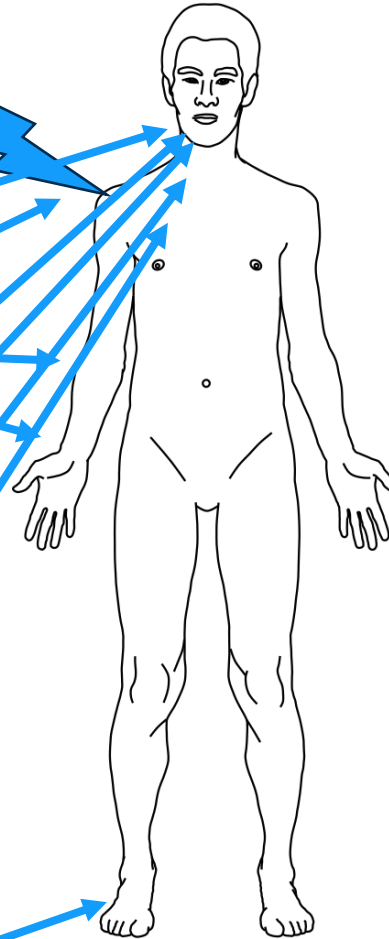
Stråling
sol, røntgen, radon,
kjernefysisk

Kjemisk
karsinogenese:

Partikler/støv
Ultrafine partikler?
Grunnstoffer
Kjemiske forbindelser
Sammensatt eksponering
Medisiner
Kosthold/drikke
Tobakksrøyk
Luftforurensning
...

Biologiske agens:

Biologiske agens
virus
bakterier
parasitter
toksiner (aflatoksin)



Vertsfaktorer

Medfødt økt sårbarhet (normalvarianter, dvs
vanlige, «single nucleotide polymorfisms», snp)

Medfødt høy risiko (genfeil, mutasjon),
f.eks. redusert evne til reparasjon av genfeil som
ofte oppstår ved celledeling

Hormoner
veksthormon
kjønnsormoner
svangerskap

Kroniske sykdommer, infeksjoner,
betennelsestilstander

Immunsystemet

Karsinogener (ytre påvirkninger)

Vertsfaktorer

Fysiske faktorer:

Stråling
sol, røntgen, radon,
kjernefysikk

Kjemisk
karsinogenese:

Partikler/støv
Ultrafine partikler?
Grunnstoffer
Kjemiske forbindelser
Sammensatt eksponering
Medisiner
Kosthold/alkohol
Tobakksrøyk
Luftforurensning
...

Biologiske agens:

Biologiske agens
virus
bakterier
parasitter
toksiner (aflatoksin)

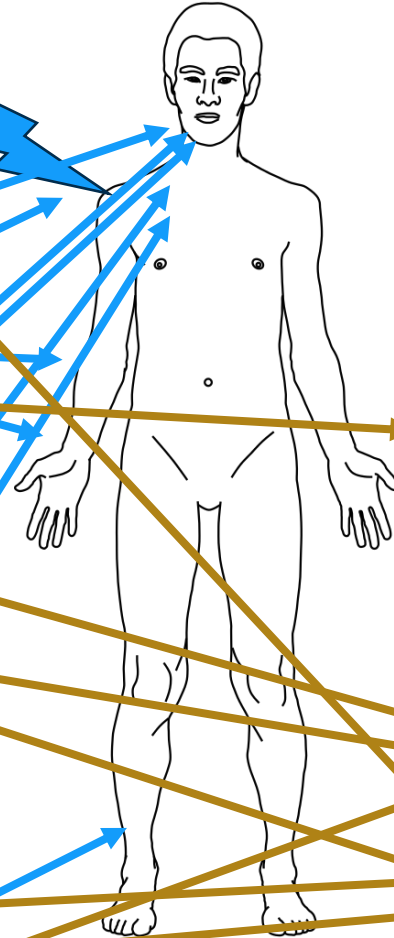
Medfødt økt sårbarhet (normalvarianter, dvs vanlige, «single nucleotide polymorfisms», snp)

Medfødt høy risiko (genfeil, mutasjon), f.eks. redusert evne til reparasjon av genfeil som ofte oppstår ved celledeling

Hormoner
veksthormon
kjønns hormoner
svangerskap

Kroniske sykdommer, infeksjoner, betennelsestilstander

Immunsystemet



Hvor hører skiftarbeid hjemme?

Egenskaper ved kreftceller (2011)



Kunnskap –
til dels fra kreftbehandling
– som gir grunnlag for
videre forskning på
årsaker, mekanismer og
behandlingsmetoder



'Hallmarks of cancer'

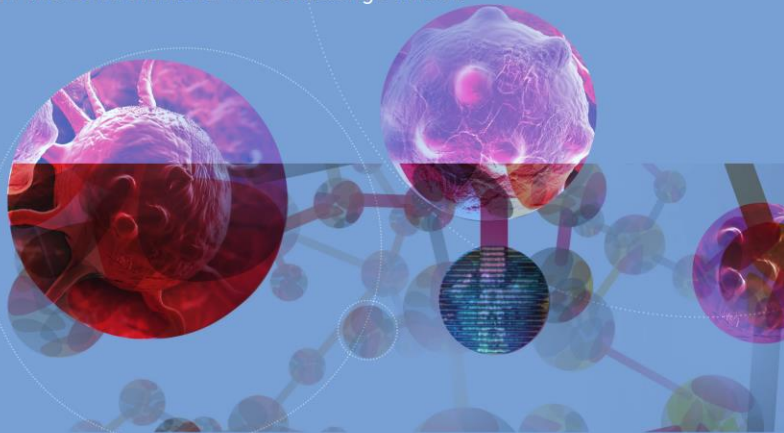


Scan to view this journal
on your mobile device

Carcinogenesis

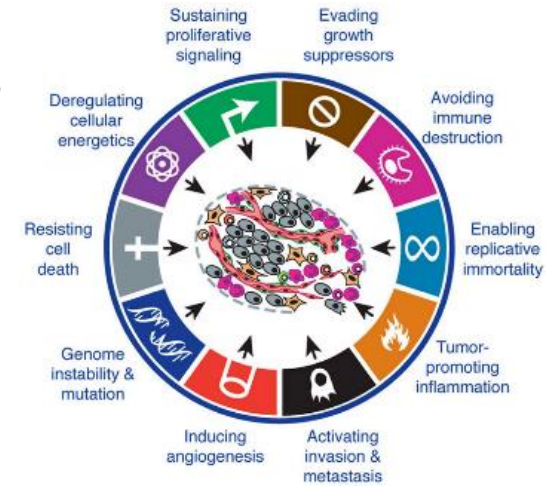
Integrative Cancer Research

Assessing the Carcinogenic Potential of Low-Dose Exposures
to Chemical Mixtures in the Environment: The Challenge Ahead



Volume 36 Supplement 1 June 2015
www.carcin.oxfordjournals.org

'The Halifax project' brukte 'Hallmarks of cancer'



Goodson *et al.*

Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposure to chemical mixtures in the environment: The challenges ahead (Review).

Carcinogenesis 2015; 36 Suppl 1: S254–96. (43 pages, 508 references)

174 forskere fra 28 land så på kjemikalier som ...

- finnes «overalt» i miljøet
- har spesifikke effekter
- ikke er livsstils-relaterte
- ikke er erkjente karsinogener

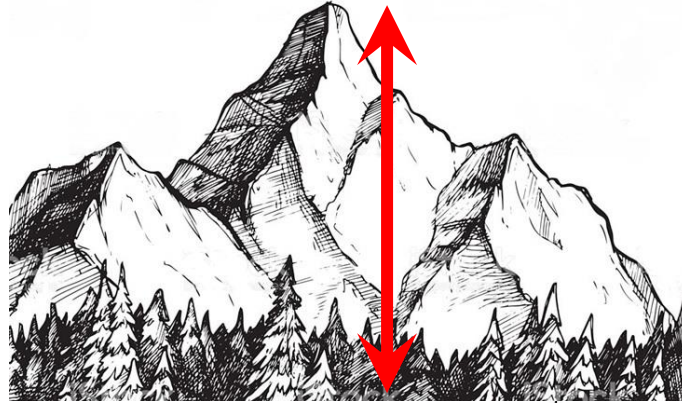
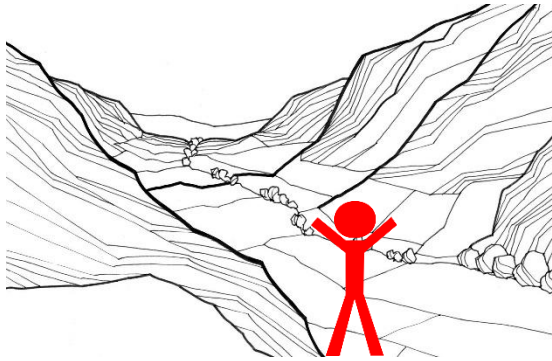
... og de fant bl.a.

- lavdose-effekter
- terskel-verdier

Epidemiologi

«Læren om sykdommenes forekomst
– og deres årsaker»

– *Hvor høyt er fjellet?*
Metode: Fotografering



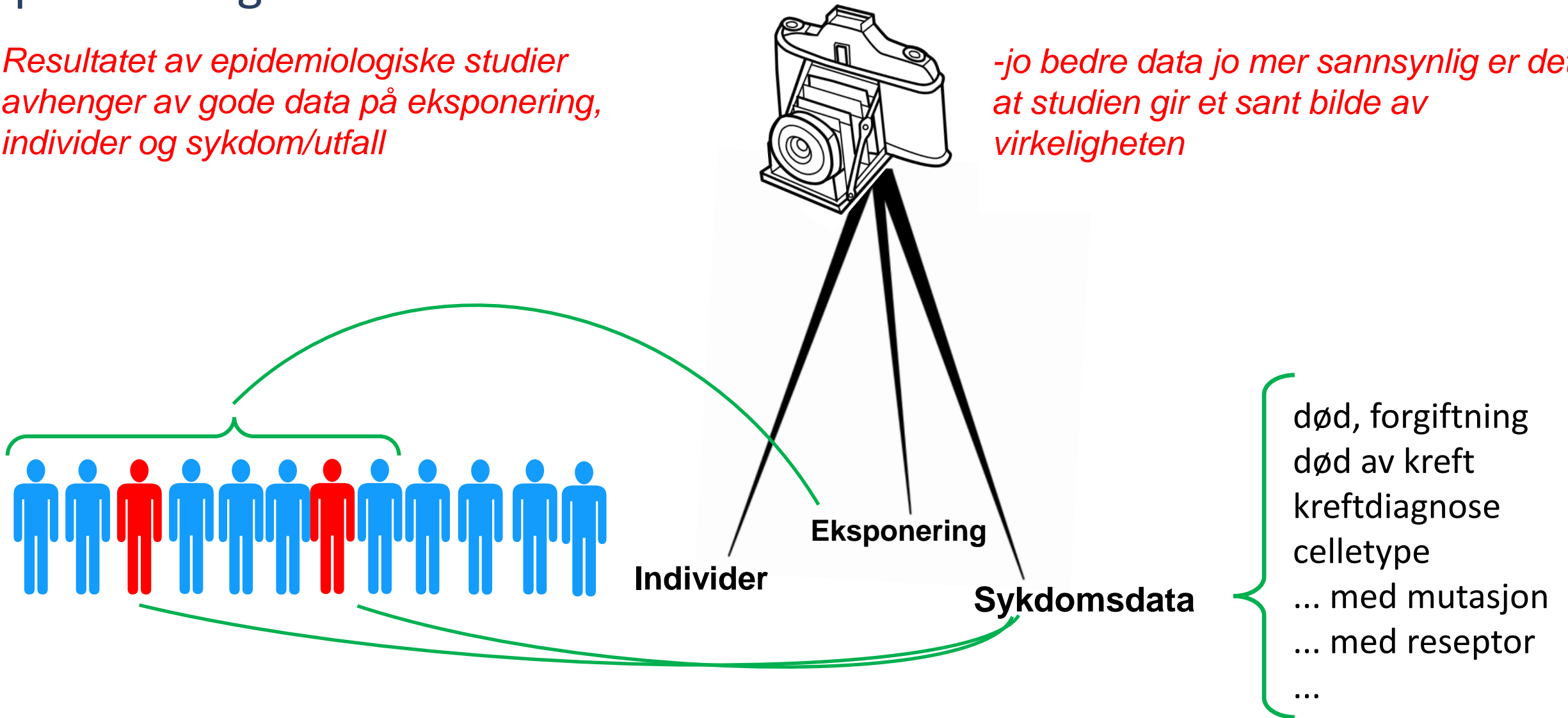
*Resultat av foto avhenger av mange forhold: dag, natt, tåke, klarvær, dalsøkk, granskog
mange bilder i alt, bare noen få tatt i klarvær fra et utsiktspunkt ...*

«conflicting results»??

Epidemiologiens kamera

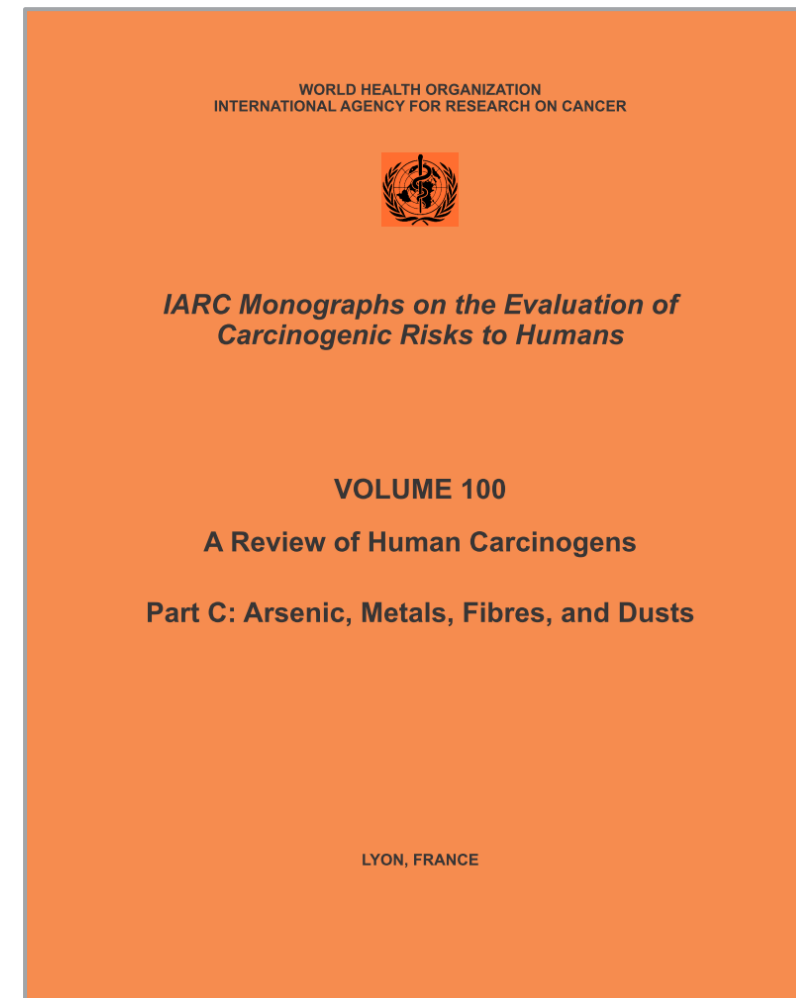
Resultatet av epidemiologiske studier avhenger av gode data på eksponering, individer og sykdom/utfall

-jo bedre data jo mer sannsynlig er det at studien gir et sant bilde av virkeligheten



Hva er kreftfremkallende for mennesker?

- IARC's monografier fra 1970-tallet
(IARC = WHO's internasjonale kreftforskningscenter)
- Internasjonale arbeidsgrupper («ekspertgrupper»)
Eksponering (typer, eksponeringsvei, organspesifikk),
Epidemiologi (humane studier, observasjonelle),
Dyrestudier (eksperimentelle),
Mekanistiske studier (biokjemi, molekylærbiologi)
- Kjemikalier, blandingseksponering, yrker, fysiske faktorer, mikroorganismer, livsstilsfaktorer
- Kvalitativ vurdering: Karsinogent eller ikke?
 - Skyldes sammenhengen tilfeldighet, skjevheter eller effektforveksling?
 - Gruppe 1 (tilstrekkelige holdepunkter), Gr. 2A (sannsynlig), Gr. 2B (mulig), Gr. 3 (ikke klassifiserbar)



IARC's nettsider en god kilde til kvalitetssikret og uhildet informasjon om kreftfremkallende stoffer

Eksempel fra <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

IARC MONOGRAPHS ON THE IDENTIFICATION OF CARCINOGENIC HAZARDS TO HUMANS

Search: benzene

NEWS MEETINGS CLASSIFICATIONS PUBLICATIONS PRIORITIES PREAMBLE STAFF CONTACT

CAS No.	Agent	Group	Volume	Year	Additional information
541-73-1	<i>meta</i> -Dichlorobenzene	3	73	1999	
56894-91-8	1,4-Bis(chloromethoxymethyl)benzene	3	15, Sup 7, 71	1999	
60-09-3	<i>para</i> -Aminoazobenzene	2B	8, Sup 7	1987	
60-11-7	<i>para</i> -Dimethylaminoazobenzene	2B	8, Sup 7	1987	
611-06-3	2,4-Dichloro-1-nitrobenzene	2B	123	2020 online	
71-43-2	Benzene	1	29, Sup 7, 100F, 120	2018	

://www.iarc.fr

IARC's nettsider – agens også etter krefttype, her lungekreft

International Agency for Research on Cancer



List of classifications by cancer sites with *sufficient* or *limited* evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–129^a

Cancer site	Carcinogenic agents with <i>sufficient</i> evidence in humans	Agents with <i>limited</i> evidence in humans
Lung	Acheson process, occupational exposures associated with Aluminum production Arsenic and inorganic arsenic compounds Asbestos (all forms) Beryllium and beryllium compounds	Acid mists, strong inorganic Art glass, glass containers and pressed ware (manufacture of) Benzene Biomass fuel (primarily wood), indoor emissions from

Eksempel på lungekreft fra

https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf

Bis(chloromethyl)ether; chloromethyl methyl ether (technical grade) Cadmium and cadmium compounds Chromium(VI) compounds Coal, indoor emissions from household combustion Coal gasification Coal-tar pitch Coke production Engine exhaust, diesel Haematite mining (underground) Iron and steel founding MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Nickel compounds Opium (consumption of) Outdoor air pollution Painting Particulate matter in outdoor air pollution Plutonium Radon-222 and its decay products Rubber production industry Silica dust, crystalline Soot Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand Tobacco smoking Welding fumes X-radiation, gamma-radiation	household combustion of Bitumens, occupational exposure to oxidized bitumens and their emissions during roofing Bitumens, occupational exposure to hard bitumens and their emissions during mastic asphalt work Carbon electrode manufacture <i>alpha</i> -Chlorinated toluenes and benzoyl chloride (combined exposures) Cobalt metal with tungsten carbide Creosotes Diazinon Fibrous silicon carbide Frying, emissions from high-temperature Hydrazine Insecticides, non-arsenical, occupational exposures in spraying and application Printing processes 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>para</i> -dioxin
--	---

IARC's siste vurdering av benzen i 2018



6. EVALUATION AND RATIONALE

6.1 Cancer in humans

There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of benzene. Benzene causes acute myeloid leukaemia in adults.

Positive associations have been observed for non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphoid leukaemia, multiple myeloma, chronic myeloid leukaemia, acute myeloid leukaemia in children, and cancer of the lung.

A small minority of the Working Group considered that benzene also causes non-Hodgkin lymphoma. A separate small minority considered that a positive association was not observed for cancer of the lung.

6.2 Cancer in experimental animals

There is *sufficient evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of benzene.

6.3 Overall evaluation

Benzene is carcinogenic to humans (Group 1).

6.4 Rationale

Support for Group 1 from mechanistic data

A Group 1 evaluation was supported by mechanistic data demonstrating that benzene exhibits many of the key characteristics of carcinogens. In particular, there is *strong evidence*, including in exposed humans, that benzene: is metabolically activated to electrophilic metabolites; induces oxidative stress and associated oxidative DNA damage; is genotoxic, inducing DNA damage and chromosomal changes; is immunosuppressive; and causes haematotoxicity.

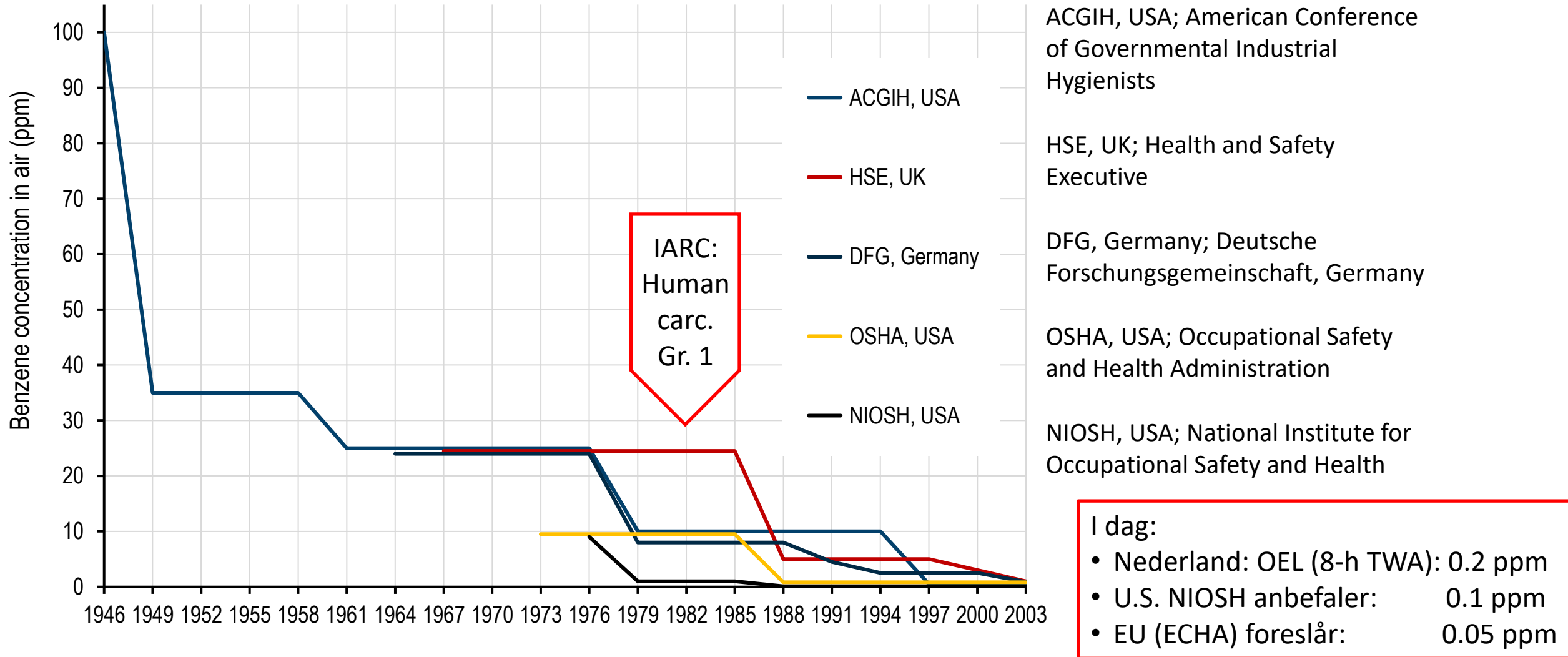
- Sikkert kreftfremkallende for akutt myelogen leukemi
- Mulig kreftfremkallende for andre lymfe- og blodkreftformer samt lunge, selv om det var uenighet rundt lunge.

Monografiene kan lastes fritt ned herfra:

<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans>

Benzen, grenseverdier for yrkeseksponering (TLVs)

Kilde: Capleton AC, Levy LS. Chemico-Biological Interactions 153–154 (2005) 43–53



Kreftregisterets studier blant offshorearbeidere

- Overhyppighetsstudier
- Årsaksrettetstudier mot
 - Benzen og lymfe/blodkreft
 - Benzen og hudkreft
 - UVR og hudkreft
- Pågående:
 - Skiftarbeid og bryst hos kvinner og men
 - Skiftarbeid-prostata
 - Benzen og blærekreft
 - Benzen og lungekreft

Historiske linjer

- Ulykker setter HMS på dagsorden



Bravo-blowout, 1977



Alexander Kielland-accident, 1980

Kreftfare ved oljeutvinning og oljeprodukter

Tidsskr Nor Lægeforen nr. 34-35-36, 1983, 103, 2300-2305

Kreftfaren i forbindelse med oljeutvinning og i petroleumsrelatert industri er ikke alarmerende så sant man tar tilstrekkelig hensyn til tilgjengelig viten på området. Slik konkluderer forfatterne av denne artikkelen etter å ha gitt en oversikt over de kreftfremkallende faktorer i olje og oljeprodukter og de holdepunkter man har for kreftfare innen oljeindustrien. Den største faren i dag er ukjente kreftfremkallende stoffer der skadevirkningene først vil kunne vise seg etter lang tids eksponering, og der man foreløpig ikke har tilstrekkelige testresultater til å vurdere risikoen. Behovet for forskning og løpende kontroll bør derfor understreket.

Ole Didrik Lærum
Gades Institutt
Avdeling for patologi
5016 Haukeland sykehus

Åge Haugen
Toksikologisk avdeling
Statens institutt for folkehelse
Oslo 1

Sverre J. Mørk
Gades Institutt
Avdeling for patologi
5016 Haukeland sykehus

Tor Norseth
Yrkeshygienisk Institutt
Gydass vei 8
Oslo 3

Hva omfatter oljeprodukter?

Før man kan gå inn på en vurdering av karsinogener og mulige eksponeringer, må man ha klart for seg hva oljeprodukter omfatter. Det dreier seg om flere tusen organiske forbindelser når vi tar med alle de forskjellige kjemiske produkter som er utvunnet eller produsert av olje. Grovt sett kan vi dele petroleumsproduktene inn i råolje, petroleumsderivate løsningsmidler, forskjellige typer voks og asfalt eller jordbøk. Råolje er en blanding av flere forskjellige hydrokarboner hvor noen opptrer i gassform, noen i fast form og andre igjen i væskeform. I tillegg til drivstoff kommer forskjellige produkter fra kjemisk industri. Disse omfatter alt fra asfalt og voks til motorolje og

KARTLEGGING AV KREFTTRISIKO OG DØDELIGHET BLANT ANSATTE I NORSK OFFSHOREVIRKSOMHET

Prosjektprotokoll

Kreftregisteret
Institutt for epidemiologisk kreftforskning

23. desember 1992

Kreftregisteret

INSTITUTT FOR EPIDEMIOLOGISK KREFTFORSKNING

Opprettet på initiativ av Landsforeningen mot Kreft
Drives av Sosialdepartementet

Navn
Fødselsnr (11 siffer)
Adresse

1998

UNDERSØKELSE OM ARBEIDSMILJØ, LEVEVANER OG KREFTTRISIKO I NORSK OFFSHOREVIRKSOMHET

Kreftregisteret gjennomfører nå en kartlegging av krefttrisiko og dødelighet i norsk offshorevirksomhet. Undersøkelsen omfatter alle tidligere og nåværende ansatte på faste og flyttbare plattformer (innretninger) på norsk kontinentalsokkel, og gjennomføres i forståelse og samarbeid med arbeidsgiverorganisasjonene og alle fagforeninger som organiserer arbeidstakere offshore.

Aktuell utfordring: HMS i petroelumsvirksomheten

- Engen-utvalget (Arbeids- og sosialdepartementet) 2017 →
- Stortingsmelding nr 12 2017–2018 (HMS i petroleumsvirksomheten)
- Regjeringens mål å være verdensledende

Helse, arbeidsmiljø og sikkerhet
i petroleumsvirksomheten

Rapport fra petroleumssektorens arbeidsgiver



Hauglie: Høyt sikkerhetsnivå på sokkelen

En fersk stortingsmelding konkluderer med at det har vært en positiv utvikling i sikkerhetsnivået på norsk sokkel over tid, tross signaler om det motsatte.



Foto: Scapno
Artikkel av: NTB
6. april 2018 - 13.30

DET KONGELIGE
ARBEIDS- OG SOSIALDEPARTEMENTET

Meld. St. 12
(2017–2018)
Melding til Stortinget

Helse, miljø og sikkerhet
i petroleumsvirksomheten





Annonse:

**OZEMPIC**
(semaglutid)**OZEMPIC**

Oljearbeidernes sykdoms-byrde – og den nye regjeringens ansvar

Det er mange ubesvarte spørsmål tilknyttet sammenhenger mellom lavgradig eksponering og kronisk sykdom, både blant oljearbeidere og i samfunnet generelt. Vi håper at den nye regjeringen, med arbeids- og sosialministeren i spissen, bruker Oljepionerkommisjonens arbeid også til å se fremover.

Jo S. Stenehjøm/Tom K. Grimsrud

Publisert: 2021-09-22 — 05.46

Annonse:

Dårlig med tid, men ønsker å få med deg noen høydepunkter fra årets symposier under ECCMID* 2021?

[Les mer her](#)

Join the
Nordic Journey
ECCMID Digest by Pfizer

*European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases

Kun for helsepersonell

PP-PRE-NOR-0031



Kronikk: Jo S. Stenehjøm, forsker og epidemiolog ved Kreftrregisteret

Tom K. Grimsrud, spesialist i arbeidsmedisin og overlege ved Kreftrregisteret

DAGENS MEDISIN skriver 6. september om **kommissjonen** som er nedsatt av Arbeids- og sosialminister Røe Isaksen, og som er bedt om å vurdere en kompensasjonsordning for tidligere oljearbeidere som kan ha fått arbeidsrelaterte helseplager. Arbeidet er **tverrpolitisk forankret i Stortinget**. Kommisjonen

Annonse:



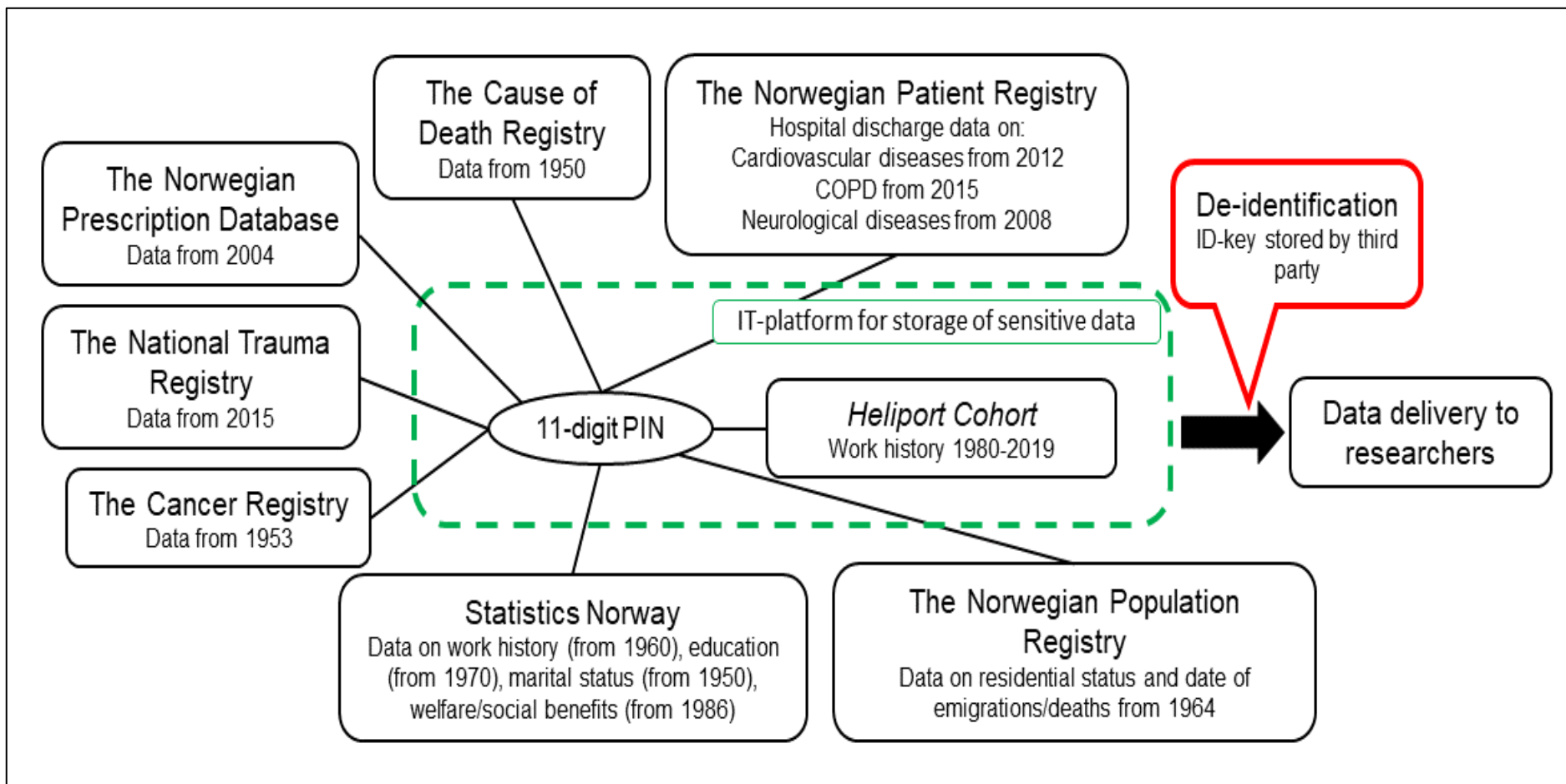
For
helse-
personell
– les mer
her...

Xultophy
insulin degudec/insulin lispro

NO21XUM0001 | Mar 2021

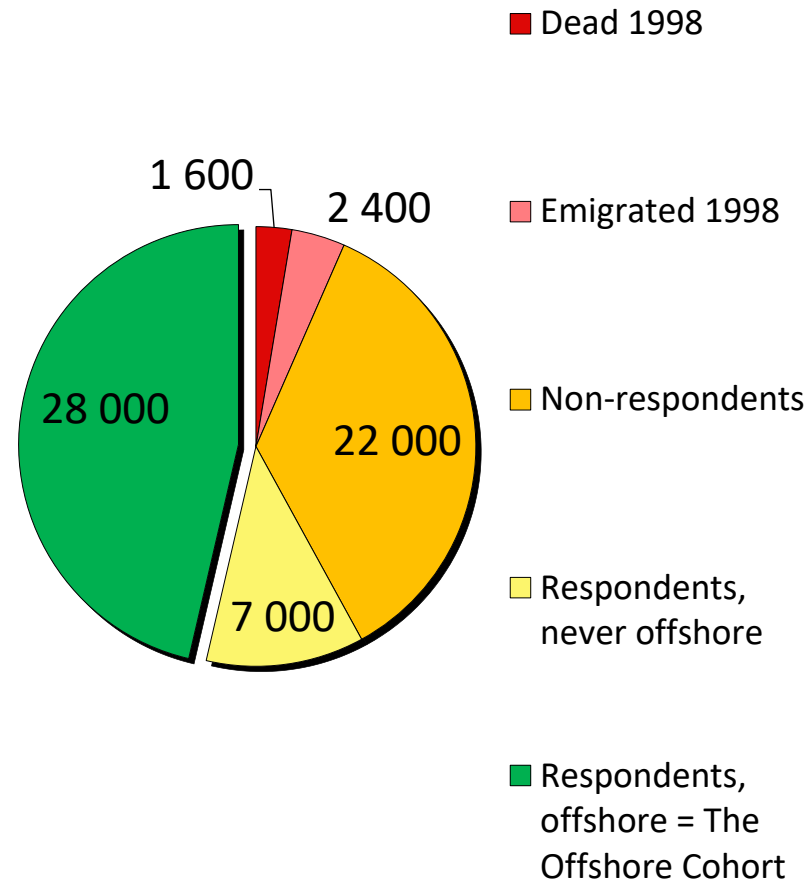
Hvordan?

Studere helseutfall



2.1. Etablering og beskrivelse av kohorten

- Spørreskjema sendt til 61 000 mulige offshorearbeidere fra personallister
- Ca 28 000 offshorearbeidere besvarte spørreskjema
- Detaljert informasjon om:
 - Utdanning
 - Arbeidshistorikk før, etter og i avspaseringsperioder offshore
 - Fritidsaktiviteter
 - Livsstilsfaktorer; røyking, alkoholforbruk og diett
- Offshorehistorikk 1965-1998
- Oppfølgingsperiode 1999-2011



2.2. Etablering og beskrivelse av kohorten

Kumulativt antall av første og siste ansettelse offshore etter

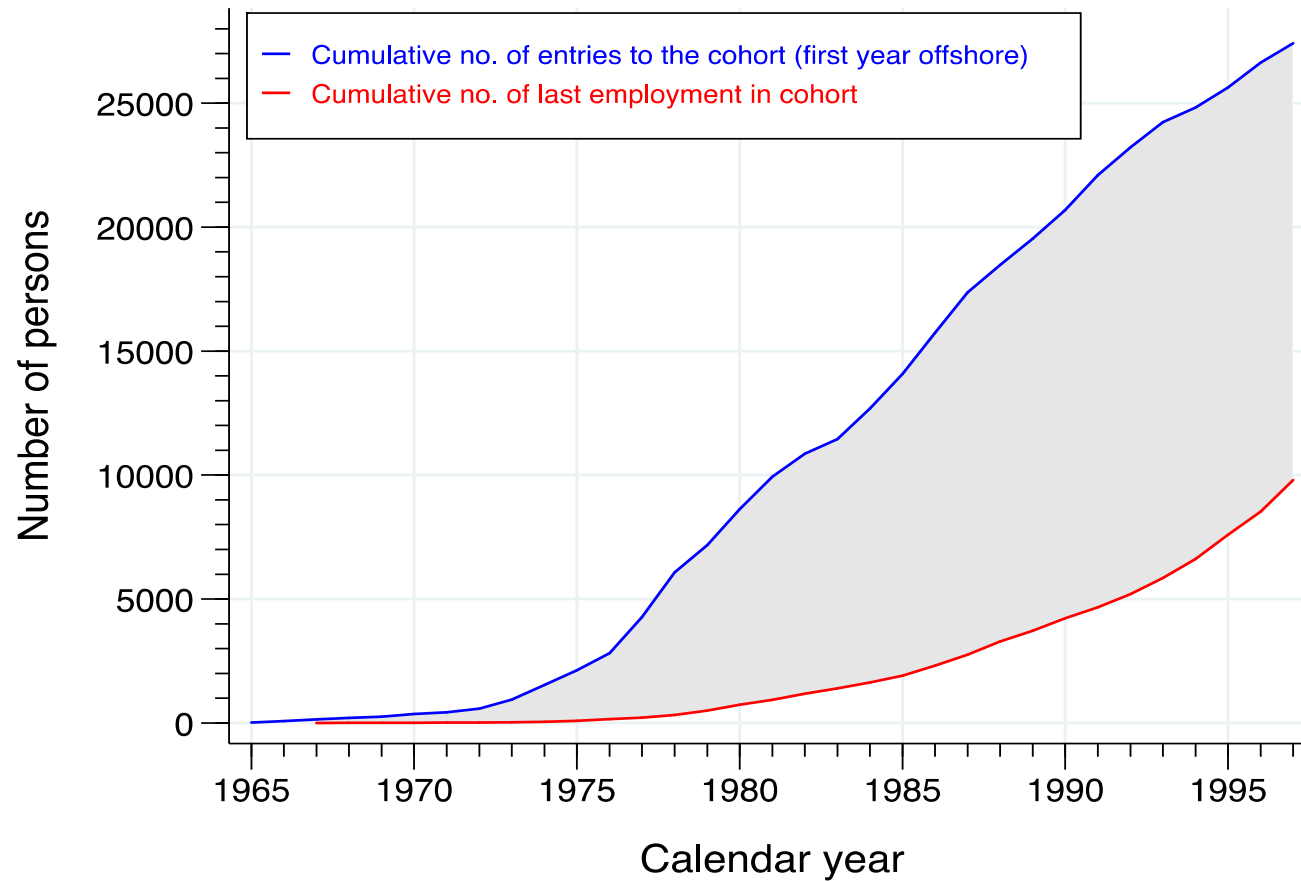


Table 3 Rating of the job categories relative to each other according to exposure burden (exposure intensity x duration x frequency) of performed tasks in four time periods.

Job category	Exposure burden (intensity x frequency x duration)			
	1970-79	1980-89	1990-99	2000 →
Process technicians ^a	2.4	2.4	2.1	1.8
Mechanics	1.9	1.9	1.6	1.4
Industrial cleaners	1.4	1.4	1.3	1.3
Process technicians ^b	1.4	1.4	1.1	0.9
Laboratory engineers	1.3	1.3	1.0	0.7
Deck crew	0.8	0.8	0.7	0.7
Plumbers and piping engineers	0.6	0.6	0.5	0.4
Non-destructive testing	0.5	0.5	0.4	0.4
Machinists	0.4	0.4	0.4	0.4
Electric instrument technicians	0.3	0.3	0.2	0.2
Scaffold crew	0.2	0.2	0.2	0.2
Sheet metal workers and welders	0.2	0.2	0.2	0.2
Insulators	0.2	0.2	0.1	0.1
Mud engineers and shale shaker operations*	*	*	-	-
Drill floor crew*	*	*	-	-
Surface treatment (painters)*	*	*	-	-
Drillers	-	-	-	-
MWD and mud loggers	-	-	-	-
Derrick employees	-	-	-	-
Well service crew	-	-	-	-
Control room operators	-	-	-	-
Electricians	-	-	-	-
Radio employees	-	-	-	-
Turbine operators	-	-	-	-
Hydraulics technicians	-	-	-	-
Chef and catering	-	-	-	-
Health, office and administration personnel	-	-	-	-

Table 4. Total score for exceedings of STEL by job category calculated as the sum of products of Exceedings of STEL and Frequency of these respective tasks performed.

Job category	STEL exceeding score (exceedings of STEL x frequency of the tasks)			
	1970-79	1980-89	1990-99	2000-
Process technicians ^a	9	9	8	8
Mechanics	6,5	6,5	6,5	6,5
Industrial cleaners	5,5	5,5	5,5	5,5
Process technicians ^b	4,5	4,5	4	4
Laboratory engineers and technicians	4	4	2	2
Deck crew	2,5	2,5	2,5	2,5
Plumbers and piping engineers	2	2	2	2
Non-destructive testing	1	1	1	1
Machinists	1	1	1	1
Scaffold crew	0,5	0,5	0,5	0,5
Sheet metal workers	0,5	0,5	0,5	0,5
Welders	0,5	0,5	0,5	0,5
Insulators	0,5	0,5	0,5	0,5
Electric instrument technicians	-	-	-	-
Derrick employees	-	-	-	-
Drill floor crew	-	-	-	-
Drillers	-	-	-	-
MWD and mud loggers	-	-	-	-
Mud engineers and shale shaker operations	-	-	-	-
Well service crew	-	-	-	-
Control room operators	-	-	-	-
Electricians	-	-	-	-
Surface treatment (painters)	-	-	-	-
Radio employees	-	-	-	-
Turbine operators	-	-	-	-
Hydraulics technicians	-	-	-	-
Catering	-	-	-	-
Chef	-	-	-	-
Health, office and administration personnel	-	-	-	-

Hva vet vi om tid fra eksponering til kreft?

Table 1 Values of variables used in the calculation of attributable fraction specific to the risk exposure periods

Risk exposure period Variable	Solid tumours		Haematopoietic malignancies	
	Men	Women	Men	Women
Latency	10–50 years	10–50 years	0–20 years	0–20 years
Risk exposure period	1956–1995	1956–1995	1986–2005	1986–2005
Peak latency ^a	35 years	35 years	15 years	15 years
Number of years in risk exposure period	40	40	20	20
Total number of those ever of working age during the risk exposure period, and alive in 2005	19.4 million	21.0 million	23.0 million	23.1 million
Ages included	25–90+	25–90+	15–84	15–79

^aPeak latency is the latency thought to relate to the highest number of cancer cases leading to current deaths or registrations.



Cohort Profile

Cohort Profile: The Norwegian Offshore Petroleum Workers (NOPW) Cohort

Jo S Stenehjem ^{1,2,3*} **Ronnie Babigumira**² **H Dean Hosgood**⁴
Marit B Veierød¹ **Sven Ove Samuelsen**⁵ **Magne Bråtveit**⁶
Jorunn Kirkeleit^{6,7} **Nathaniel Rothman**⁸ **Qing Lan**⁸
Debra T Silverman⁸ **Melissa C Friesen**⁸ **Trude E Robsahm**²
Kristina Kjærheim² **Bettina K Andreassen**² **Nita K Shala**² **Fei-Chih Liu**²
Leif-Åge Strand⁹ and **Tom K Grimsrud**²

¹Department of Biostatistics, Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, University of Oslo, Oslo, Norway, ²Department of Research, Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway, ³Division of Emergencies and Critical Care, Oslo University Hospital, Norway, ⁴Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, The Bronx, NY, USA, ⁵Department of Mathematics, University of Oslo, Oslo, Norway, ⁶Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway, ⁷Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, ⁸Division of Cancer Epidemiology and Genetics, Occupational and Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA and ⁹Institute of Military Medicine and Epidemiology, Norwegian Armed Forces Joint Medical Services, Sessvollmoen, Norway

Table 2. Standardized incidence ratios (SIRs) with 95% confidence intervals (CIs), by sex, in the Norwegian Offshore Petroleum Workers (NOPW) cohort ($n = 27\,917$), 1999–2017

Cancer site	ICD-10	Males (n = 25 347)			Females (n = 2570)		
		Obs.	Exp.	SIR (95% CI)	Obs.	Exp.	SIR (95% CI)
Oral cavity and pharynx	C01–C14	73	80.7	0.90 (0.71–1.14)	2	3.0	0.67 (0.08–2.43)
Oesophagus	C15	41	43.2	0.95 (0.68–1.29)	2	0.9	2.26 (0.27–8.16)
Adenocarcinoma	C15	27	24.2	1.12 (0.74–1.63)	1	0.3	3.45 (0.09–19)
Squamous cell carcinoma	C15	12	13.7	0.87 (0.45–1.53)	1	0.5	2.12 (0.05–12)
Colorectal	C18–C21	431	446.0	0.97 (0.88–1.06)	33	28.0	1.18 (0.81–1.66)
Larynx	C32	24	26.8	0.89 (0.57–1.33)	1	0.4	2.56 (0.06–14)
Lung	C34	386	356.6	1.08 (0.98–1.20)	23	21.1	1.09 (0.69–1.64)
Small-cell lung cancer	C34	53	54.8	0.97 (0.72–1.26)	5	3.9	1.29 (0.42–3.01)
Non-small-cell lung cancer	C34	333	301.8	1.10 (0.99–1.23)	18	17.2	1.05 (0.62–1.66)
Pleura	C38.4	32	13.5	2.38 (1.63–3.36)	0	0.1	—
Cutaneous melanoma	C43	214	219.4	0.98 (0.85–1.12)	32	19.8	1.62 (1.11–2.29)
Cutaneous squamous cell carcinoma	C44	133	119.3	1.12 (0.93–1.32)	10	6.1	1.65 (0.79–3.04)
Breast	C50	12	5.5	2.18 (1.13–3.81)	99	86.3	1.15 (0.93–1.40)
Prostate	C61	1277	1060.1	1.20 (1.14–1.27)	—	—	—
Kidney	C64	136	130.4	1.04 (0.87–1.23)	4	4.4	0.91 (0.25–2.33)
Bladder	C66–C68	213	214.2	0.99 (0.87–1.14)	6	5.1	1.18 (0.43–2.58)
Lymphohaematopoietic	C81–C96, D45–D47	292	312.3	0.93 (0.83–1.05)	16	17.4	0.92 (0.52–1.49)
Hodgkin lymphoma	C81	12	15.5	0.77 (0.40–1.35)	0	0.9	—
Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	C82–C91	206	225.1	0.91 (0.79–1.05)	11	11.9	0.92 (0.46–1.65)
Follicular lymphoma	C82	29	28.1	1.03 (0.69–1.48)	2	2.2	0.93 (0.11–3.35)
Mantle cell lymphoma	C83.1	13	8.5	1.46 (0.78–2.50)	0	0.2	—
Diffuse large B cell lymphoma	C83.3	45	36.2	1.24 (0.91–1.66)	2	1.8	1.10 (0.13–3.96)
Multiple myeloma	C90	48	47.8	1.00 (0.74–1.33)	1	2.5	0.40 (0.01–2.24)
Acute lymphoid leukaemia	C91.0	5	2.5	1.97 (0.64–4.61)	0	0.2	—
Chronic/small lymphoid leukaemia	C91.1	35	39.0	0.90 (0.63–1.25)	2	1.6	1.24 (0.15–4.48)
Acute myeloid leukaemia	C92.0	25	20.9	1.20 (0.77–1.77)	5	1.3	3.76 (1.22–8.78)
Chronic myeloid leukaemia	C92.1	8	6.0	1.33 (0.57–2.61)	0	0.4	—
Myelodysplastic syndrome	D46	17	18.8	0.90 (0.53–1.45)	0	0.8	—
All sites	C00–C96, D45–D47	3868	3602.0	1.07 (1.04–1.11)	303	268.3	1.13 (1.01–1.26)

Solide svulster =
lang latenstid.

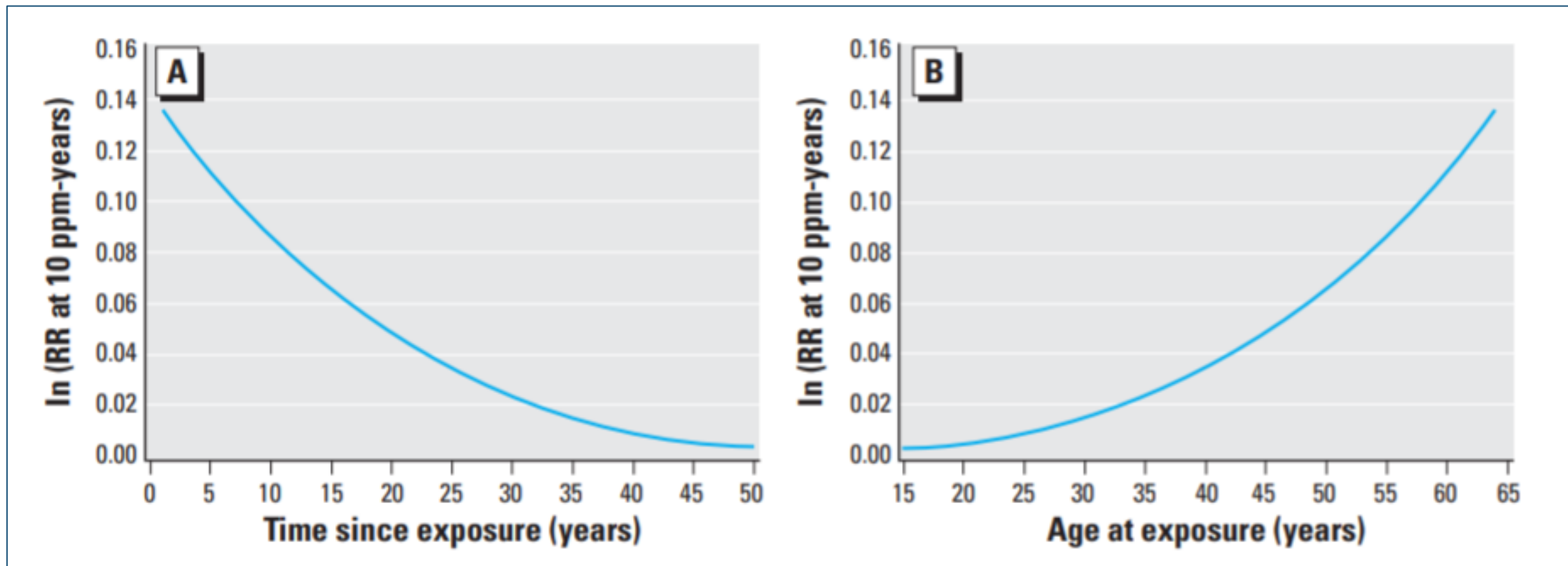
Opp mot 40 år fra
asbesteksponering til
mesotheliom eller
brysthinnekreft

Non-solide svulster =
Kort latenstid

<10 år fra
benzeneksponering til
akutt myelogen leukemi

ICD, International Classification Of Diseases; Obs., observed; Exp., expected.

Tids- og aldersvindu for benzeneksponering relatert til leukemi-dødelighet



Benzene Exposure Response and Risk of Myeloid Neoplasms in Chinese Workers: A Multicenter Case–Cohort Study

Martha S. Linet*, Ethel S. Gilbert*, Roel Vermeulen*, Graça M. Dores, Song-Nian Yin, Lutzen Portengen, Richard B. Hayes, Bu-Tian Ji, Qing Lan[†], Gui-Lan Li[†], Nathaniel Rothman[†]; on behalf of the Chinese Center for Disease Control and Prevention–US National Cancer Institute Benzene Study Group[‡]

Abstract

Background: There is international consensus that benzene exposure is causally related to acute myeloid leukemia (AML), and more recent evidence of association with myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myeloid leukemia (CML). There are uncertainties about the exposure response, particularly for MDS/AML.

Methods: In a case–cohort study of 44 MDS/AML cases and 44 CML cases, we evaluated combined MDS/AML risk factors calibrated with historical data. We used statistical modeling of occupational cumulative exposure and average intensity using Cox regression.

Results: Increased MDS/AML risk with increasing cumulative exposure in our a priori defined time window (2 to <10 years) before the time at risk was suggested ($P_{trend} = .08$). For first exposure (within the 2 to <10-year window) before age 30 years, the exposure response was stronger ($P = .004$) with rate ratios of 1.12 (95% confidence interval [CI] = 0.27 to 4.29), 5.58 (95% CI = 1.65 to 19.68), and 4.50 (95% CI = 1.22 to 16.68) for cumulative exposures of more than 0 to less than 40, 40 to less than 100, and at least 100 ppm-years, respectively, compared with no exposure. There was little evidence of exposure response after at least 10 years ($P_{trend} = .94$), regardless of age at first exposure. Average intensity results were generally similar. The risk for chronic myeloid leukemia was increased in exposed vs unexposed workers, but appeared to increase and then decrease with increasing exposure.

Conclusion: For myeloid neoplasms, the strongest effects were apparent for MDS/AML arising within 10 years of benzene exposure and for first exposure in the 2 to less than 10-year window before age 30 years.

Konklusjon: Sterkest effekt av benzen på leukemi observert før 10år siden eksponering, og for de med eksponering i et 2-10-års vindu før fylte 30 år

Risiko for leukemi og lymfom er høyest de 5-10 første årene etter benzeneksponering

Contents lists available at ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions
journal homepage:

ELSEVIER

Letter to the Editor

Comment on: Implications of latency period between benzene exposure and development of leukemia—A synopsis of literature

Keywords:
Benzene
Leukaemia
upwards triangle

ity to leukaemia in general, implicating a number of genes including the one coding for NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), an enzyme involved in the detoxification of the benzene metabolite benzoquinone [7–12], though more work is needed to clarify the precise relationships.
If there were individuals of different susceptibility to benzene-related disease in an exposed cohort, with time more and more

Fremhever at personer med lav genetisk tilbøyelighet for å utvikle leukemi kan gjøre latenstiden for benzen lenger og at dette også må tillegges vekt i erstatningsspørsmål rundt mulig yrkesbetinget sykdom

BJC

FULL PAPER

British Journal of Cancer (2015) 112, 1603–1612 | doi: 10.1038/bjc.2015.108

Keywords: benzene; case-cohort; cancer incidence; lymphohaematopoietic; offshore workers; petroleum industry

Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers

J S Stenehjem¹, K Kjærheim¹, M Bråtveit², S O Samuelsen³, F Barone-Adesi^{4,5}, N Rothman^{6,7}, Q Lan^{6,7} and T K Grimsrud^{*,1,7}

Risk according to benzene exposure

(tertiles among exposed)

Exposure metric*	AML (n=10)			CLL (n=12)			MM (n=17)		
	C	NC	HR† (95% CI)	C	NC	HR† (95% CI)	C	NC	HR† (95% CI)
Cumulative exposure (p.p.m.-years)									
Unexposed	2	547	1.0 (ref.)	1	547	1.0 (ref.)	4	547	1.0 (ref.)
T1 (<0.001–0.037)	2	372	1.4 (0.2, 11)	4	371	6.2 (0.7, 54)	3	373	1.0 (0.2, 4.5)
T2 (>0.037–0.123)	1	374	0.9 (0.1, 9.3)	2	373	3.1 (0.3, 34)	3	373	1.1 (0.3, 5.1)
T3 (0.124–0.948)	5	368	4.9 (0.9, 27)	5	370	6.7 (0.8, 60)	7	368	3.3 (1.0, 10)
<i>p Trend</i>			0.052			0.212			0.024
Average intensity (p.p.m.)									
Unexposed	2	547	1.0 (ref.)	1	547	1.0 (ref.)	4	547	1.0 (ref.)
T1 (<0.001–0.007)	1	373	0.8 (0.1, 8.7)	2	373	2.9 (0.3, 31)	4	372	1.3 (0.3, 5.4)
T2 (>0.007–0.013)	3	371	2.5 (0.4, 15)	5	370	7.6 (0.9, 65)	3	373	1.2 (0.3, 5.2)
T3 (>0.013–0.040)	4	370	3.2 (0.6, 19)	4	371	5.9 (0.6, 56)	6	369	2.7 (0.8, 9.1)
<i>p Trend</i>			0.092			0.094			0.099

* Categories were generated according to tertiles (T1–3) among exposed workers.

† Adjusted for age (as the time scale); benzene exposure from other work (yes, no); ever daily smoker (yes, no, unknown).

Abbreviations: **AML** = Acute myeloid leukaemia; **CLL** = Chronic lymphocytic leukaemia; **MM** = Multiple myeloma; **C** = Cases (n); **NC** = Non-cases (n); **HR** = Hazard ratio; **CI** = Confidence interval; **T** = tertile; **Bold** results indicate statistical significance at a 0.05-level.

Konklusjon blod-/lymfekreftstudie

- Det samlede bilde så ut til å peke i retning av en økende risiko for LH-cancer med økende risiko for benzeneksponering. Dette var tydeligst for KLL, MM, og AML.
- Resultatene pekte i retning av at benzeneksponering ved offshorearbeid økte risikoen for flere typer LH kreft, men studien hadde få kasus og risikoestimatene ble derved usikre.
- Våre funn er på linje med andre studier som har studert benzeneksponering og LH-kreft blant petroleumsarbeidere. Det er også funnet økt risiko for LH-kreft ved lave doser av benzeneksponering.

Accepted: 31 May 2017

DOI: 10.1002/ajim.22741

RESEARCH ARTICLE

WILEY **AMERICAN JOURNAL
OF
INDUSTRIAL MEDICINE**

Aromatic hydrocarbons and risk of skin cancer by anatomical site in 25 000 male offshore petroleum workers

Jo Steinson Stenehjem PhD¹ | Trude Eid Robsahm PhD¹ |

Magne Bråtveit PhD² | Sven Ove Samuelsen PhD³ | Jorunn Kirkeleit PhD^{2,4,5} |

Tom Kristian Grimsrud MD, PhD¹

Numbers of skin cancer by anatomical site

Anatomical site	All	CM	NMSC	
			SCC	Other
Total numbers	182	112	63	7
Head (incl. neck)	37	9	28	—
Trunk (incl. shoulder)	83	62	15	6
Upper limb	24	16	8	—
Upper arm	10	9	1	—
Forearm	5	5	0	—
Hand	8	1	7	—
NFS	1	1	0	—
Lower limb	19	15	3	1
Multiple sites	8	—	8	—
Unspecified site	11	10	1	—

Abbreviations: CM = cutaneous melanoma; ICD = international classification of diseases; NFS = no further specification; NMSC = non-melanoma skin cancer; SCC = squamous cell carcinoma.

Hazard ratios with 95% confidence intervals of upper limb skin cancer according to exposure to crude oil and benzene

Arbeidsrelaterte faktorer	Upper Limb (n=24)		
	Upper Arm (n=10)	Forearm and Hand (n=13)	Hand (n=8)
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Crude oil			
Unexposed	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Tertile 1 (>0-6 yrs)	1.04 (0.19-5.61)	NA	NA
Tertile 2 (>6-14 yrs)	0.91 (0.14-5.76)	2.84 (0.48-17)	4.33 (1.01-19)
Tertile 3 (>14-34 yrs)	0.44 (0.04-4.74)	4.37 (0.84-23)	5.09 (0.69-37)
<i>P_{trend}</i>	0.483	0.005	0.038
Benzene			
Unexposed	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Tertile 1 (>0-5 yrs)	1.36 (0.30-6.19)	NA	NA
Tertile 2 (>5-13 yrs)	1.53 (0.30-7.84)	5.02 (0.99-25)	5.26 (1.10-25)
Tertile 3 (>13-34 yrs)	NA	11 (2.12-54)	18 (1.81-171)
<i>P_{trend}</i>	0.188	<0.001	0.011

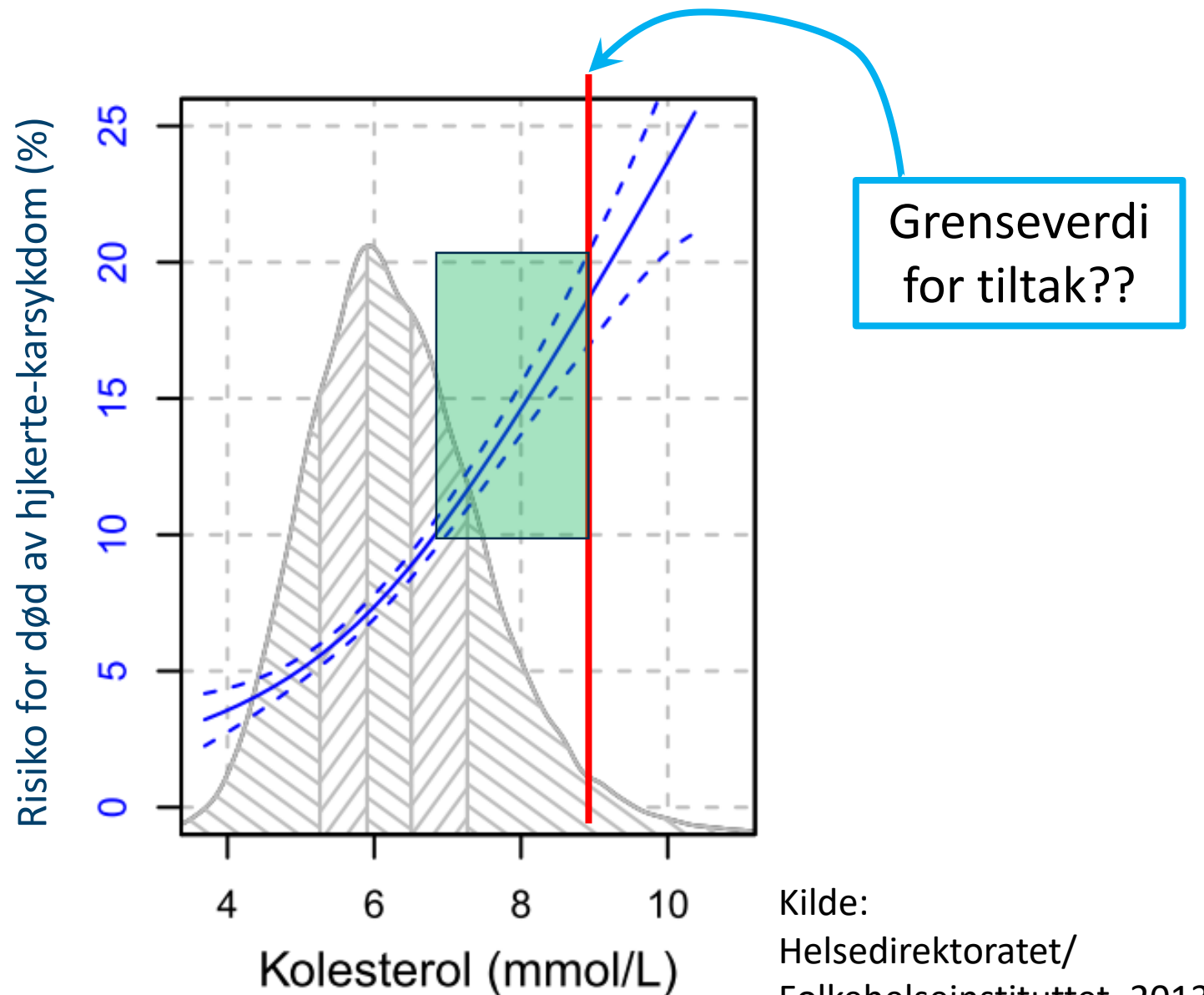
Konklusjon hudkreftstudie

- Økning på underarm og hånd sannsynligvis fra lokalt dermalt opptak av benzen og PAHer fra råolje
- Fant ikke dette på andre steder på kroppen!
- Kreft på andre anatomiske lokalisasjoner var forårsaket av sol

Forebyggingsparadokset

Hoveddelen av befolkningen ligger i «normalområdet», men disse nivåene kan likevel forårsake fleste sykdomstilfeller eller dødsfall – hvis høy-risikogruppen er liten

Grenseverdi eller lavest mulig verdi?



Kilde:
Helsedirektoratet/
Folkehelseinstituttet, 2013

Hvor går veien til forebygging?

- Ingen snarveier
- Skaffe oversikt over kunnskap om eksponering og kjente effekter
- Gamle farer fortsatt aktuelle (asbest, benzene, eksos, steinstøv)
- IARC's monografier volum 1–129 en bærebjelk
 - kun grov inndeling (hazard identification)
 - ingen gradering av risiko
 - etterlater seg usikkerhet (mangel på dokumentasjon)
 - det som ikke er undersøkt eller dokumentert, er ikke nødvendigvis ufarlig
- Generell hygiene: lavest mulig eksponering, sikkerhetsmarginer, erkjennelse av kjent eller mistenkt fare, håndtering av kjent eller mulig risiko
- Kanskje bør vi reagere på mistanke (føre-var), om mulig vurdere omfang eller alvorlighetsgrad av det som er ukjent og udokumentert



(Ill.: Bruce Blaus, 2017
commons.wikimedia.org)

Kreft registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



Trender og trekk i den epidemiologiske forskningen

- Interessekonflikter (lønnsomhet trumfer ofte sikkerhet)
- Før: én type eksponering gir én (eller noen få) kreftform(er)
- Nå: Risikoen kan øke for flere kreftformer, kanskje ikke like mye for alle
- Eksempler:
 - Benzen – før: akutt myelogen leukemi, nå: mistanke om andre leukemier og lymfomer, leukemi hos barn, lungekreft (IARC mon 120, 2018)
 - Mutasjonsbærere (arvelig risiko, BRCA) kan ha økt risiko for flere kreftformer
 - For dioksiner (2,3,7,8 tetraklordibenzo-*p*-dioksin (2,3,7,8 TCDD)) er holdepunktene sterkest når all kreft sees under ett
 - Selv for tobakksrøykere er det en overdødelighet som ikke forklares av økt risiko for tobakksrelatert sykdom (etter 70 års forskning med moderne epidemiologiske metoder)

Utfordringer for kunnskapsoppbygging

- Økende antall samtidige påvirkninger gjør det vanskelig å identifisere enkeltfaktorer
- Relativt lave risikonivåer krever store og gode studier for å bli påvist
Betydningen av lav risiko kan være stor dersom mange blir påvirket
- Personvern ser (på noen områder) ut til å trumfe arbeidervern, og kan vinne i konkurransen om begrensede ressurser
- Irrasjonelle handlinger og holdninger kan forsinke velbegrunnet intervensjon og regulering
- Derfor: stort behov for å spre kunnskap og forståelse