

Forekomst av lymfohematologisk kreft hos ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Innledning	5
Historisk bakgrunn.....	5
Re-etablering av Rosenborgkohorten	7
Kunnskapsgrunnlag	8
Hensikt med studien.....	13
Forbehold	13
Premisser for fortolkning av resultater	14
Materiale og metode.....	15
Populasjonen, kohortetablering.....	15
Oppfølging.....	19
Etiske rammer	19
Variabler, inkludert eksponering.....	20
Statistisk analyse	24
Resultater.....	27
Diskusjon.....	31
Hovedfunnene	31
Validitet	33
Tolkning av resultatene	37
Konklusjon	40
Takk	40
Referanser	41

Det foreliggende prosjektet er igangsatt etter initiativ og finansiering fra
Kunnskapsdepartementet. Medarbeidere i prosjektet er:

Dr.med. Karl-Christian Nordby, STAMI (prosjektleder)

Professor em. dr.med. Petter Kristensen, STAMI

Dr.med. Tom K Grimsrud, Kreftregisteret

Dr.med. Bente Ulvestad, STAMI

Dr.med. Kristina Kjærheim, Kreftregisteret

Sammendrag

Denne rapporten omhandler forekomst av LH-kreft blant studenter og ansatte ved Rosenborglaboratoriene i perioden 1960-2004. LH-kreft er forkortelse for lymfohematologisk kreft – kreftsykdommer i blod- og lymfedannende organer. Undersøkellesgruppen omfatter alle ansatte, stipendiater og studenter med tilknytning til Rosenborglaboratoriene ved NTNU i perioden fra 1960 til 2004 (kalt Rosenborgkohorten). Utredningen bygger på tidligere utredninger i denne saken, og i sin natur kan slike utredninger som dette aldri sikkert bekrefte eller avkrefte årsakssammenhenger knyttet til de studerte utfallene, slik tilfellet er for alle studier som tar utgangspunkt i en allerede observert overhyppighet av sykdom i en gruppe (cluster).

Bakgrunnen for den foreliggende undersøkelsen er at det midt på 1990-tallet ble observert en opphoping (*engelsk: cluster*) av LH-kreft blant individer som arbeidet eller studerte ved Rosenborglaboratoriene. Det er kjent at kreftfremkallende stoffer (agens) har vært i bruk ved laboratoriene, og det ble tidlig reist mistanke om at det kunne være en sammenheng mellom opphopingen av kreft og eksponering for slike agens. Hensikten med denne undersøkelsen er å beskrive forekomsten av LH-kreft i Rosenborgkohorten i lys av individuell tilknytning til laboratorier og kurs der kreftfremkallende agens har vært i bruk, med en lengre observasjonstid enn det man har hatt tidligere. Rapporten omfatter 8552 personer som har studert eller arbeidet ved NTNU sine biologiske og kjemiske laboratorier på Rosenborg i en periode fra 1960-tallet, inkludert alle som var ansatt før 1960 og som ikke hadde sluttet før dette året.

Kreftdiagnoser stilt i tiden mellom startåret for den enkelte på Rosenborg og utgangen av 2012 er tatt med, men ikke diagnoser stilt før 1953 som er det første året for Kreftregisterets virksomhet. Totalt 47 tilfeller av LH-kreft er meldt til Kreftregisteret i kohorten i løpet av oppfølgingstiden. I rapporten er kreft diagnostisert før 1.1.2006 og kreft diagnostisert i perioden 1.1.2006-31.12.2012 behandlet separat, slik at en kan sammenlikne den foreliggende rapporten med tidligere rapportering av kreft i den samme kohorten (Kristensen m.fl. 2007a, 2007b).

Det er ikke funnet overhyppighet av LH-kreft i den totale undersøkelsesgruppen i oppfølgingsperioden 1953-2012. I enkelte undergrupper var det derimot en overhyppighet av LH-kreft fram til utgangen av 2005. I første rekke var den økte forekomsten knyttet til virksomhet av ansatte og studenter ved

laboratorier hvor det har vært bruk av kreftfremkallende agens som benzen og formaldehyd, slik det har vært påvist i de tidligere rapportene av kreftforekomst i kohorten. Gjennom de siste årene av oppfølgingstiden i denne rapporten (2006-2012), er det ikke lenger påvist en overhyppighet i de tidligere eksponerte gruppene.

Dagens kunnskap tyder på at risikoen for benzenutløst leukemi avtar etter opphør av eksponeringen, og at den blir nærmest normal etter 15 år, men for non-Hodgkin-lymfom (NHL) antas at en eventuell risiko knyttet til benzen vil holde seg forhøyet i lengre tid. Når benzeneksponering knyttet til arbeid/studier opphører, vil en derfor forvente at risikoen for LH-kreft knyttet til slik eksponering etter som tiden går vil komme ned på samme nivå som i befolkningen forøvrig.

Siden forrige undersøkelse er det også kommet nye vitenskapelige holdepunkter for at kjemisk utløst LH-kreft kan oppstå ved lavere eksponeringsnivåer enn tidligere antatt. Det er også kommet til kunnskap som underbygger mistanken om at flere typer LH-kreft innenfor non-Hodgkin-lymfom-gruppen kan være benzen-relaterte.

Således er analysene av clusteret, sammenholdt med den nye kunnskapen om kjemisk induert LH-kreft, forenlig med en opphoping av tilfeller grunnet arbeidsmiljøeksponering. Like fullt kan funnene fortsatt også være forenlig med en tilfeldig opphoping av tilfeller. Selv om det ikke er mulig å konkludere om årsaker med vitenskapelig sikkerhet i denne typen studier, er en forklaringsmodell knyttet til eksponering for benzen og formaldehyd noe tydeligere sannsynliggjort som forklaring på LH-kreft i Rosenborgkohorten enn tidligere.

Innledning

Historisk bakgrunn

Midt på 1990-tallet ble det bemerkt at fire tidligere ansatte og studenter ved Botanisk institutt, NTNU, hadde fått LH-kreft. Alle fire hadde hatt sin virksomhet ved NTNUs laboratorier på Rosenborg, og alle hadde gjennomført sin hovedfagsoppgave der på 1970- og 1980-tallet. Det ble fra laboratoriemiljøet mistenkt at sykdommene kunne skyldes eksponering for agens som de hadde vært utsatt for på laboratoriene. Arbeidsmedisinsk avdeling (AMA) ved Regionsykehuset i Trondheim (senere St. Olavs hospital) foretok en faglig utredning og vurdering, og avga en rapport i oktober 1997. Her ble det vist til at virksomheten på Rosenborglaboratoriene for tre av de fire hadde foregått før 1980 og innebar bruk av radionuklider. I tillegg ble det klarlagt at en av de tre hadde brukt benzen i arbeidet med sin hovedfagsoppgave. Det ble dessuten tillagt vekt at de hadde brukt ulike fikseringsmidler som formaldehyd og glutaraldehyd. Ut fra § 22 i den da gjeldende Arbeidsmiljøloven meldte AMA sykdommen for tre av de fire som yrkessykdom til Direktoratet for arbeidstilsynet.

NTNU gjorde saken offentlig kjent i oktober 1997. NTNU fulgte opp saken på ulike måter, blant annet ved tilbud om og gjennomføring av medisinske undersøkelser blant 49 daværende og tidligere ansatte og tidligere studenter ved laboratoriene på Botanisk institutt. NTNU tilskrev senere et større antall hovedfagstudenter som hadde vært ved Botanisk institutt på 1970- og 1980-tallet. Etter et felles møte om saken la Kreftregisteret og AMA sammen fram forslag til de norske universitetene og NLH på Ås om en epidemiologisk studie av kreftisiko ved biologiske og kjemiske laboratorier, men dette forslaget ble ikke tatt til følge. NTNU har senere utdypet sin bakgrunn for Rosenborgsaken i brev til Kunnskapsdepartementet datert 4. desember 2006 (Kunnskapsdepartementet 2006).

Senere ble det kjent at ytterligere fire personer med tilknytning til Rosenborglaboratoriene hadde fått LH-kreft. Alle disse fire hadde hatt aktiviteter ved laboratorier på Kjemisk institutt (i det samme bygget på Rosenborg som laboratoriene ved Botanisk institutt). Det ble antatt at disse i varierende grad hadde brukt benzen og fikseringsmidler i laboratoriearbeidet. AMA ved St. Olavs Hospital avga på oppdrag fra NTNU en faglig rapport om dette i juli 2003 (unntatt fra offentlighet).

Fem av de åtte berørte (syke eller deres pårørende) som på det tidspunktet ikke hadde fremmet eller

fått medhold i erstatningskrav, satte da fram et slikt krav til Staten. De tre som AMA hadde meldt til Direktoratet for arbeidstilsynet i 1997 hadde fått medhold i erstatningskravene. På anmodning fra Regjeringsadvokaten avga Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) i april 2004 en arbeidsmedisinsk sakkyndig redegjørelse og vurdering vedrørende disse fem. Konklusjonen til STAMI var at alle fem hadde arbeidet med benzen og at den "samlete dokumentasjonen sannsynliggjør en årsakssammenheng mellom benzen og sykdom for alle fem".

Det kan sammenfattes at åtte personer, som også har blitt vurdert, har inngått forlik med staten. De faglige uttalelsene om de enkelte var, i tråd med vanlig praksis, basert på individuelle vurderinger av mulig sammenheng mellom hva de hadde vært eksponert for og hva slags sykdommer de hadde fått senere, og ikke på om det var en overhyppighet på gruppebasis.

Innenfor Rosenborgkohorten ble det vist å være en opphoping av LH-kreft blant de som hadde vært antatt eksponert for agens som er kjent for å gi økt risiko for slik sykdom. Det ble deretter avdekket flere tilfeller av LH-kreft blant tidligere studenter, hvorav noen også hadde arbeidet som ansatte på Rosenborg, og et viktig spørsmål ble da om de 8 først oppdagede tilfellene representerte toppen av et isfjell.

Regjeringsadvokaten ba i sin bestilling til STAMI i 2004 om å få beregnet antall tilfeller av LH-kreft som man kunne forvente blant alle som hadde deltatt i laboratorievirksomheten på Rosenborg. For å få et nærmere estimat på antallet under risiko, det vil si studenter og ansatte ved laboratoriene ved Rosenborg, rettet STAMI en forespørsel til NTNU om å utarbeide personlister over studenter, ansatte og doktorgradsstipendiater.

Med bakgrunn i de tidligere utredningene fra AMA ved St. Olavs hospital og STAMIs redegjørelse og vurdering til Regjeringsadvokaten i april 2004, ble det første Rosenborgprosjektet planlagt, beskrevet og etablert i mai 2005. Den primære listen inneholdt navn og fødselsnummer på over 7000 personer. Deres forekomst av LH-kreft i Kreftregisteret ble rapportert i Rosenborgrapport 1 (Kristensen m.fl. 2007a). I tråd med anbefalingene i denne rapporten, ble det gjort en supplering av listene over studenter og ansatte ved Rosenborglaboratoriene tilbake til 1960. Denne suppleringen tilførte ytterligere knapt 1000 personer som ble fulgt opp på samme måte gjennom Rosenborgrapport 2 (Kristensen m.fl. 2007b). Resultatene i undergruppene i Rosenborgrapport 2 var i stor grad i samsvar med Rosenborgrapport 1. Dette gav en viss støtte til antakelsen om at miljøfaktorer ved

Rosenborglaboratoriene kunne forklare opphoping av sykdomstilfellene. Studenter som hadde gjennomført kurs med bruk av benzen hadde en høyere forekomst av LH-kreft, og da spesielt leukemi, sammenliknet med total forekomst i Norge.

Det ble nedsatt et offentlig utvalg, Ersdalutvalget, for å vurdere det offentlige håndtering av saken (NOU 2007) og en rådgivende medisinsk ekspertgruppe (Dybingutvalget) for å etterprøve de medisinske vurderingene i rapportene og deres konklusjoner (Kunnskapsdepartementet, 2008). Dybingutvalget innhentet blant annet informasjon fra tidligere faglige ansvarspersoner ved de aktuelle laboratoriene på Rosenborg om vanlige forekommende eksponeringssituasjoner og om de derav følgende påregnelige luftkonsentrasjoner av forurensninger av bl.a. benzen.

Re-etablering av Rosenborgkohorten

Dybingutvalget anbefalte i sin innstilling en oppdatering av kreftforekomst i Rosenborg-kohorten med fem års ytterligere oppfølgingstid. Etter anmodning fra Kunnskapsdepartementet i 2014 er den foreliggende rapporten blitt utarbeidet. Den samlede personoversikten fra 2007 ble slettet i 2009 i samsvar med den gjeldende konsesjonen for oppbevaring av listen. For å gjennomføre den foreliggende analysen var det derfor behov for å re-etablere Rosenborgkohorten. Listen over studenter og ansatte ved Rosenborg er med hjelp av NTNU blitt rekonstruert til en grad som antas å være nær opptil, men ikke 100 prosent i samsvar med listene fra 2005-oppkoplingen. Den nyetablerte listen er utgangspunktet for oppkopling mot Kreftregisteret med oppfølgingstid ut 2012. Oppfølgingstiden er dermed i samsvar med den perioden Kreftregisterets registreringer er komplett og kvalitetssikret ved tidspunktet for koblingen. For best mulig å gjøre en sammenlikning av kreftforekomsten i perioden for den tidligere oppfølgingen (1953-2005) og den observasjonstiden som kommer i tillegg ved den forlengede oppfølgingen (2006-2012), er analysene i den foreliggende rapporten oppdelt etter disse tidsperiodene. Risiko for de aktuelle kreftformene har dermed kunnet angis relatert til gammel og ny oppfølgingsperiode. Dette er av spesiell interesse for å vurdere om det er en fortsatt overhyppighet av LH-kreft i undergrupper av kohorten i den siste oppfølgingsperioden, eller om overhyppigheten kun er knyttet til oppfølgingstiden før 2006.

Vi vet at tilfeldig variasjon medfører at en sjelden sykdom vil opptre uregelmessig. Det er derfor ikke uten videre mulig å avgjøre om det foreligger en årsakssammenheng selv om en gruppe i en periode har forhøyet sykdomsforekomst (Bjertness & Kristensen 2003, Quataert m.fl. 1999). Utgangspunktet

for analysen av risiko for LH-kreft er at det innenfor Rosenborgkohorten finnes individer som kan ha vært utsatt for stoffer som man vet kan gi økt risiko for akkurat denne typen kreftsykdommer.

Kunnskapsgrunnlag

LH-kreft (lymfohematologisk kreft) er en gruppe sykdommer som utgår fra celler i lymfevev og benmarg, med en rekke undergrupper der langt fra alt er klarlagt når det gjelder sykdommenes årsakssammenhenger og mekanismer. LH-kreft er en svært heterogen sykdomsgruppe. Kunnskapen om LH-kreft har hatt en betydelig utvikling de senere år, og ny kunnskap om undergrupper og deres eksponeringsmessige, biologiske, markørmessige og prognoserelaterte forhold tilkommer stadig (Faktaboks 1).

Benzen har vært en kjent benmargsgift i mer enn 100 år, og har lenge vært anerkjent som årsak til akutt myelogen leukemi (AML) (IARC 1982). Sammenhengen med andre former for LH-kreft har lenge vært oppfattet som mer usikker, men nyere studier har tilkommet, og en svært bred oppsummering av kunnskapsstatus på feltet er nylig publisert i Monograph Vol 100 F (IARC 2012). I denne konkluderes det at *benzeneksponering i tillegg til å forårsake AML, også er positivt assosiert med akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, multippelt myelom (MM) og NHL* (Faktaboks 2).

For formaldehyd har det tidligere vært bred faglig enighet om at en sammenheng med LH-kreft har vært lite sannsynlig. I den samme Monograph Vol 100 F som omhandler benzen, er også formaldehyd behandlet. Konklusjonen til IARC er at *formaldehyd forårsaker leukemi* (IARC 2012) (Faktaboks 3).

Faktaboks 1. Utdrag av en liste utgitt av IARC som oppsummerer etablerte årsaker (*sufficient evidence in humans*) og mulige årsaker (*limited evidence in humans*) til LH-kreft

List of Classifications by cancer sites with *sufficient or limited evidence in humans*, Volumes 1 to 112 (IARC 2015)

Carcinogenic agents with *sufficient evidence* in humans

Azathioprine
Benzene
Busulfan
1,3-Butadiene
Chlorambucil
Cyclophosphamide
Cyclosporine
Epstein-Barr virus
Etoposide with cisplatin and bleomycin
Fission products, including Strontium-90
Formaldehyde
Helicobacter pylori
Hepatitis C virus
Human immunodeficiency virus type 1
Human T-cell lymphotropic virus type 1
Kaposi sarcoma herpes virus
Melphalan
MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture)
Phosphorus-32
Rubber production industry
Semustine (methyl-CCNU)
Thiotepa
Thorium-232 and its decay products
Tobacco smoking
Tresulfan
X-radiation, gamma-radiation

Carcinogenic agents with *limited evidence* in humans

Bischloroethyl nitrosourea (BCNU)
Chloramphenicol
Diazinon
Dichloromethane (Methylene chloride)
Ethylene oxide
Etoposide
Glyphosate
Hepatitis B virus
Magnetic fields, extremely low frequency (childhood leukemia)
Malathion
Mitoxantrone
Nitrogen mustard
Painting (childhood leukemia from maternal exposure)
Petroleum refining (occupational exposures)
Polychlorinated biphenyls
Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures)
Radioiodines, including Iodine-131
Radon-222 and its decay products
Styrene
Teniposide
Trichloroethylene
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin
Tobacco smoking (childhood leukemia in smokers' children)
Malaria (caused by infection with *Plasmodium falciparum* in holoendemic areas)

Faktaboks 2. Konklusjonen i IARC Monograph 100F for sammenhengene mellom eksponering for benzen og myeloid leukemi samt NHL-gruppen av sykdommer:

“There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of benzene. Benzene causes acute myeloid leukaemia/acute non-lymphocytic leukaemia. Also, a positive association has been observed between exposure to benzene and acute lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin lymphoma. There is sufficient evidence for the carcinogenicity of benzene in experimental animals. There is strong evidence that benzene metabolites, acting alone or in concert, produce multiple genotoxic effects at the level of the pluripotent haematopoietic stem cell resulting in chromosomal changes in humans consistent with those seen in haematopoietic cancer. In multiple studies in different occupational populations in many countries over more than three decades a variety of genotoxic changes, including chromosomal abnormalities, have been found in the lymphocytes of workers exposed to benzene. Benzene is carcinogenic to humans (Group 1).”

Faktaboks 3. Konklusjon (med flertallsovervekt i arbeidsgruppen for monografien) i IARC Monograph 100F for sammenhengen mellom formaldehydeksponering og leukemi:

“There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of formaldehyde. Formaldehyde causes cancer of the nasopharynx and leukaemia. Also, a positive association has been observed between exposure to formaldehyde and sinonasal cancer. There is sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of formaldehyde. The Working Group was not in full agreement on the evaluation of formaldehyde causing leukaemias in humans, with a small majority viewing the evidence as sufficient of carcinogenicity and the minority viewing the evidence as limited. Particularly relevant to the discussions regarding sufficient evidence was a recent study accepted for publication which, for the first time, reported aneuploidy in blood of exposed workers characteristic of myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes, with supporting information suggesting a decrease in the major circulating blood-cell types and in circulating haematological precursor cells. The authors and Working Group felt that this study needed to be replicated. Formaldehyde is carcinogenic to humans (Group 1).”

Det er også tilkommet ny informasjon som kan tyde på at benzen kan være kreftfremkallende allerede ved et eksponeringsnivå som svarer til dagens grenseverdi for benzeneksponering på 1

ppm (McHale m.fl. 2012). Bakgrunnen for dagens grenseverdi er at benzen blir metabolisert i lever til kreftfremkallende forbindelser som når benmarg og lymfevev via blodet. Et hovedfunn i ny litteratur er identifisering av høyaffinitets cytokrom-baserte metabolismeveier for benzenmolekylet i lungevev hos menneske, i tillegg til de tidligere kjente systemer i menneskelig lever (Rappaport m.fl. 2009, Chaney & Carlson 1995). I tråd med disse funnene, har en nederlandsk ekspertkomité i et nylig publisert dokument fremmet forslag om å innføre en helsebasert norm for arbeidseksponering for benzen på 0,2 ppm (Health Council of the Netherlands 2014).

Det er gjennom de siste 15 årene også kommet gjennomgripende endringer i klassifiserings-systemene for LH-kreft. Dette innebærer en omdefinering av lymfatisk leukemi og myelomatose som nå oppfattes som underklasser av NHL (IARC 2001, IARC 2008). Vi vil også trekke fram en nederlandsk oversiktsartikkel over nyere studier av lymfomrisiko relatert til benzeneksponering (Vlaanderen m.fl. 2011). I denne artikkelen så man på betydning av kvaliteten på benzeneksponeringsvurderingen i studier av risiko for ulike former for LH-kreft. Rangeringen av studienes kvalitet ble foretatt ved å undersøke i hvilken grad studiene påviste den vitenskapelig etablerte sammenhengen mellom benzeneksponering og AML. Med den foretatte rangeringen fant man en sterkere sammenheng mellom benzeneksponering og LH-kreft av andre typer enn AML i de studiene som var av best kvalitet sammenliknet med studiene av dårligere kvalitet. Dette styrker antakelsen om en kausal sammenheng mellom benzeneksponering og LH-kreft av andre typer enn AML.

Det finnes flere publiserte observasjonsstudier blant laboratorieansatte hvor det har vært antydning sammenheng mellom laboratorieagens som radionuklider, benzen og andre organiske løsningsmidler og fikseringsmidler som formaldehyd og glutaraldehyd på den ene siden, og LH-kreft på den andre siden (Golden m.fl. 2006, Goldstein 2010, Kauppinen m.fl. 2003, Makropoulos & Alexopoulos 2006, Rachet m.fl. 2000, van Barnefeld m.fl. 2004, Vecchio m.fl. 2003). Dokumentasjonen i disse studiene vurderes å være usikker av flere grunner: Det gjelder ikke-randomiserte studier med mulighet for feilresultater på grunn av konfundering, karakterisering av eksponering i gruppene som ble undersøkt er mangelfull, og deltakerantallet i flere av undersøkelsene er lavt, noe som gir lav styrke til å påvise relevante statistisk signifikante sammenhenger.

Dokumentasjonen av årsakssammenheng mellom eksponering for benzen og LH-kreft varierer fra en sikker sammenheng for benzeneksponering og AML til en sannsynlig sammenheng for NHL med undergrupper (Glass m.fl. 2003, Greaves 2004, Hayes m.fl. 1997, WHO 1983, WHO 1993, Lynge m.fl. 1997, O'Connor m.fl. 1999, Savitz & Andrews 1997, Li m.fl. 2014, Smith m.fl. 2004, Snyder 2002, Smith m.fl. 2007, Vlaanderen m.fl. 2011, Kirkeleit m.fl. 2008, Stenehjem m.fl. 2015).

I en oversiktsartikkel over publikasjoner som omhandler latensperioden mellom benzeneksponering og utvikling av leukemi, konkluderes det med at epidemiologiske funn er konsistente med en latenstid som ikke overstiger 10-15 år, dvs at den økte risikoen i en eksponert gruppe nærmer seg normal forekomst når det er gått 15 år eller mer etter eksponeringens opphør (Triebig 2010). For sammenhengen mellom benzen og NHL er det blitt anslått at latenstiden er betydelig lengre enn for AML (Smith m.fl. 2007, Hardell m.fl. 1994).

Dokumentasjonen for sammenheng mellom aktuelle eksponeringer og LH-kreft kan oppsummeres slik:

- Dokumentasjonen er meget solid for årsakssammenheng mellom
 - Benzeneksponering og AML
 - Ioniserende stråling (inkludert radionuklider) og leukemi
- Dokumentasjonen er middels sterk for årsakssammenheng mellom
 - benzeneksponering og NHL
 - formaldehydeksponering og leukemi
- Dokumentasjonen er svakere for årsakssammenheng mellom
 - ioniserende stråling (inkludert radionuklider) og malignt lymfom
- Dokumentasjonen for latenstid mellom benzeneksponering og AML indikerer økt risiko innenfor 10-15 år etter opphørt eksponering, hvoretter det ikke lenger synes å være noen økt risiko

- Dokumentasjonen for latenstid mellom benzeneksponering og NHL antyder betydelig lengre latenstid enn for sammenhengen mellom benzeneksponering og AML, men det er få studier som belyser latenstid for benzeneksponering som årsak til NHL

Hensikt med studien

Hensikten med den foreliggende undersøkelsen er å beskrive og vurdere forekomsten av nydiagnostisert LH-kreft hos individer som hadde arbeidet eller studert ved Rosenborg-laboratoriene med ytterligere 7 års observasjonstid sammenliknet med tidligere publiserte funn i Rosenborgkohorten. De viktigste målgruppene for den foreliggende undersøkelsen er studenter og ansatte som var på Rosenborg (og pårørende og andre representanter for dem) og arbeidsgiver/eier (NTNU, Kunnskapsdepartementet).

Det er særlig tre spørsmål som er viktige, og som vi har gått inn på:

1. Har de som har hatt sitt virke på Rosenborglaboratoriene, en overhyppighet av LH-kreft?
2. Dersom det er en overhyppighet, er det holdepunkter for at denne kan skyldes kreftfremkallende påvirkning i forbindelse med arbeidet ved Rosenborg?
3. Dersom det er en overhyppighet, er denne fortsatt er til stede i den forlengete oppfølgingsperioden fra 2006 til 2012?

Dersom det i deler av oppfølgingstiden blir observert en overhyppighet, er det viktig å belyse forhold som kan tale for eller imot en årsakssammenheng. Dersom det finnes holdepunkter for at det observerte tidsmønster av sykdomsutfall avspeiler en årsakssammenheng med arbeidsrelatert eksponering ved Rosenborg, vil dette være viktig å få fram. Motsatt, dersom slike holdepunkter ikke finnes, vil dette styrke oppfatningen av det foreligger en tilfeldig opphoping av sykdom.

Forbehold

Vi har i denne rapporten gått detaljert inn på de tre spørsmålene vel vitende om at vi ikke vil kunne besvare spørsmålene med sikkerhet. Spørsmålet om sykdomsårsaker på gruppenivå kan

bare besvares med gode individuelle eksponeringsdata, og spørsmålet om årsaksforhold og tidstrender ville kreve langt større tall på eksponerte personer som har fått utfall relatert til de aktuelle eksponeringer enn tilfellet er i den studerte gruppen. Spørsmål om sykdomsårsak på individnivå er i praksis umulig å besvare, og krever alltid en individuell vurdering hvor man sammenlikner individets eksponeringsbilde med hva som er vitenskapelig anerkjent om årsaker til sykdommen på gruppenivå. Vanligvis ville man i en analytisk studie med tilsvarende mangler i kvalitet på eksponeringsdata og et så begrenset materiale ikke gått så detaljert inn på spørsmålene 2 og 3, fordi de ikke kan anses å være forskbare. Imidlertid mener vi at det har vært riktig å gå detaljert inn på disse spørsmålene nettopp fordi de har vært fremmet så sterkt som de har blitt i denne saken, og fordi primærhensikten har vært så langt mulig å gi de berørte premisser for veien videre. Vi vil imidlertid presisere at en høy grad av detaljering omkring spørsmål 2 og 3 kan innebære en fare for overtolkning av resultatene.

Premisser for fortolkning av resultater

Dersom det er tidligere eksponeringer under arbeid/studier ved Rosenborglaboratoriene som forklarer overhyppighet av LH-kreft, skulle man forvente at denne var begrenset i tid i samsvar med det som er kjent om sammenhengen mellom eksponering og senere kreftforekomst. Det er nærliggende å anta at en eventuell forhøyet risiko for hematologisk kreft knyttet til benzen-eksponering ville komme tydeligst fram i de første 10-15 år for leukemi, og 20 år og derover for lymfom, regnet i tid etter opphørt eksponering, for deretter å flate ut. For formaldehyd har vi ikke kunnskap fra litteraturen om tidsforholdene mellom eksponeringsperiode og senere LH-kreft. I den foreliggende oppdateringen av kohorten har vi derfor forsøkt å analysere tidsmønstre i sykdomsforekomst og vurdere om disse kan bidra til å gi svar på om det har vært en forbigående eller mer varig risikoøkning knyttet til arbeidet ved Rosenborglaboratoriene.

Det kan også være grunn til å presisere hva dette prosjektet *ikke* er. Det er ikke årsaksrettet analytisk forskning. Hensikten er ikke å skape kunnskap om årsaksforhold, men å utrede og beskrive – til hjelp for de som er berørt av denne saken. Dette arbeidet er heller ingen granskning med siktemål å vurdere eventuelle ansvarsforhold eller om det har vært kritikkverdige forhold ved arbeidsmiljøet på Rosenborg.

Materiale og metode

Populasjonen, kohortetablering

Lokalene på Rosenborg tilhørte i starten Norges lærerhøgskole i Trondheim og ble åpnet i 1960 i forbindelse med innføringen av 9-årig skole. Studentene besto både av lærere som fikk sin undervisning i realfag over 1-2 år for å få adjunktkompetanse, og artianere som studerte realfag over flere år for gradene cand. mag, cand. real eller cand. scient.

NTNU fant fram til 8 datafiler våren 2014 og overførte disse til STAMI. Listene var delvis forsynt med fullt fødselsnummer, og delvis med navn, fødselsdato og/eller adresse. Det ble identifisert noen feil i fødselsnumre eller endret fødselsnummer, slik at det ikke var fullt tilslag mot Kreftregisterets kopi av Det sentrale personregisteret. Dubletter og personer som hadde skiftet navn og ikke hadde fullt fødselsnummer ble identifisert og forsøksvis korrigert for å etablere en liste med kun gyldige fødselsnumre uten dublettregistreringer. Vi endte opp med en datafil som inneholdt 8352 individer som først ble matchet maskinelt og deretter manuelt i Kreftregisteret. Blant disse ble det identifisert samme antall personer med kreft av de hovedklassene kreft som i den tidligere oppkopling mot Kreftregisteret ut 2005, bortsett fra ett tilfelle på slutten av 2005 som i den tidligere koblingen ikke var inkludert av oppdateringsgrunner i Kreftregisteret. Vi har ikke hatt mulighet til å verifisere at det er de samme individene med registrert LH-kreft som er tellet med i 2007 og nå, men dette virker sannsynlig.

Inkludert blant de som er listeført som ansatte, stipendiater eller studenter, er også ansatte i perioden før 1960, men som ikke hadde sluttet ved Rosenborg på dette tidspunktet. Studenter er inkludert fra kursene i 1960 og fram til 2004. De syv datakildene fra de to kompileringsomgangene i 2007 ble den gang bearbeidet og spleiset sammen til én fil med individet (fødselsnummer) som observasjonsenhet. I alt utgjorde denne filen 7294 registreringer fra Rosenborg 1 og 964 nye (unike) registreringer fra Rosenborg 2 som ble oversendt Kreftregisteret for tilkobling av kreftdata. I analysene av disse to del-kohortene, inngikk henholdsvis 7189 + 964 individer med oppfølgingstid etter startdato på Rosenborg.

Etter koblingen ble alle tilfellene av LH-kreft klassifisert med hensyn til type (basert på histologi/histokjemi), måned for diagnose, alder i 5-års intervaller og kjønn. Dataene ble sammenstilt med opplysninger om eksponering knyttet til informasjon fra listene over ansatte og studenter (blant annet hvilke laboratorier/kurs/aktiviteter de respektive hadde vært tilknyttet på ja/nei-basis og kalenderår for tilknytning).

Detaljer om informasjonsinnholdet i de enkelte kildene som ligger til grunn for etablering av kohorten følger her:

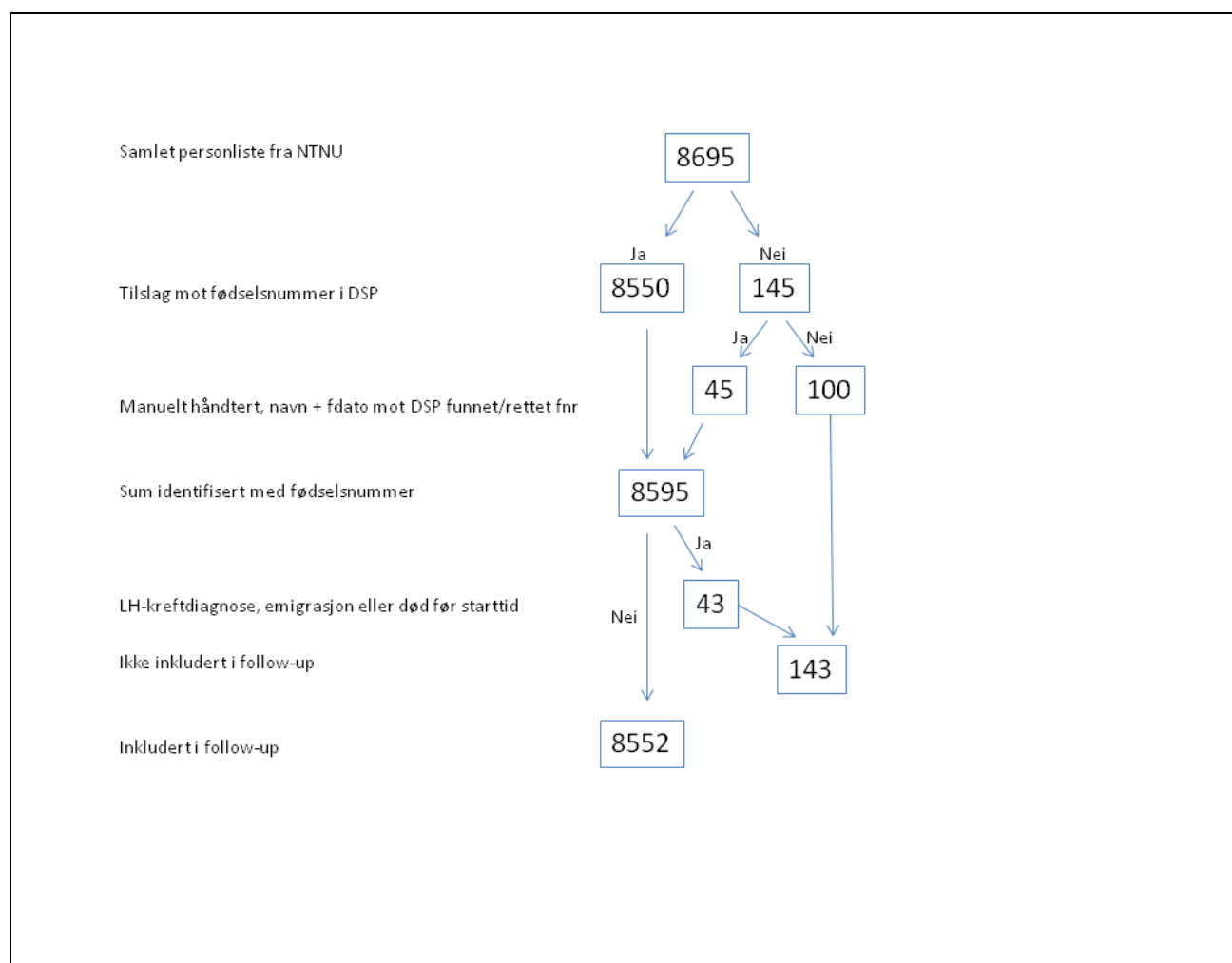
- En fil med angivelse av individuelle studenters deltakelse i spesifiserte emner i biologiske fag og kjemi fra høsten 1976 til våren 2004. Filen inneholder informasjon om fagemne, laboratoriekode, årstall og termin, samt fødselsnummer. Det fantes i alt 38 067 registreringer og disse var til sammen basert på kursdeltakelse m.v. fra 7075 studenter som hadde deltatt i mellom ett og 60 fagemner (Rosenborg 1).
- En fil med angivelse av doktorgradsstudenter ved Botanisk institutt, Zoologisk institutt og Kjemisk institutt med opptak fra og med 1980 til og med 1999. Filen inneholder navn, fødselsnummer, samt informasjon om institutt, opptaks/avslutningsår og status i doktorgradsprosjektet (ferdig/aktiv/avbrutt). Det var i alt 263 registreringer hvorav 9 uten fødselsnummer (6 av disse hadde fødselsdato) (Rosenborg 1).
- En fil med 293 personer ansatt ved Botanisk institutt, Zoologisk institutt og Kjemisk institutt fra og med 1983 til og med 2000. Filen inkluderer ikke ansatte som sluttet før 1983. Blant de som var ansatt pr. 1. januar 1983 var det folk som hadde arbeidet ved Rosenborg tilbake til 1962. Filen inneholder fødselsnummer, navn, tittel, institutt, startdato og eventuell sluttdato. Fødselsnummer manglet for 18 registreringer. (Rosenborg 1).
- To filer med kodenøkler for studenters deltakelse i biologiske (botanikk og zoologi) og kjemiske fag. Det var angitt emnekode/kodenavn for 126 ulike studieaktiviteter med angivelse av tidsperiode for deltakelse. Av disse var 26 laboratoriekoder i biologiske fag og 18 laboratoriekoder i kjemifag. I kodene var det angitt stikkord som indikerer innholdet i

laboratorievirkksomheten. I et vedlagt forklaringsnotat hadde NTNU angitt spesielt hvilke kurs som innebar bruk av benzen, fikseringsvæskene glutaraldehyd, formaldehyd og etanol, samt radionuklider. I forklaringsnotatet ble det også anført at man hadde forsøkt å redusere bruken av benzen midt på 70-tallet, og at benzenbruken opphørte fra og med 1993 (Rosenborg 1). I forbindelse med tilføring av ytterligere studenter som hadde gjennomført studieaktiviteter ved Rosenborglaboratoriene ble kohorten utvidet til å omfatte studenter helt tilbake til 1960. Ved denne supplering av studentlistene som lå til grunn for etablering av den utvidede kohorten i 2007 (Rosenborg 2), ble ytterligere materiale tilført:

- En oversikt over studenter omfattet alle som gikk opp til eksamen i relevante emner i perioden 1960 – 1976. Utgangspunktet var omtrent 10 000 kartotekkort som ble gjennomgått manuelt av NTNU. Kortkartoteket omfattet alle studenter fra 1961 og fram til midten av 1970-tallet, også humanister, samfunnsvitere og realister fra fag som matematikk, fysikk og statistikk, og studenter som tok forberedende prøver. Studenter med kjemi, zoologi, botanikk og biologi utgjorde knapt 1000 personer. Som i Rosenborg 1 ble det angitt hvilke kurs og aktiviteter den enkelte student hadde deltatt i, men i motsetning til Rosenborg 1 inkluderte ikke Rosenborg 2 studenter som hadde meldt seg opp til aktiviteter uten å gå opp til eksamen. Grunnen til dette var at NTNU hadde makulert emne kort hvor studenten ikke hadde gått opp til eksamen.
- En oversikt over ansatte mellom 1960 og 1982 basert på en matrikkel over ansatte i disse årene. Ansatte i året 1960 inkluderte de som hadde vært ansatt i perioden før dette året og som ennå ikke hadde sluttet i arbeidet, hvorav den eldste av disse ble ansatt på 1920-tallet. Oversikten over ansatte som ble oversendt fra NTNU inneholdt til dels personer som også hadde vært inkludert i den første listen (deltatt i Rosenborg 1). Det var bare én stipendiat i Rosenborg 2 (i Rosenborg 2 brukes benevnelsen stipendiat synonymt med doktorgradskandidat). I tillegg til listene over studenter og ansatte med fødselsnummer var det også opplysninger på 20 personer uten fødselsnummer. Det er nå noen flere individer i kohorten enn ved de to første oppkoplingene samlet. Forfatterne vurderer det slik at det økte antallet som er inkludert i den nye oppdateringen av kohorten, skyldes en bedre prosess i 2014 med å oppspore og matche de som stod på listene og som ikke primært gav tilslag ved kopling mot Det sentrale personregisteret. Den totale rekonstruerte kohorten i 2014 (som skulle utgjøre den samme studiegruppen som Rosenborg 1 + Rosenborg 2)

tellet 8 598 personer. Av disse ble 7 personer ekskludert da de manglet startdato, og 38 personer ble ekskludert da de ikke hadde oppfølgingstid pga død eller emigrasjon. Dette gjaldt personer som ble registrert død eller emigrert samme år som startår, men før starttidspunkt, som ble satt til 1.september for studenter. Dette påvirket ikke antall observert krefttilfeller, men antall år observasjonstid ble redusert tilsvarende de månedene dette gjaldt for aktuelle individer. Ytterligere 1 person var registrert to ganger da vedkommende hadde to LH-krefttilfeller, hvorav kun ett i oppfølgingstiden. I analysen inngår dermed 8 552 personer med fødselsnummer, startdato for oppfølging, og som var ansatt eller registrert med studieaktivitet før dato for død eller emigrasjon. Re-etableringen av kohorten er forenklet framstilt i Figur 1.

Figur 1. Re-etablering av Rosenborgkohorten i 2014



DSP: Det sentrale personregister, Kreftregisterets kopi
 LH-kreftdiagnose: Lymfohematologisk kreftdiagnose

Det er identifisert én person som har utvandret fra Norge, men som etter emigrasjonen ble behandlet for kreft i Norge. I slike tilfeller kan behandlingsinstitusjonen melde tilfellet til Kreftregisteret slik at det blir registrert som nyoppstått kreft. Slik Kreftregisterets kriterium er for analyse av standardisert insidensratio (SIR), er vedkommende likevel ikke tellet med blant de tilfellene som danner basis for sammenlikning med kreftreiter i befolkningen (SIR-analysene) og vi har derfor valgt å heller ikke inkludere vedkommende i de interne analysene som er foretatt for å se på fordeling av kreftforekomst mellom undergrupper i kohorten justert for kjønn, alder og startår i Rosenborglaboratoriene.

Oppfølging

Oppfølgingen av kreftforekomst startet 1. september i det første studieåret for studenter. For ansatte som ikke hadde vært studenter startet oppfølgingen på dato for ansettelse, dog tidligst 1. januar 1953, året for etablering av Kreftregisteret (noen få ansatte hadde vært ansatt i perioden før 1953). For å gjøre analysene mest mulig sammenliknbare når det gjelder kohorteffekter og kreftforekomst i ulike kalendertidsvinduer, er analysen foretatt ved å dele oppfølgingstiden i 2, en oppfølgingsperiode for 1953-2005 som skal representere de samme forekomstene som ble rapportert i Rosenberg 1- og Rosenberg 2- rapportene; samt en oppfølgingsperiode fra 2006-2012 (den ikke tidligere analyserte oppfølgingstiden).

Etiske rammer

De som ble definert som representanter for de berørte i Rosenborgsaken ble kontaktet primært i mai 2005 med forespørsel om å vurdere om det var ønskelig at prosjektet ble gjennomført. Dette gjaldt arbeidsgiver (NTNU) og representanter for ansatte (hovedsammenslutningene) og studenter (Studentunionen). NTNU organiserte formidlingen av henvendelsen og i svar fra NTNU i august 2005 var det avklart at prosjektplanen var vurdert og at representantene tilkjennega et ønske om gjennomføring av studien. Det ble søkt nødvendige konsesjoner og tillatelser for å foreta undersøkelser, og disse ble innvilget.

For den nye oppkopling av kohorten i 2014, var prosjektet avhengig av de primære kildene for oversikt over ansatte og studenter. NTNU hadde disse i sine arkiver. Det var ikke tilgjengelig

noen compilert liste av de som var inkludert i oppdateringene mot Kreftregisteret i 2007, og en slik liste ble derfor søkt gjendannet med betydelig hjelp fra NTNU, som beskrevet ovenfor. Prosjektet ble søkt om og ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, og ble godkjent, godkjenning nr 2014/216 REK sør-øst B.

Variabler, inkludert eksponering

Vi kategoriserte personene i arbeidsfilen etter bakgrunnsvariabler og registrerte aktiviteter i NTNUs filer, og med data på eventuell kreft, emigrasjon og død. Bakgrunnsvariabler er kjønn og fødselsår i 5-års intervaller. Aktiviteter som ble klassifisert var angitt med start- og sluttår og inndelt i aktivitetskategori (student, ansatt, doktorgradsstudent) og fagområde (kjemi, biologiske fag med undergruppe botanikk). Startår ble også klassifisert i 5-års intervaller. Aktiviteter knyttet til spesifikke grupper av kjemikalier var basert på informasjonen fra NTNU i 2004 og kodingen av eksponeringstilordning ble foretatt i 2004, før resultatene av koblingen mot Kreftregisteret var kjent.

Bruk av benzen ble knyttet til grunnfagskurs med laboratorieøvelser i organisk kjemi med emnekode K2 og K20, heretter benevnt K2/K20. K2 var et ettsemesters kurs over 75 timer fram til 1980, kurset K20 var et tilsvarende ettsemesters kurs 1981-95 over 90 timer. Fikseringsvæskene glutaraldehyd, formaldehyd og etanol ble knyttet til emnekode Z14, BI312, BIO220, Z1, Z20 og Z101. Radionuklider (tritium) ble brukt i opplæringen i radioimmunologiske måleteknikker (emnekode MNKAK300). For de som hadde vært studenter var studiefag angitt, om de hadde deltatt i laboratoriefag eller ikke, om de hadde tatt kurset K2/K20 eller ikke, om de hadde tatt K2/K20 før 1993, og om de hadde tatt laboratoriefag med fikseringsmidler eller ikke.

Det har tidligere i Rosenborgsaken vært fokusert på de lave eksponeringsnivåene som er blitt estimert ut fra de anvendte forsøksprotokoller ved Rosenborg for forsøk der det blant annet ble brukt benzen (Kunnskapsdepartementet, 2008). Denne informasjonen bør suppleres med angivelser av kvaliteten på arbeidsmiljøet og mulig praksis som ikke var i henhold til protokollene. Det kan nevnes at det i flere sammenhenger ble tatt opp at forholdene ved

laboratoriene var dårlige når det gjelder ventilasjon og systematisk helse- miljø- og sikkerhetsarbeid. Antallet studenter som tilkom fra ca. 1990 var langt høyere enn det laboratoriene var dimensjonert for (Tabell 1).

Det foreligger anekdotisk informasjon om bruk av benzen utenfor det som var spesifisert i protokollene som ble brukt ved Rosenborglaboratoriene, bl.a. munnpipettering av benzen. Slike avvik fra protokoller kan innebære eksempler på tidvis høy eksponering sammenliknet med hva man ville forvente ved bruk av oppdaterte metoder og innenfor en moderne risikovurdering og risikohåndtering.

Bare 27 studenter på listene hadde gjennomført kurset i radioimmunologiske måleteknikker, og analyse av sammenhenger med slik eksponering blir derfor ikke mulig å gjennomføre pga for få eksponerte. Ansatte ble delt inn i fire grupper: Vitenskapelige stillinger, kontoransatte, laboratoriepersonale og andre. Den viktigste tidsangivelsen var tidspunkt (år) for første registrerte aktivitet. Fordeling av noen av bakgrunnsvariabler og aktiviteter er angitt i tabell 1. Kjønnfordelingen er ganske lik mellom kvinner og menn, men kvinnene startet som studenter jevnt over senere enn mennene. Studentgruppen dominerte materialet tallmessig. Kategoriene for de ulike aktivitetene er ikke gjensidig utelukkende, og med til dels stor overlappning. Førtitre prosent av de ansatte og 87 prosent av doktorgradskandidatene hadde vært tidligere Rosenborgstudenter. Omtrent 30 prosent av alle hadde vært innom både biologiske og kjemiske fag.

I Kreftregisteret ble fødselsnummerlisten med informasjonsfelter som gjengitt ovenfor koplet mot Kreftregisterets database. Ved tilslag for LH-kreft ble filen påkoplet felt med informasjon om kreftdiagnose (lokalisasjon, morfologikode, histologikode) og diagnosetidspunkt (diagnosemåned og år), samt tidspunkt for eventuell emigrasjon eller død.

Diagnose ble klassifisert etter Kreftregisterets standard med en inndeling basert på ICDO-3 (WHO 2008, WHO 2001). Her deles LH-kreft i to hovedgrupper, lymfomer som springer ut fra lymfevev og benmargskreft som springer ut fra benmargen. Gruppen av Hodgkins sykdom er inkludert i totalt antall LH-krefttilfeller, men ikke analysert som egen gruppe pga få tilfeller som gir ustabile estimater på effekt.

Det må nevnes at i den inndelingen som ble brukt ved tidligere oppkopling av Rosenborgkohorten (Kristensen m.fl. 2007a, b), var de viktigste undergruppene av lymfomer Hodgkins sykdom og NHL. De viktigste undergruppene av benmargkreft var leukemier og MM. Av de to siste gruppene er i nyere klassifisering både lymfatisk leukemi og MM flyttet fra leukemigruppen til NHL-gruppen. Vi har funnet det mest korrekt at funnene i denne rapporten diskuteres ut fra den nye inndelingen, selv om man også kunne brukt gammel inndeling og modifisert tolkningen på gruppenivå (for eksempel for lymfatisk leukemi). De anvendte diagnostiske grupper for inndeling av LH-kreft ved analyser av Rosenborgkohorten i 2014 fremgår av tabell 2.

Kreft i andre organer ble ikke ansett som relevant ut fra de foreliggende resultater i Rosenborgrapportene fra 2007 (Kristensen m.fl.2007a, b), og er derfor ikke analysert i denne rapporten.

Tabell 1. Fordeling av bakgrunnskjennetegn og aktiviteter blant studenter og ansatte/stipendiater ved Rosenborglaboratoriene, NTNU: Rosenborg 1 og -2 og oppdatering 2014

Kategori*		Rosenborg 1 (2007a) Stud 1976-og senere. Ansatte 1960- og senere. (N)	Rosenborg 2 (2007b) Stud og ansatte 1960-og senere. (N)	Rosenborg 2014 Stud og ansatte 1960-og senere. (N)	Andel av N, Rosenborg 2014. (%)
Alle		7189	964	8552	100,0
Kjønn					
	Kvinner		195	4405	51,5
	Menn		769	4147	48,5
Fødselsår					
	Før 1930		60	74	0,9
	1930-39		249	306	3,6
	1940-49/ Før 1950 (RI)	244	494	735	8,6
	1950-59/ 1950 og senere	992	161	1184	13,8
	1960-69	1739		1934	22,6
	1970-79	3749		3861	45,1
	1980 og senere	465		458	5,4
Inklusjonsår	1926-1980			1644	19,2
	1981-1985			581	6,8
	1986-1990			775	9,1
	1991-1995			2534	29,6
	1996-2004			3013	35,2
Gruppe					
	Student	6999	910	8324	97,3
	Ansatt / stipendiat	539	76	520	6,1
Studiefag (studenter)					
	K2 / K20 (benzen)	1393	464	1504	17,6
	Fikseringsmidler	203	188	639	7,5

*Kategoriene for student/ansatt, emne og kurs er ikke gjensidig utelukkende, 5 personer mangler informasjon om inklusjonsår

Tabell 2. ICD-O3 morfologier som inngår i kreftsykdommer presentert i rapporten.

Krefttype	Morfologi ICD-O3
Myeloid leukemi	9840,9861,9863,9866,9867,9870,9871,9872,9873,9874,9875,9891,9895,9896,9897,9910,9920,9930,9931,9984,9987
- <i>hvorav AML</i>	9840,9861,9866,9867,9870,9871,9872,9873,9874,9891,9895,9896,9897,9910,9920,9930,9931,9984,9987
Annen myeloid kreft	9740,9741,9742,9860,9876,9945,9946,9950,9960,9961,9962,9963,9964,9975,9980,9982,9983,9985,9986,9989
Non-Hodgkin lymfom (NHL)	9591,9670,9671,9673,9675,9678,9679,9680,9684,9687,9689,9690,9691,9695,9698,9699,9700,9701,9702,9705,9708,9709,9714,9716,9717,9718,9719,9727,9728,9729,9731,9732,9733,9734,9760,9761,9762,9764,9820,9823,9826,9827,9831,9832,9833,9834,9835,9836,9837,9940,9948
Andre hematologiske som inngår i totalgruppen	
- <i>Hodgkins sykdom</i>	9650 9651 9652 9653 9654 9655 9659 9661 9662 9663 9664 9665 9667
- <i>annen LH-kreft</i>	9590 9596 9750 9755 9757 9800 9801 9805

Statistisk analyse

Ansatte ble fulgt fra startdato ved Rosenberg (fra etablering av Kreftregisteret 1.1.1953 for ansatte før 1953). Studenter ble fulgt fra 1.september i året for studiestart (1960-2004). Oppfølgingen varte til det som kom først av død, emigrasjon eller 31.12.2012. Alder ble beregnet ut i fra 1. juli i fødselsåret. Alle tilfeller av kreft ble telt opp innenfor oppfølgingsperioden, og kun én person hadde flere tilfeller (to tilfeller), hvorav det ene ikke ble telt da diagnosedato var før oppfølgingsperiodens start.

Analysene er basert på standard metoder. Vi regnet ut *rater* (synonymt med insidens og insidensrate; antall observerte krefttilfeller pr 100 000 personår under observasjon) som mål på sykdomsforekomst i undersøkte grupper. Personår under observasjon er summen av antall år vi

har fulgt den enkelte deltager med hensyn til kreftforekomst. For denne perioden beregnet vi forventet antall tilfeller blant deltakerne og undergrupper basert på nasjonale alders-, kjønns- og perodespesifikke rater. For SIR- analysene ble tid under oppfølging stratifisert i fem-års aldersgrupper og ett-års kalenderperioder, og multiplisert med tilsvarende insidensrate for hovedgrupper og undergrupper av LH-kreft. Oppsummert gir dette forventet antall krefttilfeller i kohorten. Forholdet mellom antall observerte tilfeller og det forventede antall (O/E) utgjør *standardisert insidensratio (SIR)*. Dette er en metode med indirekte standardisering som tar hensyn til kjønnsfordeling, aldersfordeling og observasjonsperiode i den undersøkte populasjonen. En SIR på 1 (kalles ofte nullverdien) betyr at observert rate er lik landsraten, $SIR < 1$ angir at raten er lavere enn landsgjennomsnittet og $SIR > 1$ angir høyere rate enn landsgjennomsnittet. Under antakelsen av en poissonfordeling ble det beregnet 95 % konfidensintervaller (KI) til SIR-estimaten. I praksis kan SIR i denne undersøkelsen tolkes som et mål på relativ risiko i forhold til landsgjennomsnittet.

I tillegg til SIR-analyse anvendes intern analyse hvor vi sammenliknet justerte rater i undergrupper av deltakere, dette for å kunne vurdere mønstre i forekomsten innad i studiegruppen. Rateforskjeller i undergrupper vil kunne gi en pekepinn om den reelle forskjellen mellom gruppene. Vi sammenliknet rater mellom undergrupper i multivariable modeller hvor vi justerte for fødselsår, startår, kjønn og andre faktorer. Slike interne analyser av assosiasjoner (det vil si intern sammenlikning uten bruk av nasjonale rater) ble gjennomført med poissonregresjon, dvs estimering av ratekvotienter (synonym med insidens rate ratio; IRR) med 95 % KI. IRR kan i likhet med SIR tolkes som et mål på relativ risiko, der et estimert risikomål = 1 indikerer lik risiko i angjeldende gruppe sammenliknet med referansegruppen for aktuelle risikoestimat.

KI gir et mål på stabiliteten (robustheten) av estimert SIR og IRR. Et 95 % KI som ikke inkluderer nullverdien $SIR=1$ / $IRR=1$ blir angitt å være statistisk signifikant, svarende til en p-verdi lavere enn 0,05 ved testing av en nullhypotese, slik som er vanlig ved årsaksforskning.

For å kunne vurdere sammenhenger mellom studiekategoriene (som indikatorer på eksponering) og LH-kreft ble disse nærmere analysert for ulike diagnoseperioder og for ulike kategorier av startår for studie/ansettelsesstart. Året etter startdato ble antatt som sluttår for studentene.

Tiden fra sluttår til diagnose for myeloid leukemi og NHL ble estimert. Tilsvarende brukte vi ansettelsesåret som indikator for sluttår for ansatte. Vi har da antatt eksponering kun i det første året av oppfølgingstiden for hvert individ. Vi har ikke hatt data på det sanne sluttåret, og mange vil ha arbeidet flere år med kreftfremkallende agens enn fram til det sluttåret som vi har antatt.

Forhåndsantakelsen var at variasjon i kreftforekomst i ulike diagnoseperioder kunne gi en indikasjon om at eventuell overhyppighet kunne forventes å fortsette inn i fremtiden, mens variasjoner etter startår kunne indikere om eventuell effekt av skadelig eksponering var høyere i de tidlige årene. Vi vurderte tidsavstanden mellom studiestart/ aktivitetsår/ ansettelsesstart og diagnosetidspunktene for hematologisk kreft. I tilfeller av meget høy benzeneksponering er korte tidsintervall mellom eksponering og sykdomsfrembrudd vist. Tilsvarende vil en kort tidsavstand svekke antakelsen om årsakssammenheng i det enkelte tilfelle, dersom ikke slik spesielt høy eksponering foreligger. For å undersøke tidsrelasjonen mellom periodene med mulig eksponering for kreftfremkallende agens og LH-kreftdiagnose, har vi tabulert antall år fra inklusjon til sykdomsdiagnose i Kreftregisteret og fra det året som kommer sist av inklusjon, doktorgradsavleggelse eller ansettelsesår, til diagnose. Vi har ikke opplysninger om året for første eksponering eller året for siste eksponering, og heller ikke om hvilket år den enkelte student sluttet ved Rosenberg. Derfor blir disse maksimumsanslagene over tid mellom henholdsvis første og siste eksponering de eneste mulige indikatorer på om det er et biologisk plausibelt intervall mellom eksponering ved Rosenberg og sykdomsdebut for de som har fått LH-kreft.

De statistiske analysene ble utført med statistikkpakken STATA, versjon 13 (College Station, TX, USA).

Utgifter knyttet til tidsbruk for prosjektgruppen og oppkoplingskostnader til å vaske datasettet samt å trekke ut aktuelle krefttilfeller fra Kreftregisteret har ved denne oppdateringen vært dekket av Kunnskapsdepartementet. Utgifter knyttet til vitenskapelig publisering fra materialet vil bli dekket av institusjonene prosjektgruppen arbeider ved.

Etter forfatterens vurdering foreligger det ingen bindinger som skulle kunne påvirke faglige vurderinger i Rosenborgsaken slik de gjengis i den foreliggende rapporten.

Resultater

Totalt 8552 personer med identifisert starttid ved Rosenborg hadde totalt 192 732 års oppfølgingstid (personår) etter ansettelse/studiestart. Det ble identifisert 47 tilfeller av LH-kreft gjennom hele oppfølgingsperioden, hvorav 26 i tiden 1953-2005 og 21 i tiden 2006-2012.

SIR-estimatene er ikke-signifikant forhøyet for myeloide leukemier i perioden 1953-2005, men nær forventet for øvrige former LH-kreft i perioden 1953-2005 og nær forventet for alle former LH-kreft i 2006-2012 (tabell 3). Ser vi kun på de 1504 som deltok ved aktiviteter med benzeneksponering (tabell 4), var det i perioden 1953-2005 en statistisk signifikant økning av myeloid leukemi med $SIR=3,95$ (KI 95 % 1,08-10,1), av total LH-kreft med $SIR=2,01$ (KI 95 % 1,15-3,27), og en ikke-signifikant økt $SIR=1,35$ for NHL. I oppfølgingsperioden 2006-2012 var SIR lavere enn 1 for tilsvarende diagnoser. Blant de som var eksponert for fikseringsmidler, var det også signifikant økt SIR for LH-kreft i den tidlige perioden, men få tilfeller gjør estimatene for de diagnostiske undergruppene ustabile og usikre (ikke vist).

I gruppen ansatte (520 personer), tabell 5, var det i perioden 1953 – 2005 en signifikant økt hyppighet av LH-kreft, men med ustabile estimater for undergruppene pga få tilfeller. Ansatte som har tatt benzenkurs (160 personer) har betydelig økt SIR for LH-kreft ($SIR\ 9,26$; KI 95 % 3,0-21,6) og for den sammenslåtte gruppen av myeloide leukemier og NHL. For de mer oppdelte gruppene er estimatene også høye, men ikke statistisk stabile (tabell 6). I perioden 2006-2012 var det null tilfeller av LH-kreft blant benzeneksponerte ansatte.

Hodgkins sykdom hadde for få tilfeller til å gi stabile estimater.

Det ble videre foretatt interne analyser av undergrupper innenfor Rosenborgkohorten med regresjonsanalyse av insidensrate-ratio (IRR) med poissonregresjon, justert for kjønn, alder, årstall for start av oppfølging (startår på Rosenborg) og fødselsår, de siste to i 5-års intervaller, og oppdelt i kalenderperiodene: 1953-2005 og 2006-2012. De interne analysene av total LH-kreft er presentert i tabell 7. Forhøyete justerte rater finnes for perioden 1953-2005 knyttet til benzeneksponering ($IRR\ 3,25$; KI 95 % 1,38-7,64), fikseringsmidler, kombinasjonen av benzen og fikseringsmidler, og for begge gruppene av studenter og ansatte med benzeneksponering, høyest for ansatte med benzeneksponering ($IRR\ 17,9$; KI 95 % 3,32-60,4). For perioden 2006-2012 sees IRR som er ikke-signifikant lavere enn nullverdien for alle eksponeringsgruppene unntatt for kombinasjonen av benzen og fikseringsmidler der det sees ikke-signifikant forhøyet IRR ($IRR=1,76$).

Resultatene av intern analyse av NHL er presentert i tabell 8. NHL viser også en overhyppighet i perioden 1953-2005, knyttet til benzeneksponering, med høyeste IRR for ansatte eksponert for benzen (IRR=11,5; KI 95 % 2,01-65,3) og for kombinasjonen av benzen og fikseringsmidler (IRR 10,9; KI 95 % 2,16-54,8). I perioden 2006-2012 ligger risikoestimatene for NHL lavere enn IRR=1 (null effekt), men viser ikke statistisk signifikant forskjell fra null effekt.

Det ble gjort forsøk på å analysere insidensrater med ytterligere oppdeling av LH-kreft i mer detaljerte diagnosegrupper. Disse gav ustabile estimater for IRR, og presenteres derfor ikke.

Tabell 3. LH-kreft i Rosenborg-kohorten. Observert (Obs) og forventet (Forv) antall nydiagnostiserte tilfeller (N = 8 552) og standardisert insidensratio (SIR). 95% KI = 95% konfidensintervall

	1953 – 2005 (135 843 personår)				2006 – 2012 (56 889 personår)				1953 – 2012 (192 732 personår)			
Lokalisasjon	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI
Myeloid leukemi	6	3,14	1,91	0,70 - 4,16	2	2,03	0,98	0,12 - 3,56	8	5,17	1,55	0,67 - 3,05
-AML	4	2,29	1,75	0,48 - 4,47	2	1,54	1,30	0,16 - 4,70	6	3,83	1,57	0,58 - 3,41
Non-Hodgkin lymfom	14	14,52	0,96	0,53 - 1,62	12	14,19	0,85	0,44 - 1,48	26	28,71	0,91	0,59 - 1,33
All myeloid og NHL	21	18,69	1,12	0,70 - 1,72	17	19,20	0,89	0,52 - 1,42	38	37,90	1,00	0,71 - 1,38
Alle LH	26	23,77	1,09	0,71 - 1,60	21	21,31	0,99	0,61 - 1,51	47	45,08	1,04	0,77 - 1,39

Det var ingen særskilt forskjell på menn og kvinner, 12 av 47 tilfeller ble observert hos kvinner

Tabell 4. LH-kreft blant deltagere på benzen-kurs. Observert (Obs) og forventet (Forv) antall nydiagnostiserte tilfeller (N = 1 504) og standardisert insidensratio (SIR). 95% KI = 95% konfidensintervall

	1953 – 2005 (37 217 personår)				2006 – 2012 (9 731 personår)				1953 – 2012 (46 948 personår)			
Lokalisasjon	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI
Myeloid leukemi	4	1,01	3,95	1,08 - 10,1	0	0,56	0,00	0,00 - 6,55	4	1,58	2,54	0,69 - 6,50
-AML	3	0,74	4,06	0,84 - 11,9	0	0,45	0,00	0,00 - 8,20	3	1,19	2,52	0,52 - 7,38
Non-Hodgkin lymfom	7	5,20	1,35	0,54 - 2,77	2	4,66	0,43	0,05 - 1,55	9	9,86	0,91	0,42 - 1,73
All myeloid og NHL	11	6,57	1,67	0,84 - 3,00	2	6,18	0,32	0,04 - 1,17	13	12,75	1,02	0,54 - 1,74
Alle LH	16	7,95	2,01	1,15 - 3,27	4	6,54	0,61	0,17 - 1,57	20	14,49	1,38	0,84 - 2,13

Det var ingen særskilt forskjell på menn og kvinner

Tabell 5. LH-kreft blant ansatte. Observert (Obs) og forventet (Forv) antall nydiagnostiserte tilfeller (N = 520) og standardisert insidensratio (SIR). 95% KI = 95% konfidensintervall

Lokalisasjon	1953 – 2005 (10 934 personår)				2006 – 2012 (3 258 personår)				1953 – 2012 (14 192 personår)			
	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI
Myeloid leukemi	1	0,32	3,09	0,08 - 17,2	0	0,18	0,00	0,00 - 21,0	1	0,50	2,00	0,05 - 11,2
-AML	0	0,23	0,00	0,00 - 15,8	0	0,14	0,00	0,00 - 26,9	0	0,37	0,00	0,00 - 9,95
Non-Hodgkin lymfom	4	1,65	2,42	0,66 - 6,20	1	1,42	0,70	0,02 - 3,92	5	3,07	1,63	0,53 - 3,80
All myeloid og NHL	6	2,09	2,87	1,05 - 6,25	1	1,89	0,53	0,01 - 2,94	7	3,98	1,76	0,71 - 3,62
Alle LH	8	2,48	3,22	1,39 - 6,34	1	2,01	0,50	0,01 - 2,77	9	4,49	2,00	0,92 - 3,80

Det var ingen særsilt forskjell på menn og kvinner

Tabell 6. LH-kreft blant ansatte som har tatt benzen-kurs. Observert (Obs) og forventet (Forv) antall tilfeller (N = 160) og standardisert insidensratio (SIR). 95% KI = 95% konfidensintervall

Lokalisasjon	1953 – 2005 (3 724 personår)				2006 – 2012 (1 043 personår)				1953 – 2012 (4 767 personår)			
	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI	Obs	Forv	SIR	95% KI
Myeloid leukemi	1	0,07	13,5	0,34 - 75,2	0	0,04	0,00	0,00 - 84,7	1	0,12	8,50	0,22 - 47,4
-AML	0	0,05	0,00	0,00 - 70,7	0	0,03	0,00	0,00 - 112	0	0,08	0,00	0,00 - 43,4
Non-Hodgkin Lymfom	2	0,32	6,28	0,76 - 22,7	0	0,33	0,00	0,00 - 11,1	2	0,65	3,07	0,37 - 11,1
All myeloid og NHL	3	0,41	7,24	1,49 - 21,2	0	0,44	0,00	0,00 - 8,38	3	0,85	3,51	0,72 - 10,3
Alle hematologiske	5	0,54	9,26	3,01 - 21,6	0	0,47	0,00	0,00 - 7,79	5	1,01	4,94	1,60 - 11,5

Det var ingen særsilt forskjell på menn og kvinner

Tabell 7. LH-kreft blant studenter og ansatte/ doktorgradsstudenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. Totalt antall nye tilfeller, intern sammenlikning av rater med poissonregresjon

Modell		C 53-12	Pers-år x 1000 i alt	C 53-05	IRR 1953- 2005	KI-95% for IRR 53-05	C 06-12	IRR 2006- 2012	KI-95% for IRR 06-12
1 Benzen	Ikke benzen	27	146	10	Ref=1		17	Ref=1	
	Benzen	20	47	16	3,25	1,38-7,64	4	0,63	0,20-1,99
2 Fikseringsmidler	Ikke fiks.	37	172	18	Ref=1		19	Ref=1	
	Fiks.	10	20	8	3,17	1,27-7,92	2	0,89	0,19-4,17
3 Lab-arbeid	Ikke lab	12	60	4	Ref=1		8	Ref=1	
	Lab	35	132	22	2,09	0,64-6,86	13	0,58	0,22-1,56
4. Benzen og fikseringsmidler	Ingen	25	135	8	Ref=1		17	Ref=1	
	Kun benzen	12	38	10	3,00	1,10-8,14	2	0,31	0,07-1,41
	Kun fiksering	2	11	2	2,66	0,52-13,6	0	-	-
	Benzen og fiksering	8	9	6	12,9	3,72-44,6	2	1,76	0,35-8,86
5. Benzen og ansatt-status	Stud u/benzen	23	136	7	Ref=1		16	Ref=1	
	Stud m/benzen	15	42	11	3,09	1,14-8,36	4	0,68	0,21-2,18
	Ans u/benzen	4	9	3	4,05	1,00-16,5	1	0,83	0,11-6,52
	Ans m/benzen	5	5	5	17,9	5,32-60,4	0	-	-

IRR= Insidensrate ratio. Intern sammenlikning av rate for nydiagnostiserte tilfeller, justert for kjønn, fødselsår (5-års intervaller), startår i Rosenborgkohorten (5-års intervaller). Modell 4 er i tillegg justert for ansatt/studentstatus. Modell 5 er i tillegg justert for fikseringsmidler (ja/nei). C=cases. - =ingen cases i perioden.

Tabell 8. Non-Hodgkin lymfom blant studenter og ansatte/ doktorgradsstudenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. Intern sammenlikning av rater med poissonregresjon

Modell		C 53-12	Pers-år x 1000 i alt	C 53-05	IRR 1953- 2005	KI-95% for IRR 53-05	C 06-12	IRR 2006- 2012	KI-95% for IRR 06-12
1 Benzen	Ikke benzen	17	146	7	Ref=1		10	Ref=1	
	Benzen	9	47	7	1,90	0,59-5,92	2	0,35	0,07-1,69
2 Fiks.-midler	Ikke fiks.	22	172	10	Ref=1		12	Ref=1	
	Fiks.	4	20	4	3,33	0,98-11,4	0	-	-
3 Lab-arbeid	Ikke lab	6	60	2	Ref=1		4	Ref=1	
	Lab	20	132	12	2,41	0,41-14,4	8	0,47	0,12-1,89
4. Benzen og fikseringsmidler	Ingen	16	135	6	Ref=1		10	Ref=1	
	Kun benzen	6	38	4	1,48	0,37-6,01	2	0,34	0,070-1,62
	Kun fiksering	1	11	1	1,85	0,20-16,9	0	-	-
	Benzen og fiksering	3	9	3	10,9	2,16-54,8	0	-	-
5. Benzen og ansatt-status	Stud u/benzen	14	136	5	Ref=1		9	Ref=1	
	Stud m/benzen	7	42	5	1,84	0,49-6,88	2	0,36	0,07-1,80
	Ans u/benzen	3	9	2	2,97	0,54-16,2	1	0,96	0,11-8,11
	Ans m/benzen	2	5	2	11,5	2,01-65,3	0	-	-

IRR= Insidensrate ratio. Intern sammenlikning av rate for nydiagnostiserte tilfeller, justert for kjønn, fødselsår (5-års intervaller), startår i Rosenborgkohorten (5-års intervaller). Modell 4 er i tillegg justert for ansatt/studentstatus. Modell 5 er i tillegg justert for fikseringsmidler (ja/nei). C=cases. - =ingen cases i perioden.

Av 13 tilfeller myeloid LH-kreft, oppstod 5 tilfeller blant de som kom inn i kohorten i perioden før 1980 og 5 tilfeller blant de som kom inn 1991-1995, øvrige 3 tilfeller fordelte seg med ett pr periode for de tre andre startårperiodene (se tabell 1). Tilsvarende for 26 tilfeller av NHL oppstod 17 av tilfellene blant de som kom inn i kohorten før 1980, 3 blant de som kom inn 1981-85, 4 blant de som kom inn 1991-95 og en person i hver av de to øvrige startårperiodene. Tiden fra første mulige eksponering i arbeid (startår) samt fra siste år vi hadde kjennskap til aktivitet på Rosenborg for den enkelte, og fram til diagnoseåret ble undersøkt for hvert LH-krefttilfelle. For de som fikk AML var median tid både fra startår og fra siste år med opplysning om aktivitet til diagnoseåret lik 11 år (spredning 10-23). For de som fikk NHL var tilsvarende median tid både for tiden fra startår og fra siste år med eksponering og til diagnoseåret lik 25 år (spredning 3-49).

Diskusjon

Hovedfunnene

Vi fant at forekomsten av LH-kreft i hele den undersøkte populasjonen var som forventet sammenliknet med den norske totalbefolkningen, idet det forekom 26 tilfeller mot 23,77 forventet i perioden 1953-2005 og 21 tilfeller mot 21,31 forventet i perioden 2006-2012. Forekomsten var imidlertid ujevnt fordelt blant dem som hadde hatt sitt virke på Rosenborg. Forhøyete rater i oppfølgingstiden før 2006 ble funnet i gruppene som hadde fulgt laboratoriefag i organisk kjemi grunnfag (K2/K20), med eksponering for benzen og kursene med bruk av fikseringsmidler gjennom perioden 1953-2005, og spesielt for de som også var klassifisert som ansatte. Selv med den foreliggende grove ja/nei klassifiseringen av eksponeringene, ble det funnet statistisk signifikant sammenheng mellom eksponering for benzen og myeloid leukemi (SIR 3,95; KI 95 % 1,08-10,1) og total LH-kreft (SIR 2,01; KI 95 % 1,2-3,3) for perioden 1953-2005. I den senere delen av oppfølgingsperioden, var imidlertid tilsvarende estimer for SIR nær 1 eller lavere. Vi hadde ikke tilstrekkelig antall eksponerte for radionuklider til å analysere sammenhenger mellom slik eksponering og LH-kreft. I perioden 2006-2012, er det ikke lengre noen påvist økt hyppighet for LH-kreft totalt eller i de studerte

diagnostiske undergruppene av LH-kreft, og SIR-estimatene er som forventet ut fra totalbefolkningens LH-kreftmønster.

De interne analysene justert for kjønn, alder, kalenderperiode for start ved Rosenborg og ansatt/student-status viser det samme mønsteret med overhyppighet av LH-kreft i eksponerte grupper i perioden til og med 2005. De høyeste ratene finnes blant dem som var både ansatt og benzeneksponert. I perioden 2006-2012 var det ikke økt hyppighet av LH-kreft totalt eller av noen av de analyserte diagnostiske undergruppene.

Tidligere har det vært referert til protokoller og prosedyrer ved Rosenborglaboratoriene i diskusjonen om hvorvidt en potensiell benzeneksponering ved Rosenborg har vært tilstrekkelig til å kunne fremkalle LH-kreft. Disse prosedyrene skulle etter hva som er blitt beskrevet, ha sikret lave eksponeringsnivåer for benzen sammenliknet med grenseverdien for yrkeseksponering (Kunnskapsdepartementet 2008). Imidlertid har nyere vitenskapelig dokumentasjon pekt på mulig kreftfremkallende virkning av benzen allerede ved eksponeringsnivåer som svarer til de nåværende grenseverdiene for eksponering i vestlige land på 1 ppm (McHale m.fl. 2012, Stenehjelm m.fl. 2015). Det foreligger også et forslag i Nederland om å sette ned grenseverdien for benzeneksponering i arbeidslivet fra 1 ppm til 0,2 ppm (Health Council of the Netherlands 2014). I lys av begrenset informasjon om eksponeringsnivåene for benzen i Rosenborgkohorten (Kristensen m.fl. 2008), kan ny kunnskap om at lave eksponeringsnivåer øker risiko for LH-kreft, åpne for at eksponeringen i Rosenborghohorten kan ha vært mer betydningsfull enn det som tidligere er antatt, blant annet i Dybingutvalgets rapport (Kunnskapsdepartementet 2008).

De observerte tidstrendene med overhyppighet av myeloid leukemi og NHL i perioden fra 1953-2005, og normalisert hyppighet i oppfølgingsperioden fra 2006-2012, er forenlig med en kreftfremkallende virkning under pågående benzeneksponering og gjennom de nærmeste 10-20 år etter siste eksponering relatert til AML. Dette passer med latenstiden anslått i den vitenskapelige litteraturen (Triebig 2010, Smith m.fl. 2007, Hardell m.fl. 1994).

Oppfølgingen i perioden 2006-2012 viser at risiko for LH-kreft er som forventet ut fra forekomsten i den norske befolkning både i SIR-analysene og i de interne analysene. I den tidligere analysen av materialet til Rosenberg 1-rapporten (Kristensen m.fl. 2007a), ble det funnet at hyppigheten av LH-kreft var størst i perioden 1995-1999 (SIR 5,45; KI 95 % 1,48-13,9), og lavere i perioden 1976-1994 (SIR 2,07; KI 95 % 0,21-7,47) og i perioden 2000-2005 (SIR 1,62; KI 95 % 0,20-5,86). Også for NHL finnes en overhyppighet i perioden 1953-2005 og en hyppighet nær den forventede fra 2006-2012. Dette passer med at effekter av benzeneksposering på LH-kreft kan observeres gjennom en periode som strekker seg fra eksponert periode og fram til noen år etter eksponeringens opphør, for deretter å forsvinne, slik de aktuelle latenstider for benzenutløst LH-kreft er beskrevet i litteraturen.

For å komme nærmere en klarhet om årsakssammenheng trengs større analytiske epidemiologiske undersøkelser med betydelig bedre eksponeringsdata på individnivå, slik som AMA ved St. Olavs hospital og Kreftregisteret har foreslått tidligere.

Validitet

Denne analysen av forekomst av LH-kreft er foretatt i en studiegruppe som på forhånd var identifisert med en opphoping av slik kreft (cluster). Dette innebærer at tolkningene av hva som er statistisk signifikant ikke har den samme utsagnskraften som ved testing av en *a priori* hypotese vedrørende årsakssammenheng.

Validitet omhandler for øvrig hvorvidt det foreligger forhold som gjør at vi kan stole på resultatene eller ikke. Det er flere forhold som må vurderes, og mulighetene for selektivt bortfall i den undersøkte populasjonen og mangelfull kvalitet av data er viktigst.

Dersom det var et selektivt bortfall i den undersøkte populasjonen, for eksempel ved at de døde var blitt strøket fra personallister eller studentlister ville registreringen av kreftsykdom bli mangelfull og resultatene misvisende. Mulighetene for selektivt bortfall ble vurdert på flere ulike måter i forbindelse med Rosenborgrapport 1 (Kristensen m.fl. 2007a):

Det ble kontrollert at de fem som hadde kjent LH-kreft i den første Rosenborgrapporten, og som for øvrig fylte tidskriteriene, virkelig var på listene. Videre at det var en observert dødelighet i kohorten (målt som SMR – mortalitetsmålet som svarer til SIR) som var tilsvarende som for grupper i befolkningen med samme nivå av utdanning. Dessuten om forekomsten av andre kreftsykdommer enn LH-kreft med høy dødelighet hadde uventet lav SIR. Og endelig hvorvidt de 49 som var ved laboratoriene på Botanisk institutt og som fikk tilbud om en medisinsk undersøkelse på AMA i 1997-98 var inkludert i personlistene fra NTNU (de 7294). Trettisju av disse 49 ble den gang gjenfunnet i personlistene, 10 hadde sin tilknytning til Rosenberg *før* registreringen i personlistene startet og de to gjenværende hadde tatt hovedfag rundt 1980, men hadde i årene fra 1976 til hovedfagseksamen ikke gjennomført noen av de 126 aktivitetene som kvalifiserte for å komme på personlisten over studenter. Ingen av disse gjennomførte kontrollprosedyrene gav resultater som tydet på et selektivt bortfall. Vi konkluderer derfor med at den foreliggende studiegruppen ikke er berørt av skjevheter i estimatene for sykdomsrisiko som kan tilbakeføres til selektivt bortfall.

Det vil alltid være et visst bortfall av individer gjennom dødsfall og emigrasjon ved denne typen undersøkelser, og antallet emigrerte (3,4 %) fra de som ble undersøkt i Rosenberg 1-rapporten (Kristensen m.fl. 2007a) var høyere enn det gjennomsnittlige i Norge. En høy emigrasjonsrate er imidlertid vanlig for unge akademikere i Norge (Kristensen & Bjerkedal 2010). Et forholdsvis høyt tall på manglende/ugyldige fødselsnumre kan også naturlig forklares av at det forekom utenlandske gjestestudenter og gjesteforskere. Vi har ingen grunn til å mistenke at slike bortfall har vært selektive og på den måten kan ha introdusert skjevhet i resultatene ved analysen av LH-kreft i kohorten.

Manglende datakvalitet med hensyn til eksponering er det andre hovedproblemet. Dette problemet er vel kjent i denne typen undersøkelser. Så langt det var mulig å kontrollere dette for de som har vært pasientutredet i saken, synes det som om registreringen av laboratoriekurs og andre aktiviteter har vært korrekt (Kristensen m.fl. 2007a). Det kan slås fast at selv om dette er tilfelle, så har vi likevel bare svært grove eller ingen indikatorer på eksponering for de faktorene som er assosiert med LH-kreft. Det er en klar mangel ved den foreliggende undersøkelsen at vi ikke har mer detaljerte opplysninger om eksponeringene, blant annet finnes

ingen data på hovedfagsaktiviteter. Dette innebærer at vi ikke kan angi noe mål på sammenheng mellom bruk av radionuklider og LH-kreft, fordi denne aktiviteten vesentlig foregikk på hovedfagsnivå. De opplysningene vi har om bruk av benzen og andre løsningsmidler er ikke kvantifiserbare og til dels sprikende. Imidlertid var det ingen grunn til å anta at manglene ved de foreliggende eksponeringsindikatorerne var ulike blant dem som ble syke og dem som ikke hadde fått LH-kreft. Dette kunne teoretisk tenkes å være en forklaring i den tidligere oppfølgingen av kohorten i den første Rosenborgrapporten (Kristensen m.fl. 2007a) hvor en eksponert gruppe (med gjennomført kurs K2/K20) hadde klart forhøyet rate (30,2/100 000 personår), mens raten for de resterende var vesentlig lavere (5,7/100 000 personår) enn forventet. Det er imidlertid ingen mulighet for at de med sykdom ble plassert i gruppen K2/K20 fordi de var syke, da allokeringen til kategori av studiefag skjedde i 2004, *før* den første koblingen mot Kreftregisteret ble gjennomført. Siden den samme allokering til eksponeringsgrupper er nyttet i 2014, er dette validitetsaspektet ikke endret i den foreliggende oppkoplingen.

Dybingutvalget gjorde forsøk på en mer konkret estimering av nivå for eksponering basert på innhenting av informasjon om bruken av blant annet benzen i protokollene nyttet ved laboratoriekurs ved Rosenborg (Kunnskapsdepartementet 2008). Disse estimatene tok imidlertid ikke høyde for irregulariteter som kan ha forekommet og som kan ha medført høyere eksponeringer. Slike irregulære hendelser har kun vært framsatt som anekdotiske påstander, og har ikke blitt etterprøvd i en slik grad at de kan gis vesentlig vekt. Vi regner alt i alt med at det er klare mangler ved datakvaliteten knyttet til vår bruk av eksponeringsindikatorer, men at disse ikke har medført skjevhet (systematisk feil) i risikoestimatene. Den vesentligste mangelen vi har i vår studie, er de grove eksponeringskategoriene, som vil tendere til å påvirke resultatene på en forutsigbar måte, slik at SIR- og IRR-estimatene blir forskjøvet i retning av nullverdien (det vil si mot 1). I dette tilfelle betyr det at vi må ta høyde for at kontrastene i de sanne ratene for LH-kreft i virkeligheten kan ha vært større enn det vi har registrert. Quataert og medarbeidere (1999) fremholder at ved utredning av clustre av sykdomsopphopping er det et detektivarbeid som må gjøres for å få tilstrekkelig oversikt over de mulige eksponeringene som må tas hensyn til ved vurderingen av om eksponeringen sett under ett faktisk kan føre til utfallet som studeres. Dette detektivarbeidet, som burde ha et siktemål ut over å kartlegge eksponeringssituasjoner ved Rosenborg, har aldri blitt fullført.

Misklassifisering av kreftdataene i undersøkelsen er en potensiell kilde til skjevhet i estimatene for sammenheng mellom eksponering og effekt. Registrering og klassifisering av LH-kreft er en stor utfordring. Kreftregisteret har i studier vist at registreringen for disse kreftformene er noe mindre komplett enn for andre kreftformer. Gjennomsnittet ligger på 99 % kompletthet, mens for enkelte grupper LH-kreft kan den være nede i 95 % (Larsen m.fl. 2009). Vi kan ikke utelukke at noen tilfeller av LH-kreft unngår rapportering. En slik mangel vil føre til estimerte rater som er for lave både i den undersøkte populasjonen og i sammenlikningsbefolkningen. Likevel oppstår det ikke skjevheter i SIR-estimatene dersom feilen er av samme størrelsesorden i de to gruppene, men estimatene vil bli mer ustabile. Et annet problem med LH-kreft er endringer av klassifiseringssystemet over tid. I den foreliggende studien har diagnosene vært gjennomgått og gruppert slik at inndelingen er mest mulig sammenliknbar over tid. Slike feil vil, om de forekommer, vanligvis gjøre at sanne mønstre av forhøyet risiko innen spesifikke undergrupper blir tåkelagt. Med den relativt grove inndeling i undergrupper som er nyttet i den foreliggende oppdateringen, har mangler ved kreftdataene mest sannsynlig ikke hatt vesentlig innvirkning på resultatene.

Et viktig, men mindre alvorlig problem, er muligheten for effektforveksling (konfundering). Med dette mener vi at de store kontrastene i rater i undergruppene vil være reelle nok, men at årsakene til dem ville skrive seg fra forhold utenfor Rosenborg. Man kunne tenke seg at de som tar kjemikurs i større grad enn andre har lekt med kjemiske stoffer i barne- og ungdomsårene. Da kunne forklaringen på den høye raten i K2/K20 være *andre* karakteristika i gruppen og ikke forholdene på Rosenborg. En annen forklaring kunne være at risikoen er knyttet til forhold *etter* studiene. Mange som tok kjemi kan ha endt opp i arbeid med eksponering for kreftfremkallende kjemiske stoffer. Vi hadde ingen mulighet for å avklare slik mulig effektforveksling sikkert, fordi vi ikke hadde data på slike utenforliggende forhold. Vi mener likevel at effektforveksling som forklaring er lite sannsynlig fordi forskjellene i rater mellom undergruppene er mer markante enn det man vanligvis kan finne ved slike problemer.

Et siste problem som betyr mye i denne undersøkelsen er at ca 45 forventede tilfeller av LH-kreft er et lavt tall. SIR-estimatene blir derfor lite robuste (med vide konfidensintervaller), og de blir desto mindre robuste jo finere oppdeling i undergrupper av diagnoser.

Flere forhold taler for at det kan foreligge en kjemisk eksponering som hovedforklaring på resultatene. For det første anser man det som mer sannsynlig at LH-kreft av flere typer kan oppstå i kjølvannet av kjemiske eksponeringer av den typen som har skjedd ved Rosenborglaboratoriene. For det andre anser man det i dag som sannsynlig at LH-kreft kan oppstå etter eksponering ved lavere konsentrasjon enn det man tidligere har antatt. For det tredje sees et mønster i forekomst av LH-kreft, med en rate som forventet i hele den undersøkte populasjonen, og med sterk variasjon i ratene i undergrupper, der labkurs K2/K20, som var forhåndsklassifisert som den gruppen med mulig benzeneksponering, utgjør den største gruppen med overhyppighet. Et fjerde forhold er den klare tidstrenden som den nye oppdateringen tilføyer, med en utflating av den tidligere observerte overhyppighet av LH-kreft i undergrupper av Rosenborgkohorten.

Tolkning av resultatene

Resultatene bekrefter at det virkelig har vært en forhøyet forekomst av LH-kreft i undergrupper av Rosenborgkohorten, relatert til tidsrom hvor det har vært brukt kjemikalier som er assosiert med disse kreftformene. Det er observert et klart mønster i forekomsten av LH-kreft i den undersøkte populasjonen som kan oppfattes som en støtte til mulige årsaker som tidligere har vært pekt på i Rosenborgsaken (Kunnskapsdepartementet 2008, NOU 2007:9, Kristensen m.fl.2008). Det er uvanlig at slike *a-posteriori*-vurderinger som denne studien er et eksempel på, gir en avklaring av eksponeringsforhold som kan settes i sammenheng med et observert sykdomsmønster (Bjertness & Kristensen 2003).

I perioden 2006-2012 ble det observert risiko for LH-kreft lik den forventede i befolkningen, i kontrast til påvist overhyppighet av LH-kreft i enkelte undergrupper av kohorten før 2006. Om denne normalisering av mønsteret i sykdomsforekomst vil vedvare, kan bare besvares gjennom nye oppkoplinger av kohorten mot Kreftregisteret. Vurderingene som har vært gjennomført av AMA, STAMI og Kreftregisteret tidligere har fokusert på flere forhold ved Rosenborg, både

botaniske fag og aktiviteter med bruk av radionuklider og benzen/organiske løsningsmidler. Den foreliggende oppdatering av forekomsten av LH-kreft i kohorten understøtter i første rekke samvariasjon med aktivitetene der bruk av benzen har inngått. Resultatene viser en overhyppighet for de som kombinerte disse laboratoriefagene på grunnfagsnivå, med videre studier og en vitenskapelig karriere på Rosenborg. Dette kan være et resultat av at individer som faller inn under flere av de kategoriserte gruppene, kan vise seg å være høyere eksponert for benzen eller eksponert over lengre tid enn de som bare er kategorisert i én gruppe. Det er tidligere vist i denne kohorten at risikoen for studentene økte med økende antall fagemner (Kristensen m.fl. 2007a). Dette kan tyde på at overrisikoen var begrenset til artianerne som startet studier over flere år heller enn lærerne som var der i kortere tid. Disse indikasjonene er konsistente, men er basert på små tall. Vi har heller ikke hatt data på eksponeringsindikatorer ut over grunnfagsnivå. Derfor har vi ikke har kunnet undersøke sammenhenger mellom bruk av radionuklider ved hovedfagskurs og eventuell økning av LH-kreft knyttet til slike eksponeringer. Sammenhengene med doktorgradsstudiet er derfor vanskelige å tolke.

Med de mangelfulle eksponeringsdata som foreligger er det ikke mulig å fastslå om eksponering for kjemiske agens som benzen eller formaldehyd er årsak til den påviste sykdomsopphoppingen. Funnene er imidlertid fullt ut forenlige med en slik årsakssammenheng. I populasjonen som helhet var det ikke mulig å se noen sammenheng mellom startår på Rosenborg og LH-kreft. I undergruppen av studenter med K2/K20 ble det riktignok funnet den høyeste raten hos dem som tok kurset i siste halvpart av 1980-tallet, men dette var basert på bare fire observerte tilfeller (Kristensen m.fl.2007a). Alt i alt har vi ikke grunnlag for å vurdere om overhyppigheten av LH-kreft har vært begrenset til de som har studert i de første tiårene, slik man ville forvente dersom kreftfremkallende agens var sykdomsårsak og det kjemiske arbeidsmiljøet gradvis ble forbedret. Dette skyldes i første rekke manglende detaljering av eksponeringsopplysninger.

Med de siste 7 årenes oppfølgingstid har vi kunnet identifisere tidsforløpet for krefthyppigheten i kohorten samlet for ny og gammel oppfølgingstid. Den observerte risiko i oppfølgingstiden 2006-2012 viser at overhyppigheten i bestemte undergrupper i kohorten var avgrenset til den tidlige del av oppfølgingstiden i kohorten, nemlig før 2006. Det er tidligere vist en markant ratetopp i perioden 1995-1999 for gruppen med benzeneksponering knyttet til kursene K2/K20, noe som

er forenlig med en økning i ratene i årene etter høy eksponering på 80-tallet, og en avflatende forekomst i kjølvannet av en gradvis eliminering av eksponeringen, som for benzen tok slutt ca 1993.

I den foreliggende studien er opplysninger om spesifikk eksponering manglende eller bare angitt som grove indikatorer på gruppenivå. Det foreligger anekdotisk informasjon om bruk av kreftfremkallende kjemikalier utenom bruksfelt skissert i protokoller. Ny informasjon om ytterligere LH-krefttyper med økt risiko etter eksponering for benzen og formaldehyd, og informasjon er tilkommet om karsinogenese ved lavere eksponeringsnivå for benzen enn det man tidligere antok var tilstrekkelig er tilkommet. Disse forhold øker sannsynligheten for at eksponeringen for benzen ved Rosenborg kan ha vært tilstrekkelig for å øke risikoen for LH-kreft. Tidsmønsteret for LH-kreft er også slik man ville forvente dersom eksponeringsfaktorer som benzen og formaldehyd var til stede i slike konsentrasjoner at det kunne øke LH-kreft-risikoen i den aktuelle perioden der individer i Rosenborgkohorten har vært potensielt eksponert. Uansett argumenter som styrker en årsaksmessig sammenheng mellom kjemisk eksponering og LH-kreft i Rosenborgkohorten, ligger faktum fast at gruppen først ble identifisert gjennom observasjon av en sykdomsopphopping (cluster). Det er derfor ikke mulig med statistiske metoder å underbygge at det ikke er tilfeldigheter som ligger bak sykdomsopphopping i Rosenborgkohorten. Derfor står også muligheten fortsatt åpen for at den beskrevne sykdomsopphopping er tilfeldig, men den foreliggende rapporten inneholder ingen nye elementer som styrker tilfeldighet som forklaringsmodell sammenliknet med tidligere rapporter.

Det foreliggende prosjektet har tillatelse til å oppbevare de elektroniske listene fra Rosenborgkohorten i 10 år fra prosjektslutt, dvs. til 2025. Dersom det er ønskelig, vil det med beskjeden bruk av ressurser være mulig å foreta nye oppkoplinger mot Kreftregisteret for å avklare om den utflatingen av krefthyppigheten vi har sett i kohorten fra tidligere perioder til den siste oppkoplingsperioden 2006-2012 fortsetter.

Konklusjon

I tidligere analyser av forekomst av LH-kreft blant de som hadde sitt virke ved Rosenborglaboratoriene, NTNU, har det vært observert en overhyppighet av LH-kreft hos grupper som har brukt benzen og fikseringsmidler; sterkere for ansatte enn for studenter. I denne rapporten er analyser som er beskrevet i de tidligere rapportene, gjentatt med ytterligere 7 års oppfølgingstid frem t.o.m. 2012. Hyppigheten av LH-kreft blant de som hadde sitt virke på Rosenborg er, som i tidligere rapporter, forhøyet i perioden 1953-2005, men er ikke er forhøyet i perioden 2006-2012. Dette gjelder både i totalmaterialet og i undergrupper som hadde forhøyet hyppighet før 2006. Det vil si at det ikke er fremkommet nye LH-krefttilfeller i kohorten ut over det man vil forvente i normalbefolkningen.

Disse re-analysene av clusteret, sammenholdt med kunnskap om kjemisk induisert LH-kreft som nylig er fremkommet, er forenlig med en opphoping av tilfeller grunnet arbeidsmiljøeksponering. Like fullt kan funnene fortsatt også være forenlig med en tilfeldig opphoping av tilfeller. Selv om det ikke er mulig å konkludere om årsaker med vitenskapelig sikkerhet i denne typen studier, som tar utgangspunkt i en allerede observert overhyppighet av sykdom i en gruppe (cluster), er en forklaringsmodell knyttet til eksponering for benzen og formaldehyd noe tydeligere sannsynliggjort som forklaring på LH-kreft i Rosenborgkohorten.

Takk

Forfatterne takker Anna Skog og Jan Ivar Martinsen, Kreftregisteret, for identifisering av personer med mangelfulle data vedr fødselsnummer, for kobling av filer og etablering av referanserater for kreft og gjennomføring av SIR-analyser. Takk til Per E. Kjøl, NTNU, for arbeidet med å reetablere listene over ansatte og studenter ved Rosenborg, for å skaffe frem informasjon vedrørende virksomheten på Rosenborg, og for å være et bindeledd mellom prosjektgruppa og de berørte partene i denne saken.

Kunnskapsdepartementet har dekket utgiftene til re-etablering av kohorten og analysearbeidet i prosjektet.

Referanser

Bjertness E, Kristensen P. Når opphopning bekymrer – “clustering” av sykdomstilfelle. I: Ø. Larsen, A Alvik, K Hagestad, M Nylenna (red): *Helse for de mange: Samfunnsmedisin i Norge*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003: pp. 124-35. ISBN: 82-05-31114-5

Chaney AM, Carlson GP. Comparison of rat hepatic and pulmonary microsomal metabolism of benzene and the lack of benzene-induced pneumotoxicity and hepatotoxicity. *Toxicology* 1995; 104:53-62.

Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 2003; 14:569-577.

Golden R, Pyatt D, Shields PG. Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:135-153.

Goldstein BD. Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as a potential cause of human leukemia. *Human and Experimental Toxicology* 2011; 30:725-735.

Greaves MF. Biological models for leukaemia and lymphoma. In: *Buffler P, Rice J, Baan R, Bird M, Boffetta P. Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology*. IARC Scientific Publications No.157. 2004:351-372

Health Council of the Netherlands. Benzene - Health-based recommended occupational exposure limit. The Minister of Social Affairs and Employment 2014; Report No.2014/03, The Hague.

Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Exposure to Phenoxyacetic Acids, Chlorophenols, or Organic Solvents in Relation to Histopathology, Stage, and Anatomical Localization of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Res* 1994; 54:2386-2389.

Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, Travis LB, Li CY, Rothman N, Hoover RN, Linet MS. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China.

Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1065-1071.

IARC. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with *sufficient or limited evidence* in humans, Volumes 1 to 112 (akkumulert informasjon fra IARC Monographs No. 1-112) (sist lastet ned 2.mai 2015).
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Monograph Vol 29. Lyon: IARC; 1982. S 95-148, Benzene.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours, Volume 3. Lyon: IARC; 2001, *Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours, Fourth Edition, Volume 2. Lyon: IARC; 2008, *Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Monograph Vol 100F. Lyon: IARC; 2012. S 249-294, Benzene.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Monograph Vol 100F. Lyon: IARC; 2012, S 401-435, Formaldehyde.

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; 44:343-350.

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; 19:13-23.

Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos ansatte og studenter ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. STAMI 2007: " Rosenborgrapport (2007a)"

Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Tilleggsrapport: Forekomst av hematologisk kreft ved Rosenborglaboratoriene, NTNU. STAMI 2007 : "Rosenborgrapport II (2007b)"

Kristensen P, Bjerkedal T. Dealing with emigration in epidemiology: follow-up of mortality and cancer incidence in a register-based cohort of Norwegians born between 1967 and 1976. Eur J Epidemiol 2010; 25:155-61.

Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Incidence of lymphohematopoietic cancer at a university laboratory: a cluster investigation. Eur J Epidemiol 2008; 223:11-15.

Kunnskapsdepartementets brev ang Rosenborgsaken, 2006 (sist lastet ned 2.mai 2015).
http://www.ntnu.no/info/svarbrev_kd.pdf.

Kunnskapsdepartementet. Rådgivende medisinske ekspertgruppe. Kreftsaken på NTNU: Endelig vurdering, 2008. (Dybingutvalgets rapport) (sist lastet ned 2.mai 2015).
https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/kd/vedlegg/uh/ntnukreftvurderingendelig_2_ok.pdf?id=2267174.

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; 45:1218-1231.

Li K, Jing Y, Yang C, Liu S, Zhao Y, He X, Li F, Han J, Li G. Increased leukemia-associated gene expression in benzene-exposed workers. Sci Rep 2014; 4: 5369; DOI: 10.1038/srep05369

Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 406-419.

McHale CM, Zhang L, Smith MT. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis* 2012; 33:240-252.

Makropoulos V, Alexopoulos EC. Case report: hydroquinone and/or glutaraldehyde induced acute myeloid leukaemia? *J Occup Med Toxicol* 2006; 1:19.

Norges offentlige utredninger NOU 2007:9. Rosenborgsaken. Det offentlige håndtering av kreft hos ansatte og studenter ved Norges lærerhøgskole i Trondheim/Den allmenvitenskapelige høgskolen. (sist lastet ned 2. mai 2015)

<https://www.regjeringen.no/contentassets/78766f7dd2ab4d4592bf85fd25579655/no/pdfs/nou200720070009000dddpdfs.pdf>.

O'Connor SR, Farmer PB, Lauder I. Benzene and non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 1999; 189: 448-53.

Quataert PK, Armstrong B, Berghold A, Bianchi F, Kelly A, Marchi M, Martuzzi M, Rosano A. Methodological problems and the role of statistics in cluster response studies: a framework. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:821-831.

Rachet B, Partanen T, Kauppinen T, Sascio AJ. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *Am J Ind Med* 2000; 38:651-665.

Rappaport SM, Kim S, Lan Q, Vermeulen R, Waidyanatha S, Zhang L, Li G, Yin S, Hayes RB, Rothman N, Smith MT. Evidence that humans metabolize benzene via two pathways. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:946-952.

Savitz DA, Andrews KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med* 1997; 31:287-295.

Smith MT, Skibola CF, Allan JM, Morgan GJ. Causal models of leukaemia and lymphoma. In: *Buffler P, Rice J, Baan R, Bird M, Boffetta P. Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology*. IARC Scientific Publications No. 157. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004: pp. 373-92.

Smith MT, Jones MJ, Smith AH. Benzene Exposure and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 385-391.

Snyder R. Benzene and leukemia. *Crit Rev Toxicol* 2002; 32:155-210.

Stenehjem JS, Kjærheim K, Bråtte M, Samuelsen SO, Barone-Adesi F, Rothman N, Lan Q, Grimsrud TK. Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *British Journal of Cancer* 2015: 1–10. doi: 10.1038/bjc.2015.108 (Advance Online Publication: 24 March 2015).

Triebig G. Implications of latency period between benzene exposure and development of leukemia – A synopsis of literature. *Chem-Biol Interact* 2010; 184:26-29.

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.

Vecchio D, Sasco AJ, Cann CI. Occupational risk in health care and research. *Am J Ind Med* 2003; 43: 369-397.

Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational Benzene Exposure and the Risk of Lymphoma Subtypes: A Meta-analysis of Cohort Studies Incorporating Three Study Quality Dimensions. *Environmental Health Perspectives* 2011: 119:159-167.

WHO. Selected radionuclides. *Environmental Health Criteria* 25. Geneva: WHO, 1983.

WHO. Benzene. *Environmental Health Criteria* 150. Geneva: WHO, 1993.