

Kreftsaken på NTNU

Endelig vurdering

Kunnskapsdepartementet Rådgivende medisinske ekspertgruppe

Oslo, 16. mai 2008

1. SAMMENDRAG OG KONKLUSJONER.....	3
2. INNLEDNING	7
2.1. BAKGRUNN.....	7
2.2. GRANSKNINGSUTVALGETS UTREDNING.....	7
3. OPPNEVNING AV EKSPERTGRUPPEN.....	8
3.1. SAMMENSETNING	8
3.2. MANDAT.....	8
3.3. ARBEIDSMÅTE	9
4. KLASSIFISERING AV OG ÅRSAKER TIL KREFT.....	11
4.1. LEUKEMIER	13
4.2. LYMFOMER.....	14
4.3. HUDKREFT, HERUNDER MALIGN MELANOMER	17
5. MEDISINSKE RISIKOFAKTORER VED UNDERVISNINGS- OG FORSKNINGSVIRKSOMHET... 19	
5.1. YRKE OG KREFT	19
5.1.1. Eksterne og interne bestemmende forhold som årsaker til kreft	19
5.1.2. Epidemiologiske undersøkelser.....	21
5.1.3. Eksperimentelle undersøkelser.....	22
5.1.4. Undersøkelser av et tilsynelatende cluster av helseutfall.....	22
5.1.5. Årsaksmessig avklaring av sykdoms-cluster	24
5.2. EPIDEMIOLOGISKE DATA	26
5.2.1. Kjemikalier og biologiske agens	26
5.2.2. Laboratoriarbeid og cytogenetiske effekter.....	37
5.2.3. Reproduksjonsforstyrrelser	37
5.2.4. Sammendrag vedrørende.....	38
5.2.5. Ioniserende og ikke-ioniserende stråling.....	38
5.3. DEN NORSKE IARC-KOHORTEN.....	40
5.4. KLASSIFISERING AV KREFTFREMKALLENDE OG REPRODUKSJONSSKADELIGE KJEMISKE STOFFER SOM BRUKES I UNDERVISNINGS- OG FORSKNINGSVIRKSOMHET	41
6. KARTLEGGING AV SAKENS HELSEMESSIGE OMFANG.....	44
6.1. FØRSTE STAMI/KREFTREGISTERET/AMA-UNDERSØKELSE.....	44
6.2. EKSPERTGRUPPENS ANBEFALINGER TIL EN UTVIDET UNDERSØKELSE.....	46
6.3. DEN UDVIDETE STAMI/KREFTREGISTERET/ AMA-UNDERSØKELSEN OG ANNEN INFORMASJON RELATERT TIL DENNE	46
6.4. FYSISK-KJEMISK ARBEIDSMILJØ VED ROSENBORGLABORATORIENE	51
6.4.1. Kjemikalier.....	51
6.4.2. Ioniserende og ikke-ioniserende stråling	55
6.4.3. Bygningsmaterialer	56
6.5. SAMTALE MED PERSONER RAMMET AV KREFT/DERES PÅRØRENDE	56
6.6. UNDERSØKELSER FOR TIDLIG DIAGNOSE AV LEUKEMIER.....	56
6.7. VURDERING AV SAKENS HELSEMESSIGE OMFANG.....	57
7. VURDERING AV DET FYSISKE ARBEIDSMILJØET VED ANDRE UNIVERSITETER OG HØGSKOLER	60
7.1. INNSAMLING OG ANALYSE AV MATERIALE OM LABORATORIEVIRKSOMHET FRA HØYERE LÆRESTEDER ...	60
7.2. INNSAMLING OG ANALYSE AV MATERIALE OM ORGANISK KJEMISK VIRKSOMHET VED UiB, UiO OG NTNU	62
7.3. VURDERING	65
8. RÅD AVGITT TIL KUNNSKAPSDEPARTEMENTET.....	67
9. REFERANSER	68

1. SAMMENDRAG OG KONKLUSJONER

Ekspertgruppen har benyttet en rekke kilder i sitt vurderingsarbeid. Den har gjennomgått alle tilgjengelige saksdokumenter og fremlagte rapporter, og hatt en rekke intervjuer med sentrale personer ved NTNU, AMA, STAMI, Kreftregisteret og universitetene i Bergen og Oslo. Videre fremkom interessante tilleggsopplysninger fra samtaler med tidligere kreftsyke/pårørende. Gruppen har henvendt seg til Institutt for energiteknikk og Statens strålevern med spørsmål om bruk av radioaktive kilder. For å vurdere arbeidsmiljøforholdene ved landets øvrige høyere læresteder ble det innhentet opplysninger om laboratorievirksomhet og kjemikaliebruk fra samtlige av landets 38 universiteter og høyskoler. Ytterligere dokumentasjon om arbeidsforhold og kjemikaliebruk ble spesielt innhentet fra de kjemiske instituttene ved universitetene i Bergen, Oslo og Trondheim.

Ekspertgruppen avga 18. juni 2007 en foreløpig vurdering som belyste mandatpunktene som gruppen hadde fått fra Kunnskapsdepartementet og som bygget på personmaterialet som inngikk i STAMI-rapporten av 14. februar 2007. Den endelige vurderingen fremlegges herved etter at den anbefalte analyseringen av det utvidete personmaterialet er blitt foretatt av STAMI/Kreftregisteret/AMA, avgitt i rapport av 12. desember 2007.

Det er ikke holdepunkter for en forhøyet total kreftrisiko samlet sett blant studenter, doktorgradskandidater og ansatte ved de tidligere Rosenborglaboratoriene.

Når det gjelder hematologisk kreft sett ut fra det foreliggende materiale er det totalt sett ikke en forhøyet risiko sammenlignet med nasjonale rater om kreftforekomst. Analysene tyder imidlertid på at det kan være en opphopning av slike kreftformer blant personer med mangeårig tilknytning til Rosenborglaboratoriene og som har gjennomgått grunnkurs i organisk kjemi. Blant 156 slike personer ble det observert 4

tilfeller av hematologisk kreft mot forventet 0,5 (relativ risiko 8,5; 95 % konfidensintervall 2,3-21,6), og blant disse 4 var de 3 tilfellene fra det opprinnelige clusteret (oppnopning av helseutfall) på 8 personer med hematologisk kreft. Gruppen inneholder 2 tilfeller av lymfom og 1 av leukemi. Selv om risikoestimatet hos denne undergruppen av ansatte er statistisk signifikant, kan det under slike forhold allikevel ikke fra dette avledes at det er en årsaksmessig sammenheng. Uten ytterligere informasjon om de 4 tilfellene kan det med like stor rett hevdes å være forårsaket av et tilfeldig cluster som ikke har bakgrunn i arbeidsmiljøet. Årsaken til de aller fleste tilfeller av hematologisk kreft er ukjent. Den forhøyete risikoen fremkommer fra en *post hoc*-analyse av en undergruppe, noe som er en naturlig bearbeiding av data, men som bør mane til forsiktighet når man konkluderer. Dessuten er det nettopp i en slik gruppe som har oppholdt seg lenge i laboratoriene, at sykdomstilfeller har størst sjanse for å bli lagt merke til. Dersom man skulle se bort fra de 3 indekstilfellene i gruppen på 4, gjenstår selvfølgelig ingen forhøyet risiko selv i denne gruppen. Det finnes i virkeligheten ingen mulighet til å med vitenskapelig sikkerhet å avgjøre om clusteret er tilfeldig eller ikke, særskilt når man mangler tydelige potensielt utløsende faktorer (se nedenfor).

Blant de som kun hadde vært studenter og gjennomgått grunnkurset i organisk kjemi var det ingen sikker forhøyet risiko. Det var ikke holdepunkter for høyere risiko ved kontakt med Rosenborglaboratoriene tidlig i perioden (1960-1979) sammenlignet med senere i perioden. Det er ingen forhøyet risiko for hematologisk kreft knyttet til fagområdet biologi, herunder botanikk.

Det er funnet uforholdsmessig flere tilfeller av hematologisk kreft blant menn enn blant kvinner. Ekspertgruppen har ikke blitt gitt mulighet til å fordype seg nærmere i denne problemstillingen.

I hele den undersøkte gruppen er det funnet en statistisk signifikant økt forekomst av

ondartet føflekkreft og annen hudkreft. De foreliggende UV-kilder eller andre agens som har forekommet i Rosenborglaboratoriene er ikke sannsynlige forklaringer til disse krefttilfellene, her spiller trolig livsstilsfaktorer en rolle.

Det er holdepunkter for at det i Rosenborglaboratoriene har vært anvendt et dusin kreftfremkallende stoffer. Det har imidlertid ikke så langt i ettertid vært mulig å angi eksponeringen noe mer presist i forhold til konsentrasjoner og varighet.

Det har heller ikke vært mulig for Ekspertgruppen å knytte den ovennevnte forhøyete kreftrisikoen til en spesifikk eksponeringsfaktor. Det er åpenbart at benseneksponering som har forekommet bare i løpet av grunnkurset i organisk kjemi, i verste tilfelle kun har vært en minimal risikofaktor for hematologisk kreft. For de personer med lengre varende tilknytning til Rosenborglaboratoriene kan benseneksponering muligvis ha vært av en viss betydning. Bruk av fikseringsmidler og plastmonomerer til elektronmikroskopisk arbeid ved Botanisk institutt vurderes ikke som noen risikofaktor for krefttilfellene. Det er lite sannsynlig at interaksjoner mellom flere eksponeringsstoffer førende til forsterkende virkninger kan ha spilt noen rolle for den forhøyete risiko for hematologisk kreft som er sett ved Rosenborglaboratoriene.

Det er svært liten grunn til å anta at ioniserende stråling i arbeidsmiljøet har vært noen medvirkende risikofaktor til kreft ved Rosenborglaboratoriene.

Ekspertgruppen har foretatt innsamling og analysert materiale om laboratorievirksomhet ved de 38 statlige høyere læresteder (universiteter og høyskoler). Det er åpenbart at antallet og bruksmengden av helsefarlige stoffer har vært størst i grunnkurs og hovedfagskurs i organisk kjemi ved universitetene i Bergen, Oslo og Trondheim sammenlignet med de øvrige høyere lærestedene.

I den grad det er rapportert om bruk av radioaktive stoffer ved disse tre universitetene har mengdene som har vært benyttet gjennomgående vært små.

Det tre universitetene rapporterer at det ble brukt et stort antall forskjellige stoffer, hvorav flere oppfyller kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende, mutagene og/eller reproduksjonsskadelige. Utover i 1980- og 1990-årene har man til dels erstattet bruken av farlige stoffer med mindre farlige stoffer og redusert mengden av kjemikalier som har vært anvendt i undervisningen.

Samlet sett er det mange tusen studenter som har gjennomgått utdanning i organisk kjemi ved universitetene i Bergen, Oslo og Trondheim siden 1960-årene.

Arbeidsforholdene ved de kjemiske instituttene på de tre lærestedene var på 1960- og 1970-tallet preget av begrensninger i antallet tilgjengelige avtrekkskap, mangler ved ventilasjonsforholdene og uforsiktighet i håndteringen av kjemikalier. Utover i 1980-årene kom det til bedringer i arbeidsforholdene etter hvert som oppmerksomheten mot kjemikaliesikkerhet økte og nytt regelverk ble innført og fulgt opp.

Kunnskap om kjemikaliesikkerhet utviklet seg kraftig i 1970- og 1980-årene og dermed også holdningene til sikkerhetsarbeid. Det er ingen klar dokumentasjon på at det var vesensforskjeller i holdningene til kjemikaliesikkerhet mellom de tre universitetene.

Helse-, miljø- og sikkerhetsarbeidet (HMS) i relasjon til undervisnings- og forskningslaboratorier var svakt utbygget på 1960-tallet. I 1970-årene fikk HMS-arbeidet større oppmerksomhet, blant annet på grunn av innføring av regelverk med tanke på å beskytte arbeidstakere mot helseskadelig eksponering. Fra 1990-årene av kan man si at arbeidsforholdene på institusjonene for organisk kjemi generelt sett var blitt mye bedre og at man etterlevde regelverket for

arbeid med farlige stoffer i undervisnings- og forskningslaboratorier.

Det er ingen ting som tilsier at arbeidsforholdene ved undervisningsvirksomheten ved Rosenborglaboratoriene var mer alvorlige enn ved den tilsvarende undervisningsvirksomheten på NTH og universitetene i Bergen og Oslo. Det er heller ikke holdepunkter for at holdninger til og etterlevelse av regler og rutiner for kjemikaliesikkerhet var noe dårligere på Rosenborglaboratoriene enn på de andre organisk-kjemiske institusjonene.

Ekspertgruppen har anbefalt Kreftregisteret en oppdatering av et tidligere datamateriale om kreftdødelighet i norske biomedisinske forskningslaboratorier som inngikk i en ennå upublisert studie igangsatt av International Agency for Research on Cancer (IARC) i Lyon, Frankrike. Kreftregisteret har sagt seg villig til å gjennomføre en slik oppdatering. Prosessen forbundet med å innhente tillatelser fra Datatilsynet, Regionaletisk komité og Sosial- og helseidrektoratet vil imidlertid ta så lang tid at Ekspertgruppen velger å gjøre den endelige vurderingen ferdig før resultatene fra oppdateringen av IARC-kohorten foreligger. Dette er avklart med Kunnskapsdepartementet. Ekspertgruppen forventer at denne oppdateringen vil gi interessant informasjon, men bedømmer at resultatene ikke vil påvirke vurderingen i vesentlig grad. Ekspertgruppen vil foreta en separat evaluering av oppdateringen når den foreligger.

Det har vært reist spørsmål i mediene om spontanaborter har hatt noen relasjon til arbeidsmiljøforholdene ved Rosenborglaboratoriene. Forekomst av tidlige spontanaborter er ikke registrert i Medisinsk fødselsregister og kan således kun studeres med metoder som er beheftet med betydelige fortolkningsproblemer. Ut fra Ekspertgruppens oppfatning gir de epidemiologiske undersøkelser som har vært gjort av reproduksjonsutfall blant laboratoriearbeidere, neppe grunnlag på det nåværende tidspunkt til å anbefale omfattende studier av slike helseutfall ved

Rosenborglaboratoriene eller andre universiteter.

En nasjonal undersøkelse av kreftforekomst ved universiteter og høyskoler anbefales ikke siden det ikke foreligger tilstrekkelig presise eksponeringsdata. En slik undersøkelse kunne kanskje bekrefte de samme risikonivåer som er blitt avdekket ved tidligere gjennomførte studier internasjonalt, men vil trolig ikke gi noen vesentlig tilleggsverdi. En nasjonal undersøkelse vil heller ikke gi noen informasjon som kan belyse dagens forhold i undervisningsinstitusjoner der eksponeringsforholdene er helt annerledes enn i tidligere tidsperioder (ny teknologi, nye molekylærbiologiske arbeidsmetoder m.m.).

Ekspertgruppen anbefaler at det gjennomføres en epidemiologisk oppfølging av Rosenborgkohorten om 5 år for å se om det eventuelt skulle komme noen tilfeller til. Dette ville styrke oppfatningen om at forekomsten av den opprinnelige clusteren ikke var en tilfeldig hendelse.

Ekspertgruppen anbefaler derimot ikke en helseundersøkelse av tidligere studenter/doktorgradskandidater/ansatte med tanke på å avdekke eventuell sykdom. Gruppens vurdering er at screening-undersøkelser med cellebiologiske metoder for tidlig diagnose av leukemier ikke vil være meningsfulle og kan ikke forsvares. Hematologisk kreft kan først diagnostiseres kort tid før sykdommen blir klinisk manifest, og en noe tidligere diagnose har liten betydning for behandlingsutsiktene for leukemier. Det er etiske problemer dersom det anvendes strålingsdiagnostiske prosedyrer på friske individer. Det er også problemer i forbindelse med anvendelse av stor arbeidsinnsats for eventuell å finne et lite antall sykdomstilfeller. Dette kan skremme opp befolkningen unødvendig. De meget tvilsomme medisinske fordelene må også veies opp mot den uberettigete uro som omfattende undersøkelser kan antas å forårsake.

Samlet sett er det blitt påvist en overhyppighet av hematologisk kreft for de som har vært studenter og har hatt undervisning i organisk kjemi, og som senere har gjennomgått doktorgradsstudium og blitt ansatt ved Rosenborg. Det er imidlertid ikke mulig å angi med vitenskapelig underbygget sikkerhet om denne overhyppigheten har en direkte relasjon til arbeidsmiljøforholdene på Rosenborg. Det kan ikke utelukkes at overhyppigheten skyldes tilfeldigheter eller forhold utenfor Rosenborg. Det har ikke fremkommet informasjon som gjør det mulig å knytte spesifikke årsaksfaktorer til den beregnede overhyppigheten.

2. INNLEDNING

2.1. Bakgrunn

Denne vurderingen har som utgangspunkt at det var reist spørsmål i media vedrørende statens håndtering av en sak knyttet til utvikling av hematologisk kreft (blodkreft og lymfekreft) hos tidligere studenter og ansatte ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) som har arbeidet ved de tidligere Rosenborglaboratoriene i Trondheim på 1970-tallet og 1980-tallet.

Kunnskapsdepartementet så behov for å gjennomgå saken for å få et fullstendig bilde av de samlede helsemessige konsekvenser.

I den videre oppfølging ville det være viktig å finne frem til studenter og ansatte som kunne være i risikozonen. Det ville imidlertid være nødvendig å gjøre dette på kvalifisert grunnlag. En generell helseundersøkelse av alle som på en eller annen måte kan ha vært berørt både ved Rosenborglaboratoriene og ved andre høyere utdanningsinstitusjoner, ble ansett å kunne være for upresist, og ble også ansett å kunne skape unødig bekymring og uro hos mange mennesker. Departementet så derfor at en kartlegging av arbeidsforholdene ved andre høyere utdanningsinstitusjoner ville kunne innledes ved å be institusjonene selv om å vurdere de arbeidsmiljømessige sider ved deres tidligere laboratorier. Men her ville en være avhengig av at den bestillingen som utformes til institusjonene ble basert på relevante forhold.

2.2. Granskningsutvalgets utredning

Regjeringen oppnevnte 22. desember 2006 et uavhengig utvalg for å vurdere det offentlige samlede håndtering av helseskadelige arbeidsforhold for studenter og ansatte ved Rosenborglaboratoriene. Utvalget avga sin rapport 16. august 2007 (NOU 2007:9). Utvalget konkluderte med at det ut fra de undersøkelser som var blitt gjort så langt, ikke var fastslått noen sikker sammenheng mellom arbeid ved Rosenborglaboratoriene og økt risiko for å

utvikle hematologisk kreft. Det ble påpekt som svært viktig å få avklart om det er en slik sammenheng og anbefalte en grundig utredning om dette. En slik utredning burde foretas av uavhengige internasjonale eksperter. Utvalget viste til at Kunnskapsdepartementet i denne sammenheng kunne rådføre seg med sin rådgivende medisinske ekspertgruppe. Dersom en utredning viser at det er en sammenheng, burde man vurdere om det vil være mulig å utrede mulige årsaksfaktorer.

3. OPPNEVNING AV EKSPERTGRUPPEN

3.1. Sammensetning

På bakgrunn av det som er angitt ovenfor i avsnitt 2.1 besluttet Kunnskapsdepartementet å oppnevne en rådgivende medisinsk ekspertgruppe. Ekspertgruppen skulle bistå Departementet med kvalifiserte medisinske råd i kartleggingen og oppfølgingen av sakens helsemessige sider. I brev av 15. desember 2006 ble følgende ekspertgruppe oppnevnt:

Erik Dybing, divisjonsdirektør, dr.med.,
Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo,
Norge (leder)

Jørgen H. Olsen, instituttsjef, dr.med.,
Institutt for Epidemiologisk
Kræftforskning, København, Danmark

Jon B. Reitan, overlege, dr.med., Ullevål
universitetssykehus, Oslo, Norge

Tore Sanner, professor emeritus,
dr.philos., Universitetet i Oslo, Oslo,
Norge

Staffan Skerfving, professor og overlege,
dr.med., Lunds Universitet, Lund,
Sverige

Cand.polit. Frank Hermann Hernes,
Kreftforeningen, Oslo, har vært ekspert-
gruppens sekretær.

3.2. Mandat

I brev av 15. desember 2006 fastla Kunnskapsdepartementet følgende mandat for Ekspertgruppen:

- a) Kartlegge sakens helsemessige omfang, herunder:
 - Vurdere om det er funnet frem til alle som har eller potensielt kan ha tatt skade av å arbeide/studere ved de tidligere Rosenborg-laboratoriene
 - Analysere og vurdere oppfølging av resultatene fra undersøkelsen av persondata i regi av STAMI/-Kreftregisteret

- Vurdere behov for igangsettelse av nye helsemessige undersøkelser og vurdere resultater av gjennomførte helsemessige undersøkelser av personer som har oppholdt seg i Rosenborglaboratoriene
- b) Gi departementet kvalifiserte faglige råd i forhold til hvordan få oversikt over i hvilken utstrekning det kan ha vært svikt i det fysiske arbeidsmiljøet ved andre statlige universiteter og høyskoler:
 - Selv vurdere hvilket utvalg av institusjoner det i denne sammenheng er relevant å gjennomgå nærmere
 - Vurdere på hvilken måte informasjon fra andre institusjoner skal hentes inn hvis det blir aktuelt
 - c) Gjennomgå de medisinske risikofaktorer ved denne type undervisnings- og forskningsvirksomhet:
 - Vurdere nødvendig avgrensning av hvilken type virksomhet det er relevant å kartlegge slike risikofaktorer for
 - Vurdere behov for ekstern bistand i kartlegging og gjennomgang av relevant forskningslitteratur på dette feltet
 - d) Gi departementet råd om videre oppfølging av saken:
 - Bistå departementet i håndteringen av henvendelser fra enkeltpersoner
 - Gi departementet råd om håndtering av informasjonsbehov

Granskningsutvalgets leder, Gerd Ersdal, uttalte til KD 29. august 2007 at sammensetningen av den rådgivende medisinske Ekspertgruppen etter utvalgets syn kunne dekke behovet for videre utredning. Ersdal tilrødde departementet å drøfte med Ekspertgruppen om den kunne gjennomføre denne oppgaven, eventuelt supplert med annen ekspertise fra det internasjonale fagmiljøet. Departementet mente i brev av 21. september 2007 at Ekspertgruppens mandat og sammensetning, samt det arbeidet som allerede var påbegynt, viste at Ekspertgruppen innehadde de

nødvendige forutsetningene for å forestå videre vurdering av spørsmålet om årsakssammenheng mellom arbeidsforhold og sykdom. Departementet forutsatte derfor at Ekspertgruppen innenfor sitt eksisterende mandat ville foreta de nødvendige videre utredninger av årsakssammenheng.

Siden granskningsutvalget la til grunn at videre utredninger burde foretas av uavhengige internasjonale eksperter, ba KD Ekspertgruppen om å foreslå en utvidelse av gruppens internasjonale deltakelse samt forelegge sin endelige vurdering for internasjonal fagfelleevaluering.

Departementet oppnevnte i brev av 15. oktober 2007 følgende nye medlem av Ekspertgruppen:

Harri Vainio, generaldirektør og professor dr.med, Arbetshälsoinstitutet, Helsingfors, Finland

Følgende fire fagfeller ble i brev fra KD av 22. november 2007 og 11. februar 2008 oppnevnt til kvalitetssikring av Ekspertgruppens endelige vurderingsdokument (engelsk oversettelse):

Prof.Dr.med. Hermann M. Bolt, Institute Director, Institut für Arbeitsphysiologie and der, Universität Dortmund, Dortmund, Tyskland

Dr. Paolo Boffetta, Coordinator, Genetics and Epidemiology Cluster, International Agency for Research on Cancer, Lyon, Frankrike

Professor Martyn T. Smith, Director of Molecular Epidemiology & Toxicology Laboratory, Environmental Health Sciences Division, School of Public Health, University of California Berkley, Berkley, USA

Professor Paolo Vineis, Chair in Environmental Epidemiology, Division of Epidemiology, Public Health and Primary Care, Imperial College London, London, England

Fagfellenes endelige uttalelser finnes i vedlegg 1-4. Fagfellenes første kommentarer og Ekspertgruppens respons på disse finnes i vedlegg 5.

3.3.Arbeidsmåte

Ekspertgruppen har benyttet en rekke kilder i sitt vurderingsarbeid. For det første har man gjennomgått tilgjengelige dokumenter i saken fra Arbeidsmedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim (tidligere Regionsykehuset i Trondheim (AMA, 1997; 1998a; 1998b; 2003), Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI, 2004; 2007a; 2007b) og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU, 2006).

Ekspertgruppen har på sine møter hatt intervjuer med følgende personer: Overlege Petter Kristensen, Statens arbeidsmiljøinstitutt; professor Bjørn Hilt, St. Olavs Hospital, Trondheim; forsker emeritus Aage Andersen og forsker Tom K. Grimsrud, begge Kreftregisteret; professor Bjørn Munro Jenssen, førsteamanuensis Åse Krøkje, professor emeritus Marit Trætteberg, professor Tor-Henning Iversen, professor Per Carlsen og professor Thorleif Anthonsen, alle NTNU; organisasjonsdirektør Trond Singaas, HMS-sjef Anne-Beth Holte og yrkeshygieniker Margaret Bardal, alle Organisasjonsavdelingen, NTNU; professor Jon Songstad og professor Ian Pryme, Universitetet i Bergen; og professor Jan Skramstad, Universitetet i Oslo. Det er fremlagt rapporter om arbeidsmiljøforhold fra Organisasjonsavdelingen på NTNU og materiale om kjemikaliebruk fra professorene Thorleif Anthonsen og Tor-Henning Iversen.

Gruppen har henvendt seg til Institutt for energiteknikk, Kjeller og Statens strålevern, Østerås med spørsmål om bruk av radioaktive kilder og eventuell annen strålebruk.

For å belyse mandatpunkt b) har Ekspertgruppen gjennom Kunnskapsdepartementet innhentet opplysninger om

laboratorievirksomhet og kjemikaliebruk fra samtlige av landets 38 universiteter og høyskoler. Ytterligere dokumentasjon om arbeidsforhold og kjemikaliebruk ble spesielt innhentet fra de kjemiske instituttene ved universitetene i Oslo, Bergen og Trondheim (se for øvrig kapittel 5 og vedlegg 6).

Kreftregisteret har tidligere vært involvert i en europeisk, retrospektiv kohorteundersøkelse av kreftdødelighet hos ansatte i biomedisinske og agronomiske forskningslaboratorier koordinert av International Agency for Research on Cancer (IARC). Ekspertgruppen har henvendt seg til Kreftregisteret om oppdatering av den norske delen av denne studien (se for øvrig avsnitt 3.2). I den forbindelse har Ekspertgruppen hatt et møte med Datatilsynet.

Med hensyn til mandatpunkt c), andre kulepunkt, har Ekspertgruppen fått bistand fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjeneste til å foreta litteratursøk i databaser når det gjelder helseskader hos laboratoriearbeidere (se vedlegg 7). Videre har gruppen benyttet oversikter over klassifisering av kreftfremkallende, mutagene og reproduksjonstoksiske stoffer utarbeidet av Radiumhospitalet (2006) og kriteriedokumenter utarbeidet av Statens forurensningstilsyns og Arbeidstilsynets Faggruppe for identifisering av kreftfremkallende stoffer (Radiumhospitalet 1981-2003), samt øvrig vitenskapelig dokumentasjon tilgjengelig i MEDLINE, IRIS, TOXLINE og IARC.

Ekspertgruppens leder har deltatt i tre orienteringsmøter med granskningsutvalget som har vurdert det offentliges håndtering av arbeidsforholdene ved Rosenborglaboratoriene.

Ekspertgruppen ble kontaktet av NTNU etter fremleggelsen av granskningsutvalgets rapport, som viste til at det hadde vært et møte mellom NTNU og personer rammet av kreft/deres pårørende med fortid ved Rosenborglaboratoriene den 5. september

2007. I henhold til møtereferatet ble det påpekt at Ekspertgruppen burde spørre hver enkelt av de som har hatt tilknytning til Rosenborg som har vært rammet av hematologisk kreft, om deres erfaringer. Det ble vist til at de berørte og etterlatte har viktig kunnskap og erfaringer som er vesentlige for å vurdere mulige årsakssammenhenger. Samtaler med inviterte personer rammet av kreft/deres pårørende ble avholdt 1.-2. november 2007 i Trondheim. Møtedeltagerne besvarte skriftlig en liste over spesifiserte samtalepunkter som ble gjennomgått på møtet (vedlegg 8).

4. KLASSIFISERING AV OG ÅRSAKER TIL KREFT

Kreft ble opprinnelig diagnostisert på grunnlag av kliniske symptomer og funn. Utviklingen av mikroskopet på midten av det nittende århundret ga mulighet for patologisk-anatomisk og annen morfologisk undersøkelse av prøvemateriale fra ondartet vev. De forskjellige kreftformers oppførsel og prognose korrelerer vanligvis godt med det morfologiske bilde, særlig ved de alminnelige kreftformer som for eksempel tarm-, bryst- og lungekreft. Historisk sett har det vært en sterk utvikling i klassifisering av svulster etter hvert som nye teknikker har fremkommet, spesielle fargeteknikker, elektronmikroskopi og nå genetiske og immunologiske teknikker. Dette har gitt grunnlag for en stadig forbedring av klassifiseringsgrunnlaget, store svulstgrupper er oppdelt i mindre undergrupper og i noen tilfelle er noen slått sammen til større

grupper ut fra nyere erkjennelser. På denne måte har man bedre kunnet sammenstille korrelasjoner mellom svulsttyper og årsaksmessige forhold, for eksempel sammenhengen røyking og småcellet lungekreft, asbesteksponering og mesoteliom og UV-eksponering og hudkreft inklusive maligne føflekksvulster. Kjennskap til slike sammenhenger danner grunnlaget for vernetiltak i industri og samfunn for øvrig, og så vel nasjonale som internasjonale organer har tett kontakt om disse forhold.

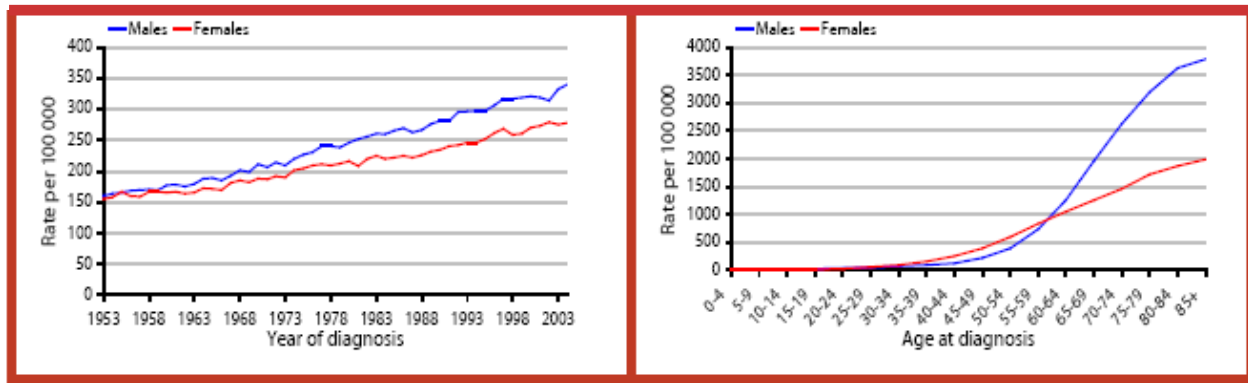
Tabell 1 viser antall nye hematologiske krefttilfeller i Norge for året 2006. Det var 1024 nye hematologiske krefttilfeller hos menn og 808 hos kvinner, til sammen 1832 slike nye krefttilfeller. Totalt sett var det 24488 nye tilfeller av alle kreftformer (12903 hos menn, 11585 hos kvinner) i en befolkning på 4,7 millioner innbyggere.

Tabell 1. Antall nye hematologiske krefttilfeller og kreft totalt i Norge i 2006. Kreft i Norge 2006, Kreftregisteret.

ICD	Lokalisasjon	Menn	Kvinner	Totalt
C00-96	Alle kreftformer	12903	11585	24488
C81-96	All hematologisk kreft	1024	808	1832
C81	Hodgkin lymfom (Hodgkins sykdom)	69	47	116
C82-85, C96	Non-Hodgkin lymfom	473	379	852
C88	Maligne immunproliferative sykdommer	21	17	38
C90	Multipelt myelom	171	134	305
C91-95	Leukemier	290	231	521

I figurene 1-4 vises de aldersjusterte og aldersspesifikke insidensratene for henholdsvis alle kreftlokalisasjoner samlet

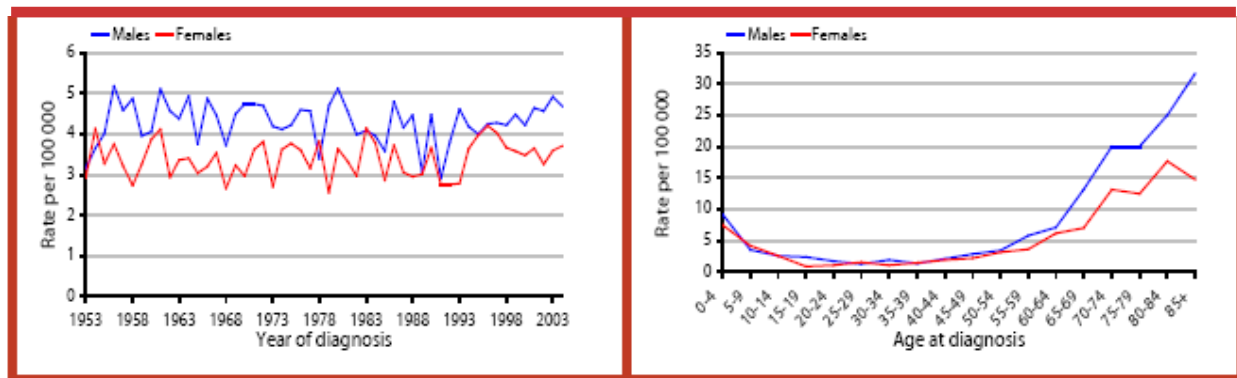
(fig. 1), akutt leukemi (fig. 2), non-Hodgkin lymfom (fig. 3) og Hodgkins sykdom (Hodgkin lymfom, fig. 4).



Figur 1. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for all kreft samlet. Kreft i Norge 2004, Krefregisteret.

Insidensratene for all kreft i Norge har økt jevnt i løpet av de siste 50 årene med noe høyere rater hos mann sammenlignet med

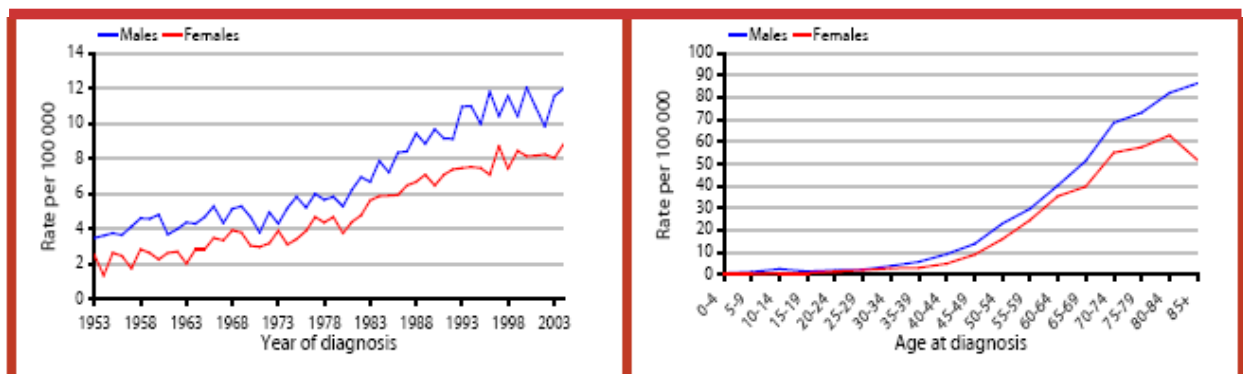
kvinner (fig. 1). Kreft er hovedsakelige sykdommer i den eldre del av befolkningen, særlig hos menn.



Figur 2. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for akutt leukemi. Kreft i Norge 2004, Krefregisteret.

Insidensratene for akutt leukemi (all typer samlet) har ikke forandret seg mye i løpet av de siste fem tiårene, ratene er høyere hos menn enn hos kvinner (fig. 2). De aldersspesifikke insidensratene viser et

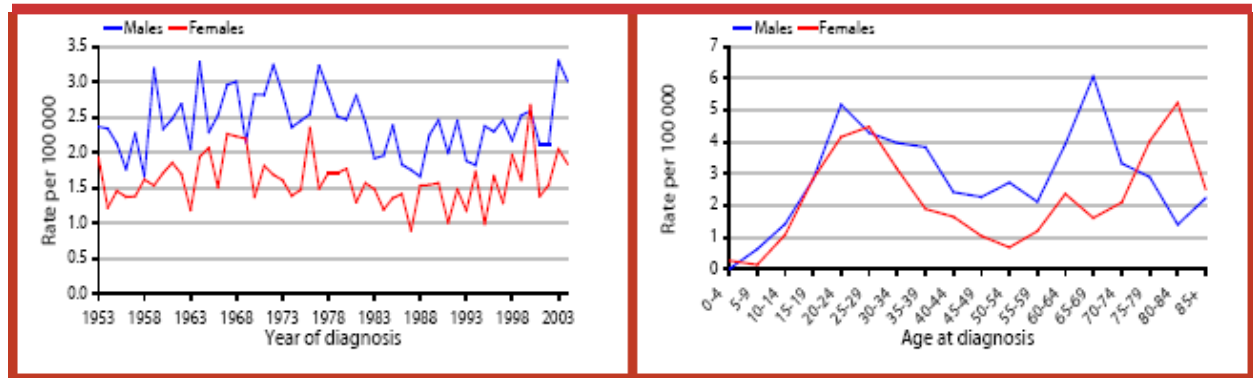
bifasisk mønster ved at noe av sykdommen forekommer hos unge barn, mens det meste av sykdommen forekommer etter 50-års alder.



Figur 3. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for non-Hodgkin lymfom. Kreft i Norge 2004, Krefregisteret.

Insidensratene for non-Hodgkin lymfom økte markert i Norge i løpet av de siste 50 årene (i likhet med øvrige land) uten at man har kunnet gi noen god forklaring på dette. Insidensen hos menn er noe høyere enn hos

kvinner, men økningen i rater er nesten parallell (fig. 3). Non-Hodgkin lymfom opptrer hovedsakelig hos personer som er 40 år og eldre.



Figur 4. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for Hodgkins lymfom (Hodgkins sykdom). *Kreft i Norge 2004, Kreftregisteret.*

Insidensratene for Hodgkins sykdom har variert i løpet av de siste fem tiår, men samlet sett ser ikke insidensen ut til å ha forandret seg mye (fig. 4). De aldersspesifikke insidensratene viser et bifasisk mønster med et likt maksimum i begge kjønn for aldersgruppen 20-24 år, og et annet maksimum ved 65-69 års alder hos menn og 80-84 års alder hos kvinner.

For en del av de svulster som er aktuelle i Rosenborgsaken er klassifiseringene forholdsvis entydige ut fra dagens kunnskapsnivå og en vet en del om risikofaktorer. Om en ser bort fra barne- og ungdomskreftformer er den viktigste risikofaktor alder. Men en kan godt få slike kreftformer uten at kjente risikofaktorer har vært involvert. For en rekke kreftformer er kunnskapene fortsatt mangelfulle, og det må erkjennes at studier av årsakssammenhenger ofte er gamle og fra en tid før en forsto farene ved enkelte eksponeringer, og klassifikasjonsgrunnlaget kan være mangelfullt i forhold til nåtidens standard. I Rosenborgsaken har det særlig vært fokusert på leukemier og lymfomer, her kalt hematologiske kreftsykdommer. Disse sykdommene ses ofte på som en samlegruppe men består av et stort antall distinkte sykdommer, og utgangspunktet kan være henholdsvis benmarg og lymfe-

systemet. På disse områder har det vært en betydelig utvikling i forståelsen av sykdommene, og det er de senere tiår kommet stadig nye klassifikasjoner. Etter nåværende internasjonale klassifikasjon fra WHO (Jaffe et al., 2001) kan gruppen ikke klart deles i de gamle krefttypene leukemier og lymfomer, men dette er hensiktsmessig for forståelsen her. I tillegg har man i Rosenborgsaken vurdert hudkreft, herunder særlig ondartet føflekkreft (malignt melanom).

4.1. Leukemier

Leukemiene rubriseres etter hvilke benmargsceller som har gitt opphav: myeloide, lymfoide, histiocytiske osv. Kronisk myelogen leukemi var den første kreftsykdom som viste sammenheng med en bestemt kromosomforandring, det såkalte Philadelphiakromosomet, som er en overføring av genetisk materiale mellom to kromosomer. Dette gir opphav til et helt spesielt fusjonsgen (BCR/ABL). Også de akutte myelogene leukemier har ofte kromosomforandringer og -overføringer. Risikofaktorer for myelogen leukemi er delvis ukjente. Det er gode holdepunkter for risiko ved ioniserende stråling (ICRP, 1991; *ibid.*, 2007; IARC, 2000), cellegifter, bensen og tobakksrøyking (IARC, 2004), men det

antas også at bare få prosent av tilfellene kan tilskrives slike faktorer (Jaffe et al., 2001).

Av de lymfatiske leukemier klassifiseres nå den typiske kronisk lymfatisk leukemi sammen med lymfocytiske lymfomer. Klassifikasjonen av så vel akutte som av øvrige lymfatiske leukemier er meget kompleks (Jaffe et al., 2001). Enheten akutt lymfatisk leukemi er nå oppdelt i en rekke undergrupper med til dels vesensforskjellig epidemiologi og patogenese. Det vises for øvrig til seksjonene 5.2.1 og 5.2.5 vedrørende kunnskap om sammenhengen mellom eksponering for kjemikalier og ioniserende stråling når det gjelder leukemier.

4.2.Lymfomer

Lymfomene deles gjerne i Hodgkins sykdom (lymfogranulomatosis maligna), myelomer, og en resterende samlegruppe benevnt non-Hodgkin lymfomer. Hodgkins sykdom, herav flere undertyper med vesensforskjellig prognose, har karakteristiske Reed-Sternbergceller som har utspring i B-lymfocytter, og også myelomer utgår fra B-celler. Klassifikasjonen har endret seg begrenset grad senere år. Risikofaktorer for Hodgkins sykdom er muligens særlig et virus, Epstein-Barr-virus (EBV), men akkurat hvordan dette viruset er involvert er ikke avklart. Samme virus er generelt hyppig forekommende i befolkningen, og gir hos unge voksne opphav til infeksøs mononukleose (ofte kalt 'kyssesyke'). Infeksjon med EBV-virus hos barn synes i mindre grad å være assosiert med Hodgkins sykdom, og en antar at 'forsinket' infeksjon med EBV-virus er av betydning. Det kan ofte påvises antistoffer mot EBV hos Hodgkin-pasienter mens de mangler hos noen. Mononukleose synes assosiert særlig med de lymfomer som har EBV-antistoffer, mens hos de EBV-negative er kanskje kreftårsaken (i den grad viruset er en egentlig årsak) en annen (Hjalgrim et al., 2007). Muligvis spiller også arv (Shugart et al., 2000), sosial status, autoimmune sykdommer (Landgren et al., 2006) og andre

faktorer betydelige roller, og det er geografiske forskjeller i forekomst (Jaffe et al., 2001). Ioniserende stråling er neppe noen etiologisk faktor verken ved Hodgkins sykdom eller non-Hodgkin lymfomer (Boice, 1992), og UV-stråling synes faktisk å redusere risikoen for lymfomer (Smedby et al., 2005).

Non-Hodgkin lymfomer klassifiseres i dag i opp til 36 subtyper, herav 21 av B-celletepe og 15 av T-celletepe (Jaffe et al., 2001). Modne B-cellederiverte lymfomer utgjør omkring 80 % av non-Hodgkin lymfomene, og storcellete og follikulære lymfomer utgjør 50 %. Infeksiøse prosesser, for eksempel EBV-virus- og HIV-infeksjon, med affeksjon av immunsystemet, synes viktige. Spesielle lymfomtyper kan ha spesielle risikofaktorer, for eksempel korrelerer såkalte MALT-lymfomer i magesekken med infeksjon med *Helicobacter pylori*, en bakterie som ellers er assosiert med magesår. Infeksjoner og betennelsesreaksjoner av forskjellig slag, immunologisk dysregulering og T-cellesuppresjon sammen med genetiske forandringer, særlig kromosomale translokasjoner, ser ut til å stå sentralt i sykdomsutvikling (Ekström-Smedby, 2006, Smedby et al., 2006, Cerhan et al., 2007).

Myelomer/plasmocytomer og myelomatose er klassiske B-celle-lymfomer og hyppig forekommende. Genetiske forandringer, herunder kromosomale translokasjoner og abnormaliteter finnes av flere typer og i en stor prosent av tilfellene (Jaffe et al., 2001).

En stor dansk-svensk kasus-kontrollstudie av årsaksfaktorer ved lymfomer (både Hodgkins sykdom og non-Hodgkin lymfomer) benevnt SCALE (Scandinavian Lymphoma Etiology Study) refereres av Ekström-Smedby (2006). Mye av studien er publisert og sitert i denne referansen, men mye er fortsatt under publisering (Karolinska Institutet 2007). Med relasjon til arbeidsmiljø er det store uklarheter om mulige risikofaktorer, og disse kan være forskjellige fra lymfomtype til lymfomtype

(Zheng et al., 2002; Boffetta and de Vocht, 2007).

Leukemier og lymfomer er en rekke forskjellige sykdommer og som muligvis skyldes forskjellige ting. Det er mindre sannsynlig at en og samme risikofaktor er en hovedårsak ved alle typer leukemier og lymfomer, noe som vil gjøre det vanskelig å identifisere klare årsaksforhold. For eksempel er stråling et kjent kreftfremkallende stoff for myelogen leukemi, men ikke for kronisk lymfatisk leukemi og lymfomer. WHO erkjenner da også at 'vår forståelse er ufullkommen og endringer i nomenklatur og tilskrivelse til cellelinjetyper kan bli nødvendige i fremtiden når vår forståelse forbedres' (Jaffe et al., 2001).

IARC har konkludert med at det er tilstrekkelig holdepunkter for EBV som årsak til Burkitts lymfom, sinonasalt angiosentrisk T-cellelymfom, immun-supprimert-relatert lymfom, Hodgkins sykdom og nasofaryngealt karsinom. IARC har derfor klassifisert EBV som kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1; IARC, 1997). Det vises for øvrig til seksjonene 5.2.1 og 5.2.5 vedrørende kunnskap om sammenhengen mellom eksponering for kjemikalier og ioniserende stråling når det gjelder lymfomer.

I tabell 2 angis det som er kjent når det gjelder årsaker til leukemier, lymfomer (non-Hodgkin lymfom og Hodgkins sykdom) og ondartet føflekksvulst (omarbeidet etter Stewart og Kleihues, 2003).

Tabell 2. Årsaker til hematologisk kreft og ondartet føflekksvulst (omarbeidet etter Stewart og Kleihues, 2003)

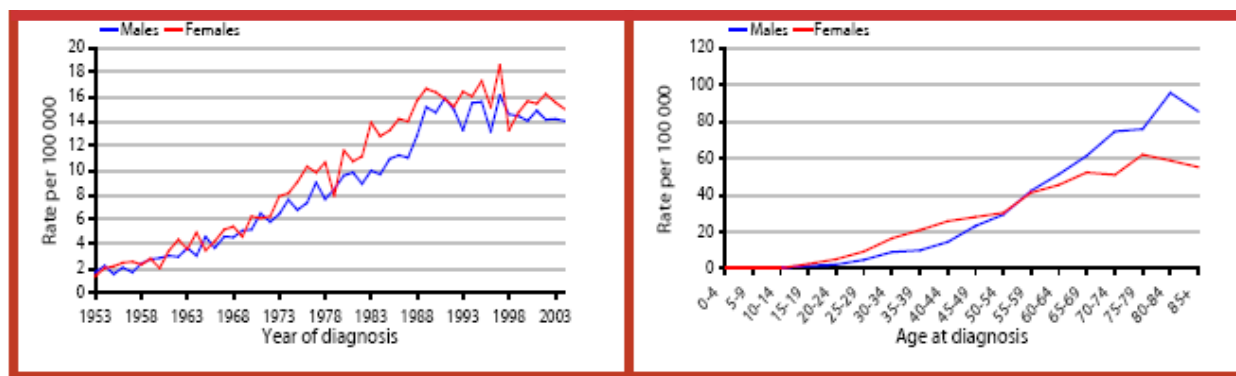
Hematologisk kreft	Årsaker
Leukemier	<p>Årsakene til de fleste leukemier er ikke kjente. En rekke risikofaktor har hovedsakelig, men ikke utelukkende, blitt knyttet til bestemte undergrupper av leukemier. Ioniserende stråling (atombomber, medisinske prosedyrer) og yrkesmessig eksponering for bensen er assosiert med <i>akutt myeloid leukemi</i>.</p> <p>Leukemi (hovedsakelig akutt myeloid) kan forekomme i en liten andel av kreftpasienter behandlet klorambucil, cyklofosamid, melfalan, tiotepa, treosulfan eller etoposid, så vel som visse kombinasjoner av cytostatika-behandling.</p> <p>Leukemier har kommet etter utløsning av aplastisk anemi av antibiotikumet kloramfenikol.</p> <p>Visse risikofaktorer som Downs syndrom er blitt påvist for barneleukemier, men generelt sett er årsakene til sykdommen ukjent.</p> <p>Noen studier har vist en risiko for barneleukemier ved eksponering til høye nivåer av meget lavfrekvente elektromagnetiske felt i omgivelsene, men en årsakssammenheng er ikke blitt fastlagt.</p> <p>Infeksjon med HTLV-1-virus er blitt fastlagt som en årsak til leukemier. Dette virus er ansvarlig for T-celleleukemier hos voksne, en sykdom som hovedsakelig er sett i tropiske land og Japan, og sjelden i USA og Europa.</p> <p>Tobakk er en risikofaktor for akutt myelogen leukemi (sannsynligvis på grunn av bensen i røyken)</p> <p>I dyreeksperimenter, særlig med mus, er det mange retrovirus som kan forårsake en rekke leukemityper, men slike retrovirus er ikke blitt påvist hos mennesker.</p>
Lymfomer	<p><i>Non-Hodgkin lymfom</i> Pasienter med HIV/AIDS, eller som har mottatt immunsuppressiv terapi, har en høyere risiko for å utvikle non-Hodgkin lymfom. Virusinfeksjoner som HIV-1, HTLV-1 og EBV er også assosiert med non-Hodgkin lymfom. Infeksjon i magesekken med <i>Helicobacter pylori</i> er assosiert med lymfom i magesekken.</p> <p>Landbruksarbeid med mulig eksponering for plantevernmidler (særlig klorfenoksi-ugressmidler) og yrkesmessig eksponering for løsemidler eller kunstgjødsel er blitt angitt, men har så langt ikke blitt bekreftet som årsaker til non-Hodgkin lymfom.</p> <p>Det er en økt risiko for non-Hodgkin lymfom blant personer med en familiehistorie med lymfom eller hematologisk kreft.</p> <p><i>Hodgkins sykdom</i> En del av Hodgkins-sykdomstilfellene, særlig de av blandet cellulær type, er blitt knyttet til Epstein-Barr virus (EBV). Til sammen kan omtrent 45 % av tilfellene tilskrives EBV. Nærvær av EBV i svulster ser også ut til å være relatert til alder og sosioøkonomiske forhold. EBV er involvert i årsaken til Burkitts lymfom, særlig i tilfeller i tropisk Afrika, hvor over 95 % av svulstene inneholder virus. Andelen EBV-positive svulster er mye lavere i sporadiske tilfeller av Hodgkins sykdom. Den spesielle geografiske fordelingen av Burkitt lymfom kan imidlertid ikke forklares på grunnlag av EBV alene siden infeksjon med virus forekommer over alt. Mistanken har falt på kraftig malariainfeksjon som disponerer for Burkitt lymfom i nærvær av EBV-infeksjon.</p> <p>Kronisk eksponering for trevirke og produkter av tre har også vært knytte til økt risiko. Risiko for Hodgkins sykdom er også økt i pasienter med HIV-infeksjon.</p>
Melanom (føflekksvulst)	<p>Det er beregnet at 80 % av føflekksvulster er forårsaket av skader av ultrafiolett (UV) lys på følsom hud. UV-bestråling er særlig farlig i løpet av de første 20 leveår og når dette innebærer kortvarig sterk eksponering og solforbrenning. Arvelige føflekker og immunsuppresjon er også fastlagte risikofaktorer.</p>

4.3. Hudkreft, herunder maligne melanomer

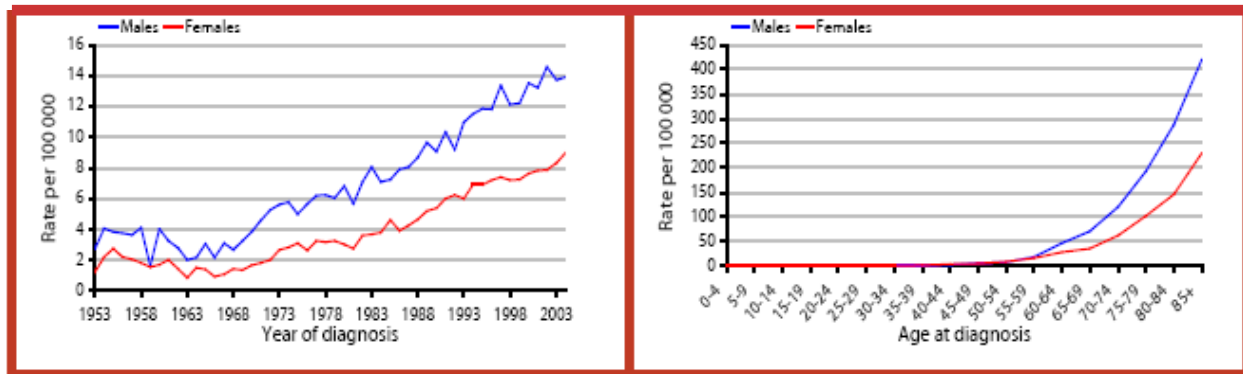
I en foreløpig analyse av kreftrisiko blant personer med kontakt til Rosenborglaboratoriene (den såkalte Rosenborg 1-studien, se også side 44) utført av STAMI/Kreftregisteret/AMA tidlig i 2007, fant de som utførte undersøkelsen en uventet økning av ondartet føflekkreft i tillegg til annen hudkreft. Dette førte til at hud ble ført opp på listen av kreftlokalisasjoner som ble viet spesiell interesse i den endelige oppfølgingsstudien. Her presenteres noe bakgrunnsinformasjon om hudkreft, inklusive føflekkreft.

Hudkreft deles ofte forenklet opp i basalcellekreft (basaliomer), plateepitelkreft (spinocellulære karsinomer) og føflekkreft (maligne melanomer). De to førstnevnte har sitt utspring i selve ytterhuden, mens melanomene kommer fra pigmentdannende celler, melanocytter. Mange steder registreres basalcellekreft og plateepitelkreft sammen som "ikke-melanom hudkreft" eller "annen hudkreft". Basaliomer, den mest godartede hudkrefttypen og som tidligere antagelig har vært betydelig underregistrert i

Norge (og antagelig i mange land), registreres nå separat i Kreftregisteret, men uten å slås sammen med "annen hudkreft". Den største felles risikofaktoren for hudkrefttypene er ultrafiolett stråling, særlig fra soling (IARC, 1992; Marks, 1995). Hudkreft forekommer hyppig i kaukasiske befolkning, men er sjelden hos mørke afrikanere og asiater og en antar at pigmentet beskytter (English et al., 1997; Adegbi et al., 2007). Melanomer har den hyppigste forekomsten i verden hos etterkommere etter lyshudete britiske innvandrere til Australia utsatt for kraftig soleksponering (English et al., 1997). Forekomsten av føflekkreft i Sør-Norge er den dobbelte av forekomsten i Nord-Norge og har omtrent blitt seksdoblet de siste 50 år (fig. 5), mens annen hudkreft har blitt omtrent tredoblet (fig. 6). Basalcellekarsinom er som nevnt ikke inkludert i Kreftregisterets oversikter over det totale antall krefttilfeller, men presenteres i en egen tabell i den årlige insidensrapporten 'Kreft i Norge'. I 1993 var det totalt sett 6153 nye tilfeller av basaliomer, i 2002 6855.



Figur 5. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for maligne melanomer. Kreft i Norge 2004, Kreftregisteret.



Figur 6. Aldersjusterte og aldersspesifikke insidensrater for annen hudkreft. Kreft i Norge 2004, Kreftregisteret.

Ultrafiolette (UV) stråler er så vidt dominerende som risikofaktor at det er begrenset med studier vedrørende eventuelle andre årsaksforhold som det sikkert er flere av (Ashton og Laura, 1993). Bruk av UV-stråling i solarier synes å bidra, i hvert fall til melanomer og plateepitelkreft, mindre overbevisende ved basalcellekreft (IARC, 2006), og det er en stor interesse i forbyggingspotensialet (Marks, 1995). Ioniserende stråling er antagelig av betydning, særlig ved større stråledoser som ved atombombingene i Japan, men i behandlingssammenheng muligens mer ved basaliomer enn ved plateepitelkreft (Karagas et al., 1996). Eksponering for oljeprodukter og løsemidler er antagelig av betydning og viser derved relasjon til yrkeseksponering (Rockley et al., 1994; Marehbian et al., 2007; Suárez et al., 2007). Det er åpenbart en rekke medvirkende genetiske og immunologiske faktorer som foreløpig er kjent bare i begrenset grad (Dinh og Chong, 2007; Fecher et al., 2007).

5. MEDISINSKE RISIKOFAKTORER VED UNDERVISNINGS- OG FORSKNINGSVIRKSOMHET

5.1. Yrke og kreft

5.1.1. *Eksterne og interne bestemmende forhold som årsaker til kreft*

Mennesker stilles daglig overfor trusler fra omgivelsene, som kan være kjemiske, fysiske, biologiske eller psykososiale. Slike miljømessige eksponeringer inkluderer faktorer som også kan øke risiko for utvikling av kreft i en eksponert befolkning (Wogan et al., 2004). Kreftepidemiologi er faget som studerer fordeling og bestemmende forhold for kreft i spesifikke befolkningsgrupper og anvendelse av slike studier i kontroll av helseproblemer (som kreft). Epidemiologisk forskning fremskaffer de mest relevante data for påvisning av (yrkesmessige) kreftfremkallende stoffer og karakteriserer deres effekter i mennesker.

På grunn av den lange utviklingsperioden for de fleste kreftformer, kan imidlertid ikke epidemiologiske studier fremskaffe direkte holdepunkter for nylig innførte industrielle stoffer. Derfor har man lagt ned store anstrengelser i å studere effekten av stoffer i kontrollerte dyreforsøk. Resultater fremkommet i dyreforsøk har betydning for kreftutvikling hos mennesker (Wilbourn et al., 1986). Alle stoffer som er godt undersøkt i dyreforsøk og som anses som kreftfremkallende hos mennesker, er rapportert å være kreftfremkallende i en eller flere dyrearter (Wilbourn et al., 1986). Det er også en viss korrelasjon mellom målorganene som påvirkes og kreftfremkallende styrkegrad hos mennesker og dyr (Dybing et al., 1997; Gold et al., 1998; Sanner og Dybing, 2005).

Allikevel er det forskjellige grunner til å være varsom ved å ekstrapolere holdepunkter fra dyr til mennesker. Dyreeksperimentene er ikke planlagt å etterligne erfaringen hos mennesker, men til å gjøre følsomheten i testen så stor som

mulig når det gjelder å påvise kreftfremkallende stoffer. Til tross for anstrengelser til å undersøke det vitenskapelige grunnlag for ekstrapolering mellom arter, gjenstår det betydelig uenighet når det gjelder forutsigelsesverdien til dyreeksperimenter (Tomatis et al., 1996; Gottmann et al., 2001; Bucher, 2002).

Nåværende kunnskap om årsakene til kreft antyder at alle krefttilfeller er både miljømessige og genetiske, hvilket betyr at det er et flertall årsaker som medfører eksponeringer som har sine utspring utenfor kroppen, i tillegg til arvelige eller genetiske forandringer som møtes sammen for å danne sykdommen. Dette er beskrevet som en serie av nødvendige forandringer som kan føre til en overskridelse av de naturlige forsvarene som er bygget inn i menneskers celler og vev, for at en svulst dannes (Hanahan og Weinberg, 2000). Bildet som Hanahan og Weinberg bruker er en koblet elektrisk krets, med et flertall signalveier og tilbakemeldingssløyfer som kan bli forandret eller forstyrret på forskjellige måter. Unngåelse av forandring eller forstyrrelse av cellulær signalering og beskyttende reaksjonsveier, kan bli oppnådd ved å forebygge kreftfremkallende eksponeringer fra enhver kilde utenfor av kroppen. En mer hensiktsmessig helbredende behandling av pasienter med kreft, så vel som en mer hensiktsmessig overvåking av biologiske faktorer som angir tidlige effekter, vil komme etter en mer detaljert forståelse av den spesielle forandringen eller forstyrrelsen som har oppstått. Dette ligger klart i fremtiden for de fleste kreftformer, slik at forebygging av kreftfremkallende eksponeringer er fortsatt hoved-prioriteringen.

Sagt på en annen måte, hovedmengden av ekstra krefttilfeller i en befolkning som er eksponert til kreftfremkallende stoffer skyldes eksponeringen som sådan, og ikke den overhyppighet av kreft i undergrupper med en spesifikt, sjelden genetisk anlegg. Faktisk så man i en yrkesmessig studie av det aromatiske aminet 2-naftylamin at alle femten arbeidere som ble eksponert ved

destillering av stoffet i en liten fabrikk, utviklet blærekreft, hvilket viser at individuell følsomhet kan være uten betydning i visse situasjoner (det vil si ved høy eksponering til potente kreftfremkallende stoffer) (Vineis og Pirastu, 1997). Mer forskning om mer komplekse mekanismer, slik som gen-genmiljøinteraksjoner og proteomikk vil neppe endre denne konklusjonen, selv om slike studier vil gi fordypet forståelse av mekanismene som gjelder for dannelse av kreft. Vainio har bemerket at det er trolig at forsøkene på å bruke genetiske markører for å påvise følsomme undergrupper for folkehelsemessige intervensjon, vil bli for komplisert til å være av noen praktisk verdi (Vainio, 2004).

Teoretisk sett, dersom en spesiell kombinasjon av samvirkende eksponeringer er nødvendige for å utløse kreft i et individ, vil unngåelse av en hvilket som helst av komponentene forebygge svulsten. En nyttig epidemiologisk modell for dette kan illustreres ved en kake, som representerer den tilstrekkelige årsaken til en spesifikk sykdom hos et individ (Rothman, 2002). Kaken utgjøres av forskjellige årsaks-komponenter, eller kakeskiver. Enkeltkomponenter er for seg selv utilstrekkelige til å forårsake sykdommen. Bare når hele kaken av årsaksfaktorer foreligger, er det tilstrekkelig årsak for at sykdom foreligger hos individet. Forskjellige individer kan ha forskjellige årsaks-komponenter som utgjør den komplette eller fullstendige årsaken for kreften deres, for noen typer kreft kan en bestemt komponent være tilstede i mange individer med sykdom. Men det er umulig å eksakt beregne hvordan disse komponentene summeres til en spesifikk andel av den totale kreftbelastningen i Norge eller i et hvilket som helst land. Videre er det ikke nødvendig å foreslå et årsakshierarki eller å si at en årsaksfaktor med er mer viktig en annen.

Kombinasjonseksponeringer. Yrkesmessige eksponeringer forekommer som regel som kombinasjonseksponeringer, det vil si man utsettes for flere stoffer samtidig. I noen

industrielle situasjoner kan et enkelt stoff eller stoffgruppe dominere slik at risikoen for skadelig påvirkning i hovedsak kan tilskrives disse eksponeringene. I mange andre situasjoner, for eksempel i undervisnings- og forskningsvirksomhet, vil man kunne utsettes for mange forskjellige stoffer, slik at det kan være vanskelig å tilskrive hvilke eksponeringer som er ansvarlige dersom helseskader skulle ha blitt utløst. Ved kombinasjonseksponeringer vil det også være en problemstilling om stoffene virker sammen og eventuelt forsterker hverandres effekter.

For kombinasjonseksponeringer kan man skille mellom de stoffer som ikke reagerer med hverandre og slike som gjør det. Stoffet som ikke reagerer med hverandre kan enten ha samme virkningsmekanisme, i en slik situasjon vil deres relative dosebidrag for en effekt adderes under forutsetning av at eksponeringen er så høy at effekter utløses (doseaddisjon). Dersom stoffer som ikke reagerer med hverandre på den andre side ikke har samme virkningsmekanisme, vil effektene som eventuelt utløses være uavhengig av hverandre (effektaddisjon).

Stoffer som reagerer med hverandre (interaksjon) kan resultere i en effekt som svarer til summen av stoffenes effekter hver for seg (addisjon), i en effekt som er mindre enn summen av stoffenes effekter hver for seg (hemming) eller en forsterket effekt som er større enn summen av stoffenes effekter hver for seg (synergisme). Forutsetningen for interaksjoner er også her at eksponeringen for stoffene hver for seg er store nok til å utløse effekter. Generelt sett er det ikke mange eksempler i den vitenskapelige litteraturen på synergisme ved kombinasjonseksponeringer. Imidlertid er det klare holdepunkter for synergisme ved samtidig eksponering for radon i boliger og sigarettøyk (Pershagen et al., 1994), samtidig asbest- og sigarettøyk-eksponering (Saracci, 1977) og industriell eksponering for nikkel og sigarettøyking (Andersen et al., 1996).

Interaksjoner mellom multiple eksponeringer i kreftutvikling kan tenkes å finne sted ved kroppens håndtering av de kjemiske stoffene (den toksikokinetiske fasen) eller ved stoffenes biologiske virkninger i kroppen (den toksikodynamiske fasen). I den toksikokinetiske fasen kan det teoretisk tenkes at et stoff virker forsterkende på et annet gjennom økt dannelse av reaktive forbindelser (enzyminduksjon som fører til økt metabolsk aktivering). Dette forutsetter imidlertid høye eksponeringsdoser over tid. Ved lavere eksponeringsgrader for multiple stoffer er det mer sannsynlig med redusert omdannelse gjennom enzymhemming (Haddad et al., 2001). I den toksikodynamiske fasen kan det tenkes forsterkede virkninger gjennom celledskade og forsterket vekst, men dette ville også forutsette høye eksponeringsdoser. Samtidig eksponering for flere DNA-skadende kreftfremkallende stoffer kan tenkes å virke additivt, selv om de enkelte stoffene ofte viser spesifikke DNA-skadende mønstre (Hemminki et al., 2000; Wogan et al., 2004).

5.1.2. Epidemiologiske undersøkelser

5.1.2.1 Metoder

Den analytiske epidemiologien undersøker sammenhenger mellom eksponering for risikofaktorer og risikoen for å bli syk/dø. I denne sammenheng brukes særlig to metoder: kohortestudier og kasus-kontrollstudier. Disse blir meget kort berørt her, med hensikt å beskrive metodikk og tolkningsproblemer som bakgrunn for den fortsatte gjennomgangen.

I *kohorteundersøkelser* identifiseres en gruppe som er blitt/er utsatt for den mistenkte risikofaktoren. Gruppen defineres ofte en tid tilbake, og sykdomstilfeller (f eks kreft) og/eller død i gruppen undersøkes deretter.

For bedømmning av hvorvidt en forhøyet risiko foreligger behøves en sammenligningsgruppe. Ofte benyttes i den sammenheng sykkelighet/dødelighet i den generelle befolkningen, ofte nasjonalt. Den antas å gjenspeile risikoen i den

befolkningsgruppen som tilfellene forekommer i. Utfallet i kohorten sammenlignes med antallet forventete tilfelle i en gruppe med samme kjønns- og aldersfordeling, og under samme tidsperiode.

I *kasus-kontrollstudier* identifiseres tilfeller av en viss sykdom, f eks innen et visst geografisk område i løpet av en viss tidsperiode. Deretter trekkes en eller flere kontroller (referansepersoner) til hvert sykdomstilfelle. Deretter fremskaffes informasjon om den aktuelle eksponeringen hos sykdomstilfellene og kontroller, der de sistnevntes eksponering skal gjenspeile den gruppen der sykdomstilfellene kommer fra. Sammenligning av forekomst/intensitet av eksponering mellom sykdomstilfellene og kontrollene foretas for å beregne risikoen.

5.1.2.2 Risikoberegninger

Risiko kan beskrives som relativt eller absolutt. I kohortestudier beregnes den *relative risikoen* (RR) som kvotienten mellom observert og forventet som standardiserte insidensrate (SIR) for sykdom eller standardiserte mortalitetsrate (SMR) for dødelighet. Om utfallet i form av sykdom/død er like stort som det forventete blir SIR/SMR 1,0 (skrives av og til som 100). En verdi over 1,0 innebærer en høyere risiko enn forventet, en verdi under 1,0 en lavere risiko.

I kasus-kontrollstudier beregnes RR ut fra andelen eksponerte blant tilfellene og kontrollene. I de situasjoner der det samtidig er nødvendig å ta hensyn til andre risikofaktorer, beregner man i stedet oddsraten (OR), som er et estimat av RR.

Den *absolutte risikoen* ved en viss eksponering angis som insidens, enten som insidensrate, dvs. antallet tilfeller per antall individer og tidsperiode, eller kumulativ insidensrate, det vil risikoen for at et eksponert individ blir syk i løpet av en viss tidsperiode. Den relative risikoen kan være høy, samtidig som den absolutte risikoen for at et individ blir syk/dør på grunn av en viss

eksponering er meget liten. Dette gjelder for eksempel lymfo-hematopoetisk kreft.

'*Chance, bias og confounding*'. Epidemiologiske resultater inneholder alltid usikkerhet. En usikkerhet skyldes først og fremst tre faktorer: Tilfeldigheter (på engelsk 'chance') samt validitetsproblemer i form av feil og forveksling (på engelsk henholdsvis 'bias' og 'confounding'). En analyse av disse fenomenenes retning og størrelse er helt avgjørende for bedømmingen av studiers bevisbyrde.

Risikoestimerer har alltid en usikkerhet på grunn av at sykdom/død og eksponering varierer *tilfeldig* i tid og rom. Usikkerhet angis som regel med et konfidensintervall (KI), oftest såkalt 95 % KI, som med 95 % sannsynlighet inneholder den 'sanne' verdien.

5.1.3. Eksperimentelle undersøkelser

Alle kjente kreftfremkallende stoffer hos mennesker som har vært studert tilfredsstillende for kreftfremkallende effekt i forsøksdyr, har gitt positive utslag i en eller flere dyrearter (se 5.2.1). Det er derfor sannsynlig at alle stoffer som har vist tilstrekkelige holdepunkter for kreftfremkallende virkning i forsøksdyr, representerer en kreftfare for mennesker. I kreftforsøk med dyr legges vekt på dyreart og -stamme, kjønn, antall dyr per forsøksgruppe, eksponeringsvei, dosenivåer, varigheten av eksponeringen, overlevelse og svulstforekomst (hyppighet, latenstid, alvorlighetsgrad, antall per dyr og kreftforstadier). Økt hyppighet av svulster med økende eksponeringsnivå styrker en årsaksmessig sammenheng mellom eksponering og svulstutvikling. Molekylære forandringer styrker fortolkningen av svulstfunn, men kan ikke alene være med på å identifisere kreftfremkallende stoffer i dyreforsøk. Slike forandringer kan være bindinger og skader av DNA, mutasjoner i gener, kromosomforstyrrelser og endringer i DNA-metyleringsmønstre. Mange kreftfremkallende stoffer virker via innledende skader av DNA som fører til mutasjoner

(gentoksiske kreftfremkallende stoffer). Andre kreftfremkallende stoffer virker indirekte, for eksempel gjennom vevsskade som sekundært fører til fremvekst av celler med mutasjoner (ikke-gentoksiske kreftfremkallende stoffer). Kreftfremkallende stoffer klassifiseres ut fra resultater fra epidemiologiske og eksperimentelle undersøkelser (ref. punkt 5.4 og tabell 11).

5.1.4. Undersøkelser av et tilsynelatende cluster av helseutfall

Clustere av helseutfall som kreft, skader eller misdannelser, rapporteres ofte til helsevesenet. Begrepet 'cluster' (klynge) er en uventet opphopning av helseutfall, reell eller antatt, som kan grupperes sammen i tid og rom, og som meldes til en helsemyndighet.

Undersøkelser av ikke-smittsomme sykdomsclustere har ført til bemerkelsesverdige eksempler på gjennombrudd, slike som blodkarsvulster i leveren til vinykloridarbeidere (Creech og Johnson, 1974). Den vanlige erfaringen med rapporterte clustere er imidlertid at de sjelden viser betydelige sammenhenger mellom eksponeringer og utfall. For eksempel, det har vært over 500 undersøkelser av clustere i den amerikanske staten Minnesota, av hvilke seks var fullskala undersøkelser. Imidlertid kunne man bare i ett tilfelle, i en yrkesmessig sammenheng, dokumentere at det var et folkehelsemessig betydningsfullt utfall (Bender et al., 1989).

Til tross for de mange hindre som foreligger når man skal undersøke kreftclustere i befolkningen, kan noen clustere ha sammenfallende årsaksfaktorer som ennå ikke er blitt påvist. For eksempel, et stort antall clustere av barneleukemier, og i mindre grad lymfomer, er blitt rapportert i den vitenskapelige litteraturen. Leukemiclustere er blitt beskrevet i Europa siden begynnelsen av det tyvende århundret (Boyle et al., 1996). De første utførlige undersøkelsene av slike clustere ble gjennomført i Northumberland, Storbritannia (Knox, 1964) og Niles, Illinois, USA (Heath og Hasterlik, 1963) i

begynnelsen av 1960-årene. Andre undersøkelser av barneleukemier har ført til vitenskapelig og mediemessig interesse, slike som clusteret i nærheten av kjernekraft-anlegget i Sellafield, Storbritannia (Openshaw et al., 1988; Law et al., 2003). En spesielt stor cluster av barneleukemi forekom i Churchill County, Nevada, USA fra 1997 til 2001. Eleve tilfeller av leukemi ble påvist i løpet av en femårsperiode blant barn i en befolkning på 26 000 mennesker. Fire andre som tidligere hadde bodd i området, men som hadde flyttet, ble også diagnostisert med leukemi. Bare ett tilfelle hvert femte år ville forventes blant den lokale befolkningen av en slik alder (Nevada State Health Division, 2004). Utførlige undersøkelser klarte ikke å identifisere en underliggende årsak til clusteroppbygningen. Selv om de fleste statistiske analyser antyder at clusterer av barneleukemier opptrer noe oftere enn det som tilfeldig kan forventes (Boyle et al., 1996; Knox og Gilman, 1996), forklarer slike clusterer bare en liten andel av foreliggende tilfeller. Forskere har foreslått at en så langt uidentifisert infeksjøs eksponering som forekommer på et spesielt trinn i utviklingen, kan føre til slike clusterer.

Befolkningens oppfatning av kreftclusterer er at enhver ansamling av personer som er blitt diagnostisert med kreft, kan representere en mini-epidemi som er forårsaket av lokal miljømessig forurensning. Helsekadelige eksponeringer er antatt å være en vesentlig årsak til kreft hos mennesker. Enhver oppbygning av krefttilfeller i et geografisk område, tidsperiode og/eller bestemt befolkningsgruppe, fører gjerne til en oppfatning om at en lokal forurensningskilde kan være årsak til problemet.

Samfunnsmedisinere og epidemiologer som undersøker mistenkte kreftclusterer er ofte ganske skeptiske med hensyn til den vitenskapelige verdi av clusterundersøkelser sammenlignet med befolkningen ellers. Det er en uoffisiell enighet blant samfunnsmedisinere at de fleste clusterer ikke fører til noen meningsfull

konklusjon. Ofte er 'et tilfelle' ikke klart definert og clusteret er i virkelighet en blanding av forskjellige syndromer. Ofte er det ikke noen eksponering eller mulig årsak som er åpenbar, og – for å gjøre undersøkelsen enda mer vanskelig – det er mange mulige årsaker. For eksempel, en ansamling av spesialavfall kan inneholde hundrevis av kjemikalier. En undersøkelse på stedet kan indikere at det ikke er noen umiddelbar eller åpenbar sammenheng mellom eksponering og sykdom, og betydelig manipulasjon kan være nødvendig for å påvise en statistisk signifikant overhyppighet. Endelig kan de biologiske konsekvensene og innvirkning på folkehelsen være uklare.

På tross av disse begrensningene, rapporter om clusterer må ikke ignoreres. Helsemyndighetene må utvikle en måte å håndtere slike på som bibeholder relasjonene til befolkningen i området og som kan håndtere clusteret uten at dette fører til et uforholdsmessig høyt forbruk av ressurser. Helsemyndighetene må i visse situasjoner ta en lederrolle i avklaring av de underliggende forholdene, forstå begrensningene i epidemiologiske undersøkelser og rette oppmerksomheten mot de relevante temaene.

Begrepet kreftcluster betyr vanligvis at flere krefttilfeller enn forventet (vanligvis av samme type) er identifisert innen en spesiell befolkningsgruppe, geografisk område og tidsperiode ut fra størrelsen og alderen på gruppen. Ofte gjelder begrepet et meget lokal situasjon slik som en skole, et naboområde eller en arbeidsplass.

En undersøkelse av en antatt cluster av negative helseeffekter er ikke bare en enkeltstående epidemiologisk eller statistisk øvelse. En hensiktsmessig reaksjon på ønsker om slike undersøkelser nødvendigvis gjør at man er klar over hvor kompleks dette feltet er, og dessuten er det nødvendig å inneha og benytte ferdigheter og kunnskap som går betydelig lengre enn statistiske og epidemiologiske verktøy tillater. Tilleggsferdighetene inkluderer det å være følsom

overfor psykologien i situasjonen, ha forståelse av prinsippene når det gjelder risikooppfatning (risikopersepsjon), og kjenne til hvordan mediene fungerer, samt være klar over de mulige juridiske implikasjoner av undersøkelsen.

Undersøkelse av clusterer kan best ses på som en form for folkehelsemessig overvåking (dvs. fortløpende innsamling, analyse og formidling av informasjon som er viktig for folkehelsetjenesten) som responderer på befolkningens ønsker. Dette er ikke nødvendigvis den vesentligste måten man benytter for å undersøke årsaksmessige sammenhenger.

Når de som gjennomfører undersøkelsen har beregnet graden av risiko forbundet med situasjonen som undersøkes, bør en slik informasjon gis til befolkningen. Det å bare gjengi tall vil ikke være tilstrekkelig. Risikoen må settes i en sammenheng – på en følsom, ikke ovenfra-og-nedad måte – ved å sammenligne frivillig risiko knyttet til mer kjente aktiviteter.

Vanligvis vil ikke risikoen som er oppfattet av medlemmer av befolkningen nødvendigvis være lik beregningen av risiko som fremkommer av matematiske eller vitenskapelige vurderinger. Dette misforholdet skyldes at andre forhold tas med i betraktning ved befolkningens reaksjoner (for eksempel i hvilken grad risikoen aksepteres når den er frivillig eller påført, graden av kontroll som enkelt-individet eller befolkningen har over kilden til risikoen, i hvilken grad kilden til risikoen er kjent og lett forstått, og mulighetene for uheldige sosiale eller økonomiske konsekvenser).

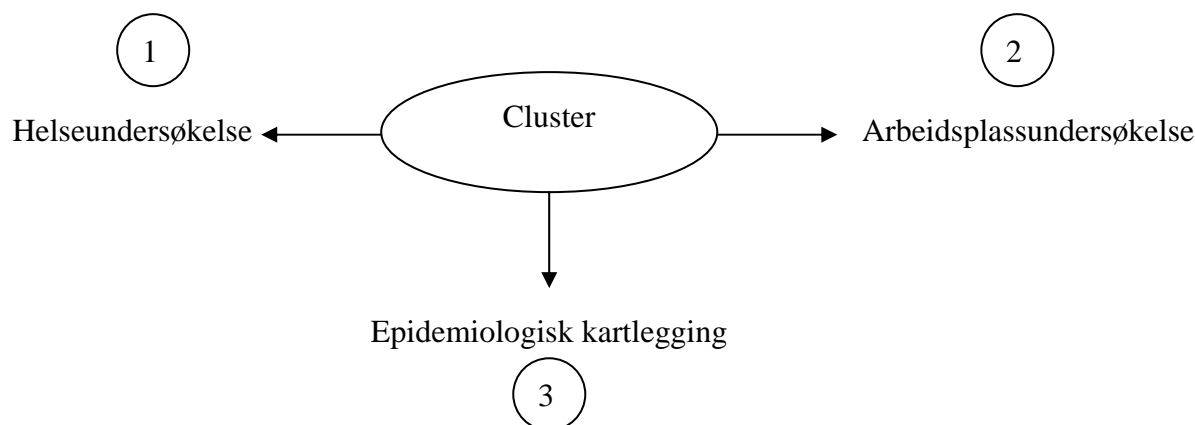
De som gjennomfører undersøkelsen må også kjenne til at mediene pleier å forenkle sammensatte tekniske forklaringer, derved

mister man små nyanser og forutsetninger. Derfor bør de som undersøker clusterer forsøke på å ekstrahere budskapene som de ønsker å formidle og presentere dem på en slik måte at de kan overføres, uten misforståelse eller forvrengning. Hovedpunktene må presiseres og bakgrunnsinformasjon som er nødvendig for en forståelse, må gjengis. De som har gjennomført undersøkelsen må være klare når det gjelder det som er fakta, hva som er antagelser og hva som ikke er kjent.

Mange situasjoner som fører til anmodning om undersøkelser innebærer til slutt saksøking eller inngrep fra myndighetene. Siden en clusterundersøkelse sannsynligvis kan bli brukt i slik saksøking eller begrunne inngrep, bør medlemmene i et undersøkelsesteam kjenne til prinsippene i erstatningsrett hva gjelder juridisk bevisføring vedrørende årsakssammenheng og ansvar, og de må forstå hvordan disse er forskjellige fra de strengere krav til vitenskapelig bevis. Et juridisk grunnlag for å etablere en årsaks-sammenheng trenger bare en sannsynlighets-overvekt (det vil si en sannsynlighet større enn 0,5) for å angi en sammenheng.

5.1.5. Årsaksmessig avklaring av sykdoms-cluster

Kreftsaken på NTNU startet med oppmerksomhet mot et mulig *cluster* av hematologisk kreft, innledningsvis med 4 tilfeller og senere utvidet til 8 tilfeller. Etter fremleggelse av STAMI/Kreftregister/AMA-rapporten 14. februar 2007 meldte et niende tilfelle seg til NTNU. Skissen nedenfor illustrerer hvilke handlingsmuligheter som foreligger etter at man har observert et cluster (fig. 7). Ekspertgruppen drøfter innledningsvis kort disse handlingsmulighetene.



Figur 7. Veier til årsaksmessig avklaring av et sykdomscluster

Ad 1 (helseundersøkelse): En systematisk helseundersøkelse av 43 av 49 utvalgte personer med særlig tilknytning til Rosenborglaboratoriene ble i løpet av 1997/1998 gjennomført av Arbeidsmedisinsk avdeling (AMA) ved det tidligere Regionsykehuset i Trondheim. I forbindelse med den aktuelle behandling av saken ble samme gruppe av personer tilbudt en fornyet helseundersøkelse. I brev av 12. mars 2007 til Kunnskapsdepartementet har den medisinske ekspertgruppe anbefalt at man fremover (det vil si når det aktuelle tilbudet er avviklet) opphører med tilbudet som rutinetiltak (se også kapittel 6). Her, hvor det fokuseres på kreft, er helseundersøkelsen uten forebyggende potensial, og det er urealistisk å tro at man således kan bidra vesentlig til en kartlegging av bakgrunnen for clusteret. NTNU har i brev av 15. januar 2008 til de 39 som i 2006/2007 takket ja til ny undersøkelse, meddelt at det ikke ble gjort medisinske funn som kan relateres til tidligere mulig arbeidsmiljøpåvirkning ved Botanisk institutt. NTNU påpekte videre at rapporten fra 1998 heller ikke viste noen slik sammenheng.

Ad 2 (arbeidsplassundersøkelse): En kartlegging av de historiske arbeidsforhold for eksponering for eventuelle kreftfremkallende og mutagene stoffer er en obligatorisk aktivitet etter et observert cluster av kreft på en arbeidsplass. Basert på en kritisk gjennomgang kan man renovere arbeidsmiljøet, samtidig med at man kan danne seg en *a priori* mening om hvordan man skal tilrettelegge risikoanalysene i punkt 3, den epidemiologiske under-

søkelsen. Ekspertgruppen har anbefalt at man gjør en stor innsats for å kartlegge bruken av først og fremst bensen og radionuklider i Rosenborglaboratoriene fra disse ble tatt i bruk i 1960 og frem til 2000 da laboratoriene ble fraflyttet (se seksjon 6.4). Gruppen har tilsvarende anbefalt at man gjennomfører en kartlegging av bruken av farlige stoffer på høyskoler og universiteter i Norge (ref. mandatpunkt b).

Ad 3 (epidemiologisk undersøkelse): Den epidemiologiske undersøkelse krever at man kan identifisere alle ansatte og studenter på arbeidsplassen (her Rosenborglaboratoriene) fra bygningens ferdigstillelse og fremover, og at man dessuten kan følge gruppen til død eller frem til i dag uten vesentlig tap. Endelig er det nødvendig å kunne koble til et landsdekkende kreftregister. Hvis det kan la seg gjøre (og det kan det som regel i de nordiske landene), kan man skaffe seg et overblikk over kreftproblemets omfang, spesielt om det – som clusteret antydnet – er en økt risiko for kreft. Jo mer informasjon man har om arbeidsmiljøforhold, dess bedre kan man foreta en relevant underoppdeling av personale- og studentgruppen (i henhold til *a priori* overveielser). Man må her være oppmerksom på at studenter/ansatte tilhører den friskeste andel av befolkningen og således vil forventes å ha lavere sykdomsforekomst enn gjennomsnittsbefolkningen.

På grunnlag av selvrapportert informasjon fra 7 personer eller pårørende til personer som med hematologisk kreft hvorav 6 tilhører clusteret, fremgår det at det dreier

som om 3 tilfeller av kronisk myelogen leukemi, 1 tilfelle av akutt leukemi og 3 tilfeller av lymfom. Tre av de 7 personene har bare hatt kontakt til Rosenborg-laboratoriene som studenter, de øvrige har i tillegg hatt kontakt med stedet som doktorgradskandidater og/eller ansatte. Seks av de 7 intervjuede personene inngår i den epidemiologiske undersøkelsen. I følge Kreftregisteret er forklaringen at dette tilfellet først kom til registerets kjennskap i 2006, det vil si året etter at oppfølgingen av den epidemiologiske undersøkelsen var avsluttet. Krefttilfellet til en annen person er ikke medregnet i Kreftregisteret fordi personen på diagnosetidspunktet var bosatt utenfor Norge (se også avsnitt 6.3). Det to tilfellene av hematologisk kreft som ikke ble inkludert i Kreftregisteret, var i følge de berørtes eget utsagn begge av type kronisk myelogen leukemi. Ekspertgruppen vil i denne sammenheng beklage at den av personvernmessige årsaker, ikke fikk tilgang til de medisinske verifiserte kreftdiagnosene for så vel personene som inngår i clusteret, som for informative undergrupper blant de øvrige 19 personer som fikk konstatert hematologisk kreft i Rosenborg-undersøkelsen. Det hadde vært av meget stor verdi å kunne hatt full tilgang til klinisk informasjon om tilfellene. For eksempel hadde det molekylær-biologiske bilde slik som forekomsttype av transfusjonsgener ved akutt myelogen leukemi, kanskje kunnet gi viktige ledetråder om hvorvidt clusteret var så homogent at en spesifikk og felles eksponering måtte mistenkes.

5.2. Epidemiologiske data

5.2.1. Kjemikalier og biologiske agens

5.2.1.1. Kreft

Med tanke på at risikoøkningen blant studenter og ansatte ved Rosenborg-laboratoriene gjelder hematologiske ondartete sykdommer (leukemier, samt lymfom av typen non-Hodgkin lymfom (NHL) og Hodgkins sykdom (HD)) og ondartet melanom (føflekkskreft), (se også kapittel 4), legges størst vekt på disse. I

tillegg kommer visse kreftformer, særlig kreft i bukspyttkjertelen (pankreas) og hjernesvulster, som ofte diskuteres i sammenheng med laboratoriearbeid.

Laboratorievirksomhet

Kobling mellom registre. I en nordisk studie var den totale kreftsykeligheten økt hos kvinner, men ikke hos menn (tabell 3). Det ble sett risikoøkning også for melanom og akutt leukemi. Det foreligger her sikkert en betydelig misklassifisering av eksponering. Resultatene illustrerer tydelig problemene med lite antall av uvanlige svulsttyper, selv i en så stor studie.

Kohorter av yrkesgrupper. I ti retrospektive kohortstudier har dødelighet og spesifikke dødsårsaker blitt rapportert hos personer som man antar har vært eksponert for kjemikalier, enten for at de har tatt akademisk eksamen på kjemilinjens ved en teknisk høyskole eller vært medlem av yrkesforeninger. I ni av undersøkelsene er det informasjon om kreft (tabell 4).

Seks av studiene angir meget lav dødelighet (standardisert mortalitetsratio (SMR) 44-80; tabell 4; forventet verdi 100). Ofte foreligger også lav total dødelighet av kreft (tabell 4); av de ni relevante studier som angir data har én et punkttestimat på 100, fem en underrisiko (46-77) og tre en overrisiko (125-151).

Bare i ett av studiene er overrisikoen sikkert forskjellig fra 100, men det gjelder proporsjonal mortalitet, med betydelige metodeproblemer.

Hematologiske krefttyper totalt viser i alle studier utenom i en (av ni) overrisiko (120-260), som regel en fordobling, og ofte signifikant (tabell 4). Med hensyn til undergruppene leukemi og Hodgkins lymfom er bildet mer uklart. Non-Hodgkin lymfom angis bare i to studier.

Melanom beskrives bare i tre studier der det ikke foreligger noen overrisiko (tabell 4). Kreft i bukspyttkjertelen og hjernesvulster angis i henholdsvis åtte og syv undersøkelser, ofte med en lett til moderat

overrisiko, men bare i tre tilfeller formelt avvikende oppover fra forventet verdi.

Tabell 3. Kobling av yrkesregister med dødsårsaks- eller kreftregister. *m*=menn, *k*=kvinner, *OR*=oddsratio, *SIR*=standardisert insidensrate, *HS*=Hodgkins sykdom, *NHL*=non-Hodgkin lymfom, *AL*=akutt leukemi, *-*=intet tilfelle, *IR*=ikke relevant, *IA*=ikke angitt

Land	Eksposering		Antall	Utfall		Punktestimat (95 % konfidensintervall)		Referanse
	Type	Periode		Totalt	Menn	Kvinner		
England+ Wales	Labarbeide	Kreft 1970- 1980	2265	Bukspyttkj (OR)	0,98 (0,75-1,28)	IA	IA	Carpenter et al., 1991
				Hjerne	1,14 (0,99-1,32)	IA	IA	
				Melanom	0,87 (0,64-1,18)	IA	IA	
				NHL	1,10 (0,86-1,41)	IA	IA	
				HS	0,96 (0,73-1,56)	IA	IA	
				Leukemi	1,00 (0,77-1,31)	IA	IA	
Norge+ Danmark+ Sverige+ Finland	Kjemikere, biologer m fl 1970	Kreft 1970- 1991	365910 m	All kreft (SIR)	IR	96 (95-97)	108 (103-114)	Andersen et al., 1999
			20243 k	Bukspyttkjertel	IR	93 (87-99)	102 (70-142)	
				Melanom	IR	127 (121-134)	113 (86-144)	
				HS	IR	92 (81-105)	54 (15-139)	
				NHL	IR	100 (94-107)	76 (47-115)	
				AL	IR	99 (89-111)	124 (71-201)	
				Annen leukemi	IR	89 (82-98)	64 (28-126)	
	Labassist. 1970	Kreft 1970 1991	8741 m	All kreft (SIR)	IR	100 (93-108)	106 (100-113)	
			13586 k	Bukspyttkjertel	IR	90 (57-135)	101 (64-151)	
				Melanom	IR	147 (104-201)	124 (91-165)	
				HS	IR	155 (71-294)	40 (5-144)	
				NHL	IR	101 (63-153)	121 (78-180)	
				AL	IR	105 (45-206)	196 (114-314)	
	Annen leukemi	IR	123 (67-206)	71 (26-155)				

Tabell 4. Kohortestudier av kreft hos yrkesgrupper av kjemikere, patologer, anatomer og laboratorieassistenter. m=menn, k=kvinner, SMR=standardisert mortalitetsratio, SIR=standardisert insidensratio, PMR=proporsjonal mortalitetsratio, MOR=mortalitetsoddsratio, lymfo-hemato=lymfo-hematopoietisk kreft totalt, HS=Hodgkins sykdom, LL=lymfatisk leukemi, ML=myelogen leukemi, -=intet tilfelle, IR=ikke relevant, IA=ikke angitt

Land	Eksponering		Utfall		Punktestimat (95 % konfidensintervall)			Referanse
	Type	Periode	Antall		Totalt	Menn	Kvinner	
USA	Kjemikere	1948-67	3637 m	All kreft (PMR)	IR	125 (p<0,001)	IR	Lie et al., 1969
				Bukspyttkjertel	IR	164 (p<0,01)	IR	
				Lymfo-hemato	IR	159 (p<0,001)	IR	
UK	Patologer	-1973	2079 m+k	Dødelighet (SMR)	0,6	IA	IA	Harrington and Shannon, 1975
				All kreft	0,6	IA	IA	
				Lymfo-hemato	2,0 (p<0,05)	IA	IA	
				HS	1,4	IA	IA	
				Leukemi	0,6	IA	IA	
	Labassist. medisin	-1973	12944 m+k	Dødelighet (SMR)	0,7	IA	IA	Harrington and Shannon, 1975
				All kreft	0,6	IA	IA	
				Lymfo-hemato	0,4	IA	IA	
				HD	-	IA	IA	
				Leukemi	0,4	IA	IA	
Sverige	Kjemikere	1930-74	820 m	Dødelighet (SMR)	IR	80 (p<0,01)	IR	Olin and Ahlbom, 1980
				All kreft	IR	132	IR	
				Bukspyttkjertel	IR	125	IR	
				Hjerne	IR	417 (p<0,01)	IR	
				Lymfo-hemato	IR	219 (p<0,05)	IR	
				HS	IR	429 (p<0,05)	IR	

Tabell 4. Fortsettelse

Land	Eksponering		Antall	Utfall			Referanse	
	Type	Periode		Punktestimat (95 % konfidensintervall)				
				Totalt	Menn	Kvinner		
USA	Kjemikere	1925-79	347 døde k	All kreft (MOR)	IR	IA	1,51 (1,1-2,1)	Walrath et al., 1985
				Bukspyttkjertel	IR	IA	1,78 (0,6-4,5)	
				Hjerne	IR	IA	1,05	
				Lymfo-hemato	IR	IA	2,19 (1,2-4,5)	
				HS	IR	IA	2,00	
				Leukemi	IR	IA	2,86	
USA	Anatomer	1888 1979	2317 m	Dødelighet (SMR)	IR	0,65 (0,60-0,70)	IA	Stroup et al., 1986
				All kreft	IR	0,64 (0,53-0,76)	IA	
				Bukspyttkjertel	IR	1,1 (0,6-2,0)	IA	
				Hjerne	IR	2,7 (1,3-5,0)	IA	
				Lymfo-hemato	IR	1,2 (0,7-2,0)	IA	
UK	Patologer	-1986	4512 m+k	Dødelighet (SMR)	44 (38-51)	IA	IA	Hall et al., 1991
				All kreft	46 (35-60)	IA	IA	
				Bukspyttkjertel	39 (5-139)	IA	IA	
				Hjerne	218 (80-475)	IA	IA	
				Lymfo-hemato	144 (69-265)	IA	IA	
				HS	121 (3-671)	IA	IA	
				Leukemi	152 (41-389)	IA	IA	
USA	Kjemikere	1970-79	835 m	All kreft (MOR)	IR	1,0 (0,8-1,2)	IR	Dosemeci et al., 1992
				Bukspyttkjertel	IR	1,1 (0,6-2,0)	IR	
				Hjerne	IR	0,7 (0,2-2,1)	IR	
				Lymforetikulosarkom	IR	2,6 (1,3-5,1)	IR	
				Leukemi	IR	0,9 (0,4-1,9)	IR	

Tabell 4. Fortsettelse

Land	Eksposering		Antall	Utfall	Punktestimat (95 % konfidensintervall)			Referanse
	Type	Periode			Totalt	Menn	Kvinner	
UK	Kjemikere	1965-69	4012 m	Dødelighet (SMR)	IR	73 (71-76)	IR	Hunter et al., 1993
				All kreft	IR	77 (72-82)	IR	
				Bukspyttkjertel	IR	81 (60-107)	IR	
				Melanom	IR	151 (65-298)	IR	
				Lymfo-hemato	IR	133 (108-163)	IR	
				HS	IR	51 (22-100)	IR	
				LL	IR	165 (100-295)	IR	
				ML	IR	184 (119-271)	IR	
Sverige	Kjemi- teknikk- studenter	1985- 2004	2998	All kreft (SIR)	0,7 (0,3-1,3)	0,5 (0,1-1,7)	0,9 (0,4-1,8)	Andersson et al., 2007
				Bukspyttkjertel	-	-	-	
				Hjerne	1,2 (0,2-4,4)	2,2 (0,3-8,1)	-	
				Melanom	1,0 (0,1-3,5)	-	1,6 (0,2-5,7)	
				Lymfo-hemato	-	-	-	
				Leukemi	-	-	-	
				NHL	-	-	-	
				HS	-	-	-	

Det går ikke å skille risikomønsteret mellom de forskjellige yrkeskategoriene – kjemikere, patologer, anatomer og laboratorieassistenter. Imidlertid påpeker Olin (1978) at blant kjemikere med svulster, hadde nesten alle vært aktive som kjemikere noen år etter eksamen og arbeidet med organisk kjemi.

Studiene har mange metodologiske problemer. Årsaken til underrisikoen i dødelighet, både totalt og av kreft, skyldes sannsynligvis at sammenligningene gjøres med den generelle befolkningen, mens de studerte yrkesgruppene trolig avviker fra denne sosioøkonomisk og i livsstil (for eksempel røyking). Ved en sammenligning mellom høyskolekjemikere og arkitekter, hadde begge lav dødelighet og kreftrisiko, men kjemikerne høyere enn arkitektene (Olin, 1978). I en lignende sammenligning fantes imidlertid ingen tilsvarende forskjell i kreftsykelighet (Andersson et al., 2007). Videre – opplysningene om eksponering innebærer sannsynlighet for såkalt non-differensiell misklassifisering, det vil si mange har sannsynligvis ingen eller meget ubetydelig eksponering. Dessuten innebærer studier av dødsårsaker problemer med hensyn til krefttyper med lav dødelighet. Klassifiseringen av svulstene (for eksempel i hjernen) kan også være usikker, særskilt i de eldre studiene.

Kohorter av laboratorieansatte

Laboratoriearbeid generelt. Ti studier gjelder dødelighet, spesifikke dødsårsaker og forekomst av nye krefttilfeller i kohorter av personer som har vært ansatt i laboratorier, først og fremst biomedisinske forsknings- og analyselaboratorier i vid betydning (tabell 5). I de syv studiene som angir total dødelighet, har alle lave tall (SMR 46-92). Total kreftrisiko er også lav, så vel når det gjelder dødsårsaker (57-124; fem studier) og nye krefttilfeller (77-104; fire studier); ingen risikoanslag er sikkert forskjellige fra 100.

I de fem studiene som angir risikoen for død eller sykkelighet i totale lymfo-hematopoietiske kreftformer, er alle punkttestimatene unntatt ett, forhøyet (SMR/SIR 111-512), men ikke i noe tilfelle statistisk sikker (tabell 5). For leukemi spesifikt er bildet lignende (én underrisiko, de øvrige SMR/SIR 112-544), men bare den

høyeste verdien er sikkert forskjellig fra den forventete. For lymfom av typen non-Hodgkin lymfom og Hodgkins sykdom er bildet mer variert, men flertallet av risikoestimerer ligger over det forventete, selv om det bare i ett tilfelle er signifikant. Men dette gjelder en liten studie som har utgått fra et cluster av tilfeller, hvilket gjør tolkningen tvilsom.

Med hensyn til melanom angir fem studier risikotall, av hvilke et knapt flertall ligger over det forventete, men ikke i noe tilfelle signifikant (tabell 5). For kreft i bukspyttkjertelen ligger ikke-signifikante anslag jevnt fordelt under og over 100, men for hjernesvulster ligger flesteparten under, selv om en verdi innebærer en formell overrisiko. Men dette gjelder i en studie som angis å ha blitt satt i gang av mistanke om en overrisiko for kreft (uklart av hvilken type). Det fantes ingen tydelig forskjell i dødelighet, dødsårsaker eller kreftsykelighet mellom menn og kvinner.

Særskilt studiene i Sverige, Finland og Nederland er godt gjennomførte. Imidlertid er både ansettelsestid (ned til 1 år) og oppfølgingstiden (ca 15 år) relativt korte, hvilket kan ha medført en underestimering av risiko.

Tabell 5. Kohortestudier av kreft hos ansatte i biomedisinske laboratorier. m=menn, k=kvinner, SMR=standardisert mortalitetsratio, SIR=standardisert insidensratio, lymfo-hemato=lymfo-hematopoietisk kreft totalt, HS=Hodgkins sykdom, NHL=non-Hodgkin lymfom, LL=lymfatisk leukemi, -=intet tilfelle, IR=ikke relevant, IA=ikke angitt, IARC=inngår i en metastudie som utføres ved International Agency for Research on Cancer (ennå ikke publisert)

Land	Eksposering			Utfall				Referanse
	Type	Periode	Antall	Punktestimat (95 % konfidensintervall)				
Italia	Biologi, kjemi mm	1960-89	1112 m	Dødelighet (SMR)	IA	80 (68-93)	IA	Belli et al., 1992 (IARC)
			685 k	All kreft	IA	64 (45-89)	120 (69-195)	
				Bukspyttkjertel	IA	155 (32-454)	236 (6-1312)	
				Hjerne	IA	159 (19-575)	-	
				Lymforetikulosarkom	IA	233 (28-843)	512 (13-2845)	
				HS	IA	152 (4-848)	-	
				Leukemi	IA	112 (14-408)	-	
				Andre lymfo-hemato	IA	-	632 (16-3462)	
Frankrike	Biologi mm	1971-86	1518 m	Dødelighet (SMR)	IA	58 (46-71)	60 (51-86)	Cordier et al., 1995 (IARC)
			2247 k	All kreft	IA	72 (49-100)	82 (53-122)	
				Bukspyttkjertel	IA	123 (14-444)	490 (158-1144)	
				Hjerne	IA	-	239 (48-696)	
				HS	IA	-	-	
				NHL	IA	144 (2-806)	-	
				Leukemi	IA	224 (45-654)	85 (1-475)	
Irland	Landbruk mm	1960-89	1323	Dødelighet (SMR)	0,70 (p=0,998)	IA	IA	Daly et al., 1994 (IARC)
			m+k	All kreft	1,24 (p=0,182)	IA	IA	
				Hjerne	4,69 (p=0,011)	IA	IA	
				Leukemi+HL	2,37 (p=0,092)	IA	IA	

Tabell 5. Fortsettelse

Land	Eksposering		Antall	Utfall				Referanse
	Type	Periode		Punktestimat (95 % konfidensintervall)				
				Totalt	Menn	Kvinner		
UK	Biomed Landbruk	1963-94	1518 m	Dødelighet (SMR)	46 (40-53)	IA	IA	Brown et al., 1996 (IARC)
			2247 k	All kreft	57 (45-72)	IA	IA	
			Uklart labarb.	Bukspyttkjertel	98 (45-72)	IA	IA	
				Hjerne	87 (24-223)	IA	IA	
			Lymfo-hemato	111 (51-211)	IA	IA		
Sverige		1970-89	2359 m	Dødelighet (SMR)	IA	0,60 (0,48-0,74)	0,56 (0,40-0,75)	Wennborg et al. 1999 (IARC)
			1.776 k	All kreft (SIR)	IA	0,77 (0,58-1,00)	0,81 (0,62-1,04)	
				Bukspyttkjertel	IA	0,47 (0,01-2,63)	0,69 (0,02-3,82)	
				Hjerne	IA	1,69 (0,62-3,68)	0,30 (0,01-1,69)	
				Melanom	IA	0,79 (0,16-2,30)	1,46 (0,54-3,18)	
				NHL	IA	-	0,57 (0,01-3,18)	
				HS	IA	1,19 0,03-6,63	-	
				LL	IA	-	2,22 (0,06-12,4)	
Sverige	Medisin	1950-89	306 m	Dødelighet (SMR)	78 (64-94)	92 (61-133)	74 (58-92)	Gustavsson et al., 1995
			2247 k	All kreft (SIR)	92 (74-111)	81 (39-148)	93 (75-114)	
				Bukspyttkjertel	44 (1-248)	233 (6-1.300)	-	
				Hjerne	74 (20-190)	-	84 (23-216)	
				Melanom	151 (69-286)	154 (4-857)	150 (65-296)	
				Lymfo-hemato	146 (70-269)	-	178 (85-327)	
				NHL	154 (42-394)	-	185 (51-474)	
				HS	204 (25-737)	-	247 (30-892)	
				Leukemi	146 (30-428)	-	176 (36-516)	

Tabell 5. Fortsettelse

Land	Eksponering		Antall	Utfall				Referanse
	Type	Periode		Punktestimat (95 % konfidensintervall)				
					Totalt	Menn	Kvinner	
Israel	Legemidler	1949-	170 m+k	All kreft (SIR) Lymfom	IA IA	1,5 (0,5-3,6) IA	2,2 (1,2-3,7) 10,0 (1,1-36,1)	Modan et al., 1996
Finland	Labarbeidere i karsinogen- register	1950-89	1037 m 3673 k	All kreft (SIR) Bukspyttkjertel Hjerne Melanom NHL HS Leukemi	0,99 (0,85-1,14) IA 0,86 (0,18-2,49) IA 0,71 (0,29-1,46) IA 0,41 (0,09-1,20) IA 1,46 (0,59-3,00) IA 1,75 (0,36-5,10) IA 1,34 (0,37-3,43) IA	IA IA IA IA IA IA IA	IA IA IA IA IA IA IA	Kauppinen et al., 2003 (IARC)
Israel	Medisin, forskning, industriellab	1960-97	1028 m 3272 k	All kreft (SIR) Bukspyttkjertel Hjerne Melanom HS LL	1,04 (0,91-1,18) IA IA 0,26 (0,03-0,96) 1,47 (0,89-2,30) 0,86 (0,10-3,11) 2,36 (0,49-6,92)	1,01 (0,74-1,34) IA IA 1,0 (0,12-3,63) 2,14 (0,78-4,65) 1,77 (0,04-9,86) 5,44 (1,12-15,9)	1,04 (0,90-1,21) IA IA - 1,29 (0,69-2,20) 0,57 (0,01-3,17) -	Shaham et al., 2003a
Neder- land	Biologi	1960-92	4292 m 3015 k	Dødelighet (SMR) All kreft Bukspyttkjertel Hjerne Melanom Lymfo-hemato NHL Leukemi	IA IA IA IA IA IA IA IA	0,8 (0,7-0,9) 0,8 (0,7-1,0) 0,7 (0,2-1,6) 1,0 (0,2-1,9) 1,0 (0,1-3,1) 0,8 (0,2-2,0) 0,5 (0,2-1,0) 0,4 (0,1-1,5)	0,7 (0,6-0,8) 0,7 (0,5-0,9) 1,7 (0,6-4,0) 0,5 (0,0-3,0) 1,0 (0,0-5,4) 0,5 (0,2-1,0) 0,8 (0,2-2,0) 0,5 (0,0-2,7)	van Barneveld et al., 2004 (IARC)

Spesifikke laboratoriemiljøer og agens

Kohortene har vært sammenlignet med den generelle befolkningen. I noen studier har man derfor sammenlignet sikkert laboratoriearbeidende med personer i samme miljø som ikke har arbeidet i laboratorier. I den svenske IARC-kohorten ga imidlertid ikke en oppdeling i laboratorieforskere, laboratorieassistenter og personer uten laboratoriearbeid (institusjoner for juss, økonomi, sosialøkonomi og matematikk/statistikk) et klarere bilde av risiko (Wennborg et al., 1999). I den britiske IARC-kohorten var hematopoetisk, bukspyttkjertel- og hjernekreft tallmessig høyere blant sikkert laboratoriearbeidende, men usikkerhetsintervallene var store (Brown et al., 1996).

I den nederlandske IARC-kohorten var den totale kreftdødeligheten lett forhøyet ved en intern sammenligning med laboratorium/ 'eksponert' (SMR 1,3; 95 % KI 0,9-1,3), først og fremst på grunn av en forskjell i lungekreft (van Barneveld et al., 2004). Risiko var forhøyet ved arbeid med genetik (relativ risiko (RR) 3,8; 95 % KI 1,6-8,8), virologi (RR 4,1; 95 % KI 2,0-8,5) og plantefysiologi (RR 2,1; 95 % KI 1,1-4,1). I den irske IARC-kohorten pekte man særlig på assosiasjon mellom hjernesvulster og arbeid med planter og jord (Daly et al., 1994), men bildet var ikke overbevisende.

I andre studier har man forsøkt å klarlegge nærmere spesifikk eksponering hos krefttilfellene. I en svensk studie av assistenter i biomedisinske laboratorier var risikotallene for hematologiske kreftformer (leukemi, non-Hodgkin lymfom, Hodgkins sykdom) høyere i laboratorier som ble vurdert å ha stor sannsynlighet for høy 'kjemisk eksponering', men statistiske forskjeller fantes ikke (Gustavsson et al., 1995). I en såkalt 'nested' kasus-kontrollstudie av biomedisinsk personell i Israel ble det oppgitt at halvparten av leukemifallene hadde vært eksponert for minst ett humankarsinogen, og at dette også gjaldt for nesten alle melanomfallene (Shaham et al., 2003b), men grunnlaget for dette er minst sagt usikkert. I en fransk studie av ansatte ved Pasteurinstituttet registrerte man fordelinger av krefttilfeller (n=23, hvorav seks non-Hodgkin lymfom) og kontroller mellom

forskjellige typer av laboratorier (n=40; Cordier et al., 1995). Det viste seg da at det fantes signifikant overrisiko for generell mikrobiologi (OR 2,8; 95 % KI 1,5-33). Man undersøkte også eksponeringen for ulike kjemikalier (n=33) hvor eksponering for metylnitrosoguanidin, etylmetansulfonat, akrylamid og etidiumbromid fremkom med signifikant overrisiko.

I en oppfølging av den svenske IARC-kohorten lot man forskningsgruppelederne i et spørreskjema angi hvilke av 74 kjemiske (organiske løsningsmidler og IARC-klassifiserte kreftfremkallende stoffer), biologiske (virus, bakterier og genmodifiserte organismer) og fysiske agens som de ansatte hadde vært eksponert for (Wennberg et al., 2001b). Signifikant forhøyet risiko ble angitt bare for melanom hos kvinner (men ikke hos menn) eksponert for organiske løsningsmidler (SIR 2,73; KI 1,10-5,63); hematologiske kreftsykdommer viste ingen klare sammenhenger med eksponeringsagens.

I den finske IARC-kohorten inngikk personer som ble rapportert til et register over personer som var eksponert for kreftfremkallende stoffer, og som hadde arbeidet i 11 forskjellige laboratorityper (Kauppinen et al., 2003). Man fant ved dette ingen signifikant overrisiko i noen type av laboratorium. I de finske laboratoriene ble det brukt ca 100 forskjellige stoffer som var klassifisert som sikkert, sannsynlig eller mulig kreftfremkallende for mennesker av IARC (Gruppe 1, 2A og 2B; ref. seksjon 5.4). De vanligste kreftfremkallende stoffene i laboratoriemiljøer var seksverdig krom, karbontetraklorid, kadmium, bensen og kloroform.

Det er åpenbart at rapporterte sammenhenger mellom spesifikke agens og kreft ikke er klart kausale; tilfellene er ofte blandete kreftformer, det finnes klare muligheter for årsaksforveksling (confounding) og dessuten er det problem med bruk av et stort antall av statistiske analyser (multippel inferens).

Kasus-kontrollstudier

I et fåtall kasus-kontrollstudier har hjernesvulster (USA: Demers et al., 1991: OR 1,7, KI 0,3-11,5; Cocco et al., 1998: OR 1,6, KI 1,1-2,2) og kreft i bukspyttkjertelen (Finland:

Partanen et al., 1994: OR 0,75, KI 0,15-3,71) blitt studert i relasjon til laboratoriearbeid. Imidlertid har eksponeringsopplysningene vært upresise og beheftet med mulighet for rapporteringsbias. De tilfører derfor ikke mye kunnskap.

Annen relevant eksponering og kreft

Eksponering for bensen har i kohorter av yrkesmessig eksponerte arbeidere (ikke i laboratorier) vært assosiert med noen gangers risikøkning for leukemi (særsilt akutt og kronisk myelogen leukemi; oversikt Lynge et al., 1997; Savitz og Andrews, 1997). Livstidsrisiko for død i leukemi/hematologisk kreft er – basert på kohortene – beregnet til å være 0,3-20 per 1 000 personer ved en eksponering for 1 ppm i løpet av 45 år (Paxton et al., 1994; Wong et al., 1987). Selv i kasus-kontrollstudier av non-Hodgkin lymfom har det foreligget overrisiko ved yrkesmessig benseneksponering (Smith et al., 2007).

Også yrkesmessig eksponering for andre organiske løsningsmidler (klorerte forbindelser, toluen, xylen og styren) har vært satt i sammenheng med overrisiko for hematologisk kreft (oversikt Lynge et al., 1997; Albin et al., 2000; Björk et al., 2001), men bildet er ikke konsistent. I tillegg finnes 'sterk men ikke tilstrekkelig evidens for en kausal sammenheng mellom leukemi og yrkesmessig eksponering for formaldehyd' (begravningsarbeidere, patologer, anatomer, industriarbeidere, bekledningsarbeidere; IARC, 2006), men årsakssammenhengen har det vært stilt spørsmål ved (Golden et al., 2006).

Det er ikke holdepunkter for økt risiko for hematologisk kreft knyttet til høy yrkesmessig eksponering for plastmonomeren metyl metylakrylat (Tomenson et al., 2005). Det er ikke identifisert epidemiologiske studier med metylakrylat. I en retrospektiv kohortestudie av dødelighet hos arbeidere i en forsknings- og utviklingsinstitusjon som arbeidet med polypropylen, polystyren og epoksy plastmaterialer, fant man forhøyet dødelighet av kreft i bukspyttkjertelen (signifikant) og lungene (ikke signifikant), men ikke av andre kreftformer (Cowles et al., 1994).

Når det gjelder mulig sammenheng mellom viruseksponering og immunsuppresjon (HIV)

og utvikling av lymfomer vises det til seksjon 4.2 ovenfor.

5.2.2. Laboratoriearbeid og cytogenetiske effekter

Flere studier rapporterer økt frekvens av cytogenetiske effekter i form av kromosomaberrasjoner (Funes-Cravioto et al., 1977), søsterkromatide-utbyttinger (Funes-Cravioto et al., 1977; Lambert and Lindblad, 1980) og mikrokjerner (i avskrapning fra neselimhinnen hos personer eksponert for formaldehyd; Burgaz et al., 2001) hos laboratoriepersonell. Dette har en viss interesse, siden høy frekvens av kromosomaberrasjoner (Bonassi et al., 2004) har vist seg å kunne forutsi senere kreft (Bonassi et al., 2007); for de øvrige effektene er sammenhengen med kreft uklar. Imidlertid er studiene små og eksponeringene blandete.

5.2.3. Reproduksjonsforstyrrelser

En rekke studier har omhandlet reproduksjonseffekter hos kvinner i laboratoriearbeid. Det fantes ingen tydelig forskjell i fertilitet (tid til graviditet etter beslutning om å forsøke bli gravid) mellom kvinner i laboratoriearbeid og lærere (Zhu et al., 2006) eller kvinner ved andre universitetsavdelinger (Wennborg et al., 2001a). Muligens hadde kvinner som rapporterte at de arbeidet med organiske løsningsmidler eller virus vanskeligere å bli gravide.

En lang rad studier har undersøkt sammenheng mellom laboratoriearbeid og risiko for spontanabort. Resultatene har variert. I visse tilfeller har man ikke funnet noen signifikant overrisiko (Axelsson et al., 1984; Heidam, 1984; Taskinen et al., 1994; Wennborg et al., 2000), mens andre rapporterer en viss økning (Hansson et al., 1980; Torchia, 1993). I et par studier oppgis at eksponering for organiske løsningsmidler under graviditeten var assosiert med økt risiko (Taskinen et al., 1994; Wennborg et al., 2000), men i en norsk studie av sykehuslaboratorier fant man ikke tilsvarende signifikant risiko (Årva og Svele, 1986).

For tidlig fødsel eller undervekt har ikke vært signifikant assosiert til laboratoriearbeid

generelt sett (Axelsson et al., 1984; Taskinen et al., 1994; Wennborg et al., 2000; Zhu et al., 2006). I et par studier hevdes imidlertid at eksponering for organiske løsningsmidler (Wennborg et al., 2000) eller radioisotoper (Zhu et al., 2006) under svangerskapet viser signifikant sammenheng med for tidlig fødsel; i andre studier fantes ikke sammenheng med spesifikke arbeidsoppgaver eller agens (Axelsson et al., 1984; Taskinen et al., 1994).

Flere studier gjelder misdannelser. I et par undersøkelser ble det rapportert en sammenheng med laboratoriearbeid (Källén, 1979; Hansson et al., 1980), i andre ikke (Axelsson et al., 1984; Årva og Svele, 1986; Taskinen et al., 1994; Wennborg et al., 2005; Zhu et al., 2006). I et par tilfeller forelå det imidlertid sammenheng med spesifikke agens (bensen: Wennborg et al., 2005; radioisotoper: Zhu et al., 2006).

I et par undersøkelser fant man ingen signifikant sammenheng mellom laboratoriearbeid generelt hos far og for tidlig fødsel eller fødselsvekt (Magnusson et al., 2006), henholdsvis misdannelser (Magnusson et al., 2004), man rapporterte dog enkelte koblinger mellom spesifikke agens og spesifikke effekter.

Det finnes flere problem med studiene av reproduksjonsutfall og laboratoriearbeid: I de fleste tilfeller anvendes spørreskjema- eller intervjuinformasjon om eksponering, hvilket åpner for upresis hukommelse (erindringsfeil). De studerte gruppene er ofte små, hvilket er et problem ved assosiasjon med misdannelser som er uvanlige, og spesielt for testing av hypoteser om sammenheng mellom spesifikke agens og enkelte misdannelsestyper. Dessuten finnes da klare problemer med multippel inferens.

5.2.4 Sammendrag vedrørende epidemiologiske data om kjemikalier og biologiske agens

Personer sysselsatte med laboratoriearbeid har – sammenlignet med den generelle befolkningen – klart lav total dødelighet og total kreftrisiko, men samtidig trolig en moderat økt risiko for hematologisk kreft, mest tydelig for undergruppen leukemi, kanskje også lymfom, og da særskilt non-Hodgkin lymfom. Det er ikke mulig å sikkert knytte risiko til

særskilte laboratoriemiljøer eller spesifikke kjemiske eller biologiske agens, ikke heller eksponeringsintensitet eller -varighet. Et allment inntrykk er allikevel at de spesifikke eksponeringer i laboratoriemiljøer satt i sammenheng med risiko, har vært lavere sammenlignet med industriarbeidere som har vært eksponert for tilsvarende agens og som har vist økt risiko for hematologisk kreft. I flere studier har også risiko for melanom vært økt, men årsakssammenhengen er tvilsom, fremst på grunn av mulig forveksling (confounding) med solbestråling.

Det finnes en mulighet for at studier som har vært gjort, men som ikke har påvist en forhøyet risiko, aldri er blitt publisert (såkalt publikasjonsbias).

Det finnes ingen klare holdepunkter for en sammenheng mellom eksponering av den gravide kvinnen eller far og laboratoriearbeid generelt, eller for spesifikke laboratoriemiljøer eller agens og reproduksjonsutfall, selv om enkelte sammenhenger har vært rapportert. Studiene har imidlertid klare metodologiske problemer.

5.2.5 Ioniserende og ikke-ioniserende stråling

Både ioniserende stråling (i praksis røntgen og radioaktivitet) og ikke-ioniserende stråling (ultrafiolett lys, radiofrekvensstråling og mikrobølger samt lavfrekvente elektromagnetiske felt) kan finnes med lave nivåer i arbeidsmiljø i undervisnings- og forskningslaboratorier. Ioniserende stråling er kjent å kunne være kreftfremkallende, bl.a. for leukemier og ha reproduktive effekter ved store doser. Stråling synes imidlertid ikke å være noen faktor ved lymfomer (Boice, 1992; IARC, 2000). Det foreligger ikke epidemiologiske data som tyder på at stråling er noen arbeidsmiljørisiko i undervisnings- og forskningslaboratorier. Arbeidsmiljøet er i slike laboratorier strengt regulert (ICRP, 1991) og medfører så vidt lave strålenivåer at det heller ikke er særskilt omhandlet i offentlige reguleringer.

Av ikke-ioniserende stråling er det vel kjent at ultrafiolett lys (UV) kan indusere hudkreft, herunder malignt melanom. Et felles kriteriedokument fra den internasjonale

stråleverniskommisjon for ikke-ioniserende stråling (ICNIRP), ILO og WHO er angitt verneprinsipper for bruk av UV i arbeidslivet (Vecchia et al., 2007). I biologiske laboratorier brukes UV blant annet til sterilisering og ved kromatografering, men i kontrollerte former. Sannsynligvis har UV tidligere i mange tilfelle blitt brukt noe mer uforsiktig, men bruken i biologiske laboratorier er så vidt begrenset at selv disse nye grensene ikke ville ha vært overskredet. Det finnes ikke epidemiologiske studier som viser noen sammenheng mellom hudkreft og slik bruk i aktuelle laboratorietyper. IARC har vurdert at det er begrensede epidemiologiske holdepunkter for kreftfremkallende effekt (barneleukemi) av lavfrekvent elektromagnetisk stråling (Gruppe 2B; se seksjon 3.3), men at det er utilstrekkelige holdepunkter for kreftfremkallende risiko ved andre kreftformer, hos voksne og i forsøksdyr (IARC, 2002). Det foreligger ikke epidemiologiske data spesielt vedrørende elektromagnetisk stråling i undervisnings- og forskningslaboratorier, men slike studier finnes om annen og kraftigere yrkeseksponering, og ICNIRP har i samarbeid med WHO utgitt retningslinjer for beskyttelse mot slik eksponering (ICNIRP, 1998).

For å kunne vise og kvantifisere strålingsrisiko epidemiologisk må en gå til situasjoner med større stråledoser og helst større antall eksponerte individer. Undersøkelser av store grupper bestrålt med ioniserende stråling, slik som overlevende fra Hiroshima og Nagasaki, store pasientmaterialer bestrålt terapeutisk i mellomkrigstid og etterkrigstid, og arbeidstakere ved store nukleære anlegg osv. har klart vist at ioniserende stråling kan indusere kreft. Sterk tidlig bestråling *in utero* kan medføre hjerneskade (Otake and Schull, 1998), mens det er mindre gode data hva gjelder ikke-ondartede lidelser (Yamada et al., 2004) samt reproduksjonsskadelige effekter (ICRP, 2003).

Det er en omfattende litteratur om risiko fra ioniserende stråling. Sammenfatninger og evalueringer av helseeffekter, særlig kreftrisiko, er foretatt av bl.a FN-organene UNSCEAR (UNSCEAR 2000) og IARC (IARC, 2000), det amerikanske vitenskapsakademi (BEIR-rapportene) og andre. Den internasjonale ståleverniskommisjon har så sent

som i mars 2007 vedtatt i hovedtrekk å bibeholde sin vurdering av strålingsrisiko fra tidligere (ICRP, 2007). Alle disse organer er, bortsett fra mindre detaljer, samstemmige i sine vurderinger av epidemiologiske data. I kraft av vanlig vurdering av mekanismer for kreftdannelse bruker man vernemessig en proporsjonalitetstilnærming for å evaluere risiko ved små eller meget små doser. Dette er det imidlertid fortsatt noe uenighet om (Brenner og Sachs, 2006; Tubiana et al., 2006). Det foreligger foreløpig ikke epidemiologiske data fra Norge som tyder på særlig kreftrisiko knyttet til det samlede strålingsmiljø, unntatt når det gjelder radon (Reitan, 1995). Strålerisiko beregnes oftest ut fra målinger på arbeidsplassen, enten med dosimetri for ekstern stråling eller overvåking av radioaktive stoffer i urin hos arbeidstakere.

Det finnes epidemiologiske data fra enkelte store kjerneforskningslaboratorier og andre nukleære installasjoner hvor det forekommer ioniserende stråling, og hvor det kan finnes en overbevisende økt forekomst av leukemi og andre hematologiske krefttyper (Kendall et al., 1992; Cardis et al., 1995; Omar et al., 1999; Shilnikova et al., 2003). Ved et større strålingslaboratorium i USA har man tidligere funnet overhyppighet av malignt melanom, men mest sannsynlig relatert til livsstilsfaktorer i den tidligste periode (Austin og Reynolds, 1997; Whorton et al., 2004). Slike arbeidsmiljøer er strengt regulerte på grunn av betydelig strålerisiko, og som ikke på noen måte samsvarer med undervisningslaboratorier av aktuell type. I en amerikansk studie fant man en overhyppighet av leukemier i en arbeidstakergruppe i forsknings- og undervisningslaboratorier hvor stråling forekom, men ikke blant dem som arbeidet med stråling (Burnett et al., 1999).

I en fransk studie av stråleovervåkede arbeidstakere utenom den nukleære sektor, herav vel halvparten i biologiske og forskningslaboratorier, fant man at av de vanligst anvendte radionuklider kunne jod-125 og tritium påvises hos 2-3 % av arbeidstakerne, men nivåene var imidlertid ikke av dosemessig betydning (Challeton de Vathaire et al., 1998).

Det har vært reist spørsmål om immunsuppressiv effekt av UV og/eller annen ikke-ioniserende

stråling kunne føre til lymfom uten at dette synes sannsynlig (Eheman et al., 2000; Karipidis et al., 2007). Radiofrekvent stråling og lavfrekvente elektromagnetiske felt har vært satt i samband med kreftutvikling, og IARC har klassifisert ekstremt lavfrekvente elektromagnetiske felt som mulig kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 2B), men litteraturen er heterogen (Ahlbom et al., 2001; Kheifets og Shimkhada, 2005). Yrkeseksponering for denne kategori stråling gir svake holdepunkter for kreftutvikling (Tynes et al., 1996, Kliukiene et al., 2004; Forssen et al., 2005). Bruken av slike strålekilder ved norske forsknings- og undervisningslaboratorer er meget begrenset og omfattet av streng regulering.

5.3. Den norske IARC-kohorten

International Agency for Research on Cancer (IARC) i Lyon, Frankrike initierte i 1990 en retrospektiv kohortstudie vedrørende kreftrisiko hos arbeidere i forskningslaboratorier i Europa. Norge var ett av syv land som deltok i undersøkelsen. Tilgjengelige opplysninger om tilsetningsforhold for inkludering i kohorten varierte fra 1935 til 1995, og oppfølgingen varierte frem til mellom 1989 og 1996. Kohorten (i det senere kalt 'IARC-kohorten') besto av 45 133 arbeidere som hadde vært ansatt minst 1 år og 1 dag i offentlige institusjoner med biomedisinske og agromiske forskningsavdelinger i England, Finland, Frankrike, Irland, Italia, Nederland, Norge, Sverige og Tyskland.

Nasjonale analyser av IARC-kohorten er publisert fra Italia (Belli et al., 1990; Belli et al., 1992; Vecchio et al., 2001), England (Daly et al., 1994; Brown et al., 1996), Sverige (Wennberg et al., 1999; *ibid.* 2001b), Frankrike (Cordier et al., 1995), Finland (Kauppinen et al., 2003) og Nederland (van Barneveld et al., 2004). Imidlertid er resultatene fra den samlede kohorten ennå ikke publisert.

Professor Olav Hilmar Iversen ved Universitetet i Oslo var den norske samarbeidspartneren da IARC-kohortestudien startet opp. Professor Iversen døde i 1997 og forsker Aage Andersen ved Krefregisteret tok da over det norske materialet i studien. Ekspertgruppen har henvendt seg til Krefregisteret med spørsmål

om det ville være mulig å få oppdatert den norske delen av IARC-kohorten. Ekspertgruppen mener at en slik oppdatering vil gi et verdifullt bidrag til å belyse om det har vært noen økt kreftrisiko i forbindelse med å ha arbeidet i norske forskningslaboratorier. Gruppen ytret også ønske om vurdering av årsaksspesifikk dødelighet med data fra Dødsårsaksregisteret og eventuell forekomst av fosterskader hos avkom med data fra Medisinsk fødselsregister.

Krefregisteret stilte seg i brev av 22. februar 2007 positivt til denne forespørselen og meddelte senere at man var i ferd med å inngå kontrakt med Kunnskapsdepartementet om gjennomføring av en slik oppdatering. Det ville la seg gjøre å utføre oppdateringen, men man måtte innhente konsesjon fra Datatilsynet for å reetablere en kohortefil med tanke på aktiv bruk. Det ble påpekt at det norske bidraget til IARC-kohorten er relativt beskjedent, ca 1500 personer, som selv med en lang oppfølgingstid gir liten statistisk styrke. Imidlertid anså Krefregisteret, i forbindelse med Ekspertgruppens oppdrag, det som formålstjenelig å fremskaffe så mye materiale som mulig for å belyse arbeidsforhold og helsefare for laboratorieansatte. I første omgang sa Krefregisteret at de ville kople oppdaterte personfiler mot registerdata med hensyn til kreft og total dødelighet. Da Ekspertgruppen avga sin foreløpige vurdering 18. juni uttalte den at man forventet at oppdateringen IARC-kohorten ville foreligge høsten 2007.

I brev av 28. september 2007 meddelte imidlertid Krefregisteret at det måtte være en forutsetning for avtaleinngåelse med KD at det fantes rettslig grunnlag for å gjenoppta bruk av dataene. Krefregisteret uttalte at de ikke var innehaver av nødvendig rettslig kompetanse til å behandle dataene internt, eller til å inngå avtale om behandling av dem. Slik Krefregisteret så det, måtte forespørsel om bruk av dataene rettes til rette eier av den samlede kohorten som er IARC og Institutt for patologi. I følge Krefregisteret måtte eier av kohorten og registeransvarlig i Norge, i samråd med initiativtaker til det nye prosjektet, få avklart om tilgang til dataene kan gis.

Ekspertgruppen meddelte KD at det ikke kan være dens ansvar å innhente de nødvendige

tillatelser for oppdateringen av IARC-kohorten når ikke Kreftregisteret selv ser seg i stand til å gjøre dette. KD har derfor påtatt seg oppgaven med å innhente slike tillatelser. Prosessen forbundet med å innhente tillatelser fra Datatilsynet, Regionaletisk komité og Helsedirektoratet vil imidlertid ta så lang tid at Ekspertgruppen velger å gjøre den endelige vurderingen ferdig før resultatene fra oppdateringen av IARC-kohorten foreligger. Dette er avklart med Departementet. Ekspertgruppen forventer at denne oppdateringen vil gi interessant informasjon, men bedømmer at resultatene ikke vil påvirke vurderingen i vesentlig grad. Ekspertgruppen vil foreta en separat vurdering av oppdateringen når den foreligger.

5.4. Klassifisering av kreftfremkallende og reproduksjonsskadelige kjemiske stoffer som brukes i undervisnings- og forskningsvirksomhet

Fra slutten av 1960-tallet har det vært en økt bekymring for helseskader som følge av økende antall og mengde av kjemiske stoffer i yrkeslivet og blant forbrukere. US Surgeon General publiserte i 1970 en av de første retningslinjene for vurdering av mulige kreftfremkallende stoffer. I 1965 ble Verdens helseorganisasjons kreftforskningsinstitutt "International Agency for Research on Cancer (IARC)" opprettet, og i 1969 startet instituttet et prosjekt for å vurdere kreftisiko (kreftfare) av kjemiske stoffer. Den første monografien som inneholdt en vurdering av omtrent tyve kjemiske stoffer/stoffgrupper ble publisert i 1972. IARC klassifiserer i dag kreftfremkallende stoffer i tre grupper: Gruppe 1 (kreftfremkallende for mennesker), Gruppe 2A (sannsynligvis kreftfremkallende for mennesker) og Gruppe 2B (mulig kreftfremkallende for mennesker) (tabell 11). Frem til nå har IARC vurdert omkring 900 eksponeringstyper (kjemikalier, grupper av kjemikalier, komplekse blandinger og biologiske faktorer), omkring 400 av disse er klassifisert som kreftfremkallende, sannsynlig eller mulig kreftfremkallende for mennesker (Gruppe 1, 2A eller 2B). På den annen side kan den samlede vurderingen konkludere med at det er utilstrekkelige holdepunkter for kreftfremkallende virkning (Gruppe 3) eller at

det er holdepunkter som angir manglende kreftfremkallende virkning (Gruppe 4). IARCs klassifisering benyttes i stor grad av nasjonale og internasjonale forvaltningsorganer i deres arbeid med klassifisering og regulering av kreftfremkallende stoffer.

Grunnlaget for arbeidet med å etablere et klassifiseringssystem for kreftfremkallende stoffer i Norge var gitt i Lov om produktkontroll av 11. juni 1976 og Lov om arbeidervern og arbeidsmiljø av 4. februar 1977, samt i den internasjonale arbeidsorganisasjonens (ILO) konvensjon nr. 139 om forebygging av og kontroll med yrkesrisiko som skyldes kreftfremkallende stoffer (ratifisert av Norge i 1977). Den første offisielle listen over kreftfremkallende stoffer i Norge kom i 1983. Arbeidstilsynet har siden 1978 utgitt veiledning om administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære. I 1983 fastsatte Direktoratet for arbeidstilsynet Forskrift om utarbeidelse av produktdatablad for kjemiske stoffer og produkter og oppbygging av stoffkartotek i virksomheter.

For virksomheter som universitetene med sine mange og varierte laboratorier krever utarbeidelse av produktdatablad store ressurser. Det ble derfor tidlig på 1980-tallet innledet et samarbeid mellom universitetene i Bergen, Oslo, Tromsø og Trondheim samt Norges landbrukshøgskole og Veterinærhøgskolen. Etter innsamling av lister over hvilke kjemikalier som ble benyttet, ble det utarbeidet datablad over mer enn 1000 kjemikalier. Disse produktdatabladene ble trykket i bokform omkring 1985 og ble akseptert for bruk på laboratorier av Arbeidstilsynet.

EU etablerte i 1983 et klassifiseringssystem hvor kreftfremkallende stoffer klassifiseres i tre grupper: Kategori 1: Stoffer som er vist å være kreftfremkallende for mennesker; Kategori 2: Stoffer som skal anses som om de er kreftfremkallende for mennesker; Kategori 3: Stoffer som gir bekymring som følge av mulig kreftfremkallende effekt (tabell 11). Tilsvarende klassifiserer EU også mutagene og reproduksjonstoksiske stoffer. Kreftfremkallende, mutagene og reproduksjonstoksiske stoffer benevnes CMR-stoffer. Når det gjelder CMR-stoffer i kategori 1 og 2 er det strenge regler for bruk av disse.

Norge følger nå EUs regler i forbindelse med kjemikalier. Når det gjelder regulering av kreftfremkallende stoffer i gruppe 1 og 2 merkes disse med dødningshode når de er til stede i preparater i konsentrasjoner over 0,1 %. Slike preparater kan ikke kjøpes av forbrukere uten spesiell tillatelse.

EU klassifiserer bare kjemiske stoffer som har vesentlig kommersiell interesse, det vil si over et visst produksjonsvolum. Flere kjemiske stoffer som brukes i forskningslaboratorier vil således ikke bli vurdert for klassifisering av EU. I dette dokumentet vurderes et stoff som kreftfremkallende dersom stoffet er klassifisert av EU og/eller IARC.

Som en illustrasjon på hvilke klassifiseringspliktige stoffer som har vært anvendt i organisk-kjemisk undervisning ved norske universiteter, har det blitt foretatt en gjennomgang av tre studentjournaler fra kurs i organisk kjemi; en studentjournal fra K2/K20 ved Rosenberg fra 1977 og to studentjournaler fra UiO, en fra 1960 (kjemi bifag) og en fra 1975 (organisk kjemi). I tillegg er det innhentet opplysninger fra professor Tor-Henning Iversen om bruk av plastmonomerer i elektronmikroskopi ved Botanisk institutt, Rosenberg. Ved Rosenberg fremgår det av kursjournalen at studentene har brukt 5 kjemiske stoffer klassifisert som kreftfremkallende for mennesker (IARC Gruppe 1 og/eller EU Kategori 1: bensen, kaliumdikromat) eller sannsynlig kreftfremkallende for mennesker (IARC Gruppe 2A og/eller EU Kategori 2: benzylklorid, blyacetat, styrenoksid) (tabell 11). Ved UiO angir kursjournalen at studentene i 1960 har brukt 6 slike stoffer, (IARC Gruppe 1 og/eller EU Kategori 1: benzidin, formaldehyd og IARC Gruppe 2A og/eller EU Kategori 2: benzylklorid, fenolftalein, fenylylhydrazin, nitroso-metylurea) mens det i 1975 ble brukt 5 slike stoffer (IARC Gruppe 1 eller EU Kategori 1: bensen og IARC Gruppe 2A eller EU Kategori 2: benzylklorid, fenolftalein, o-toluidin, uretan). I tillegg har det begge steder vært brukt en del mulige kreftfremkallende stoffer for mennesker (IARC Gruppe 2B og/eller EU Kategori 3) som acetamid, anilin, dioksan, etylbensen, hydrokinon, hydroksylamin, karbontetraklorid, kloroform, metyljodid,

nitrobensen og tiourea. Det har også vært brukt mutagene stoffer (bensen, fenol og kvikksølvklorid) samt mulige reproduksjonstoksiske stoffer (blyacetat, heksan, karbonsulfid, kvikksølvklorid, tiourea, toluen). I tillegg er det opplyst at på Botanisk institutt på Rosenborglaboratoriene har det vært anvendt formaldehyd (IARC Gruppe 1).

Inhalasjonseksposering med høye konsentrasjoner av fikseringsmidlet formaldehyd til rotter og aper gir celleskader i neselimhinnen og utvikling av nesekreft. Fikseringsmidlet glutaraldehyd gir lignende celleskader ved inhalasjonseksposering men fører ikke til kreftutvikling (McGregor et al., 2006).

I en studie der rotter ble eksponert for plastmonomeren metylakrylat ved inhalasjon i 2 år, ble det ikke funnet noen kreftfremkallende effekt (Reininghaus et al., 1991). IARC har konkludert at det er utilstrekkelige holdpunkter for kreftfremkallende virkning av metylakrylat i forsøksdyr og at det ikke kan klassifiseres med hensyn på kreftfremkallende virkning hos mennesker (gruppe 3; IARC, 1999).

Ved litteratursøking i MEDLINE er det ikke fremkommet noen eksperimentelle studier og epoksy-forbindelser brukt i elektronmikroskopi og kreftutvikling i dyr.

Det skal påpekes at for mange av stoffene omtalt ovenfor er det først i de senere årene at det har blitt avdekket at de kan ha kreftfremkallende, mutagene eller reproduksjonstoksiske egenskaper. Arbeidet med å avdekke slike egenskaper går kontinuerlig, og det er stadig nye stoffer som blir klassifisert av IARC eller EU.

Hvordan klassifisering av kreftfremkallende egenskaper skjer etter hvert som nye undersøkelser publiseres kan illustreres med bensen som eksempel. I 1974 ble bensen første gang vurdert av IARC. Det ble da konkludert: *'A relationship between such (benzene) exposure and the development of leukaemia is suggested by many case reports, and this suggestion is strengthened by a case-control study from Japan'* I 1981 konkluderte IARC med at det er *'sufficient evidence'* at bensen er kreftfremkallende for mennesker. I Norge var bensen på den første offisielle listen over

kreftfremkallende stoffer som kom i 1983. Bensen fikk kreftfaremerking allerede i de første Administrative normer i 1978 fra Arbeidstilsynet.

6. KARTLEGGING AV SAKENS HELSEMESSIGE OMFANG

6.1. Første STAMI/Kreftregisteret/AMA-undersøkelse

Undersøkelsen: STAMI har i samarbeid med Kreftregisteret og Arbeidsmedisinsk avdeling (AMA) ved St. Olavs hospital i Trondheim gjennomført en epidemiologisk undersøkelse av kreftforekomsten blant 7189 personer som tidligere har studert eller arbeidet ved Rosenborglaboratoriene ved det nåværende NTNU i Trondheim (Kristensen og medarbeidere, 2007). Undersøkelsen ble igangsatt etter at man i siste halvdel av 1990-årene og i begynnelsen av dette århundre så et cluster på 8 personer med hematologisk kreftsykdom, som alle hadde en historisk tilknytning til Rosenborg. Observasjonen skal ses på bakgrunn av at det i laboratoriene har vært brukt stoffer (blant annet bensen og radionuklider), som på et vitenskapelig grunnlag er vist å kunne medføre hematologisk kreft hos mennesker.

I Rosenborgsaken hvor den potensielt relevante eksponering har foregått for 10-30 år siden og hvor arbeidsmiljøet har gjennomgått en fullstendig forvandling frem til i dag, kan det være vanskelig å gjenskape et realistisk bilde av eksponeringsforholdene. I situasjoner som denne kan en epidemiologisk undersøkelse gi et helt avgjørende bidrag til besvarelsen av spørsmålet: Er det blant studenter og ansatte ved Rosenborglaboratoriene en økt forekomst av kreft? Dette var selvsagt hovedformålet med undersøkelsen fra STAMI, Kreftregisteret og AMA. I tilfelle av et 'ja', hadde prosjektgruppen som et tilleggsmål å vurdere om overrisikoen skyldtes kreftfremkallende faktorer i laboriemiljøet.

Lokalene på Rosenborg ble tatt i bruk i 1960. Som grunnlag for den STAMI-koordinerte undersøkelsen hadde NTNUs administrasjon utarbeidet lister over tidligere studenter, doktorgradskandidater og ansatte innenfor fagområdene biologi (botanikk og zoologi) og/eller kjemi. Listene redegjorde for personnummeret, enkelte opplysninger om den faglige aktivitet, samt perioden med tilknytning til laboratoriene. Det fremheves i den

opprinnelige undersøkelsesrapporten at NTNUs kartlegging ikke rakk tilbake til laboratorienes start i 1960. Persondata omfattet studenter fra høsten 1976 til våren 2004 (n = 7075), doktorgradskandidater fra starten av 1980 til slutten av 1999 (n = 263) og ansatte fra begynnelsen av 1983 til slutten av 2000 (n = 293). Dette utgjorde i alt 7294 registreringer av hvilket 7189 (98,6 %) representerte valide personnumre med mulighet for oppfølging i Kreftregisteret.

Den opprinnelige rapporten fra de samarbeidende institusjoner viste at 82,5 % av studentene hadde deltatt i laboratoriefag, at 19,4 % hadde deltatt i grunnkurs i organisk kjemi (K2/K20) der det i øvelsene over en lang periode inngikk en viss bruk av bensen, og 2,8 % hadde deltatt i øvelser med bruk av fikseringsmidler der det blant annet ble arbeidet med formaldehyd. Bare 27 studenter (0,4 %) hadde deltatt på kurs der det ble anvendt radionuklider.

Hematologisk sykdom: Persongruppene ble fulgt opp i Kreftregisteret til utgangen av 2005. Man konstaterte for persongruppene samlet 12 tilfeller av hematologisk kreft mot et forventet antall på 11,3, svarende til en relativ risiko på 1,06 og et 95 % konfidensintervall som strakte seg fra 0,55 til 1,96. Det forventete antall var utregnet på basis av den alders-, kjønns- og kalendertidsspesifikke risiko for hematologisk kreft i den norske befolkning. De 12 tilfellene fordelte seg med fem tilfeller av leukemi (tre akutte overveiende myeloide leukemier og to kronisk myelogene leukemier), fire tilfeller av non-Hodgkin lymfom og tre tilfeller av Hodgkins sykdom. I alt 5 av de 12 tilfeller av hematologisk kreft tilhørte det registrerte clusteret på 8 personer. På grunnlag av analysen konkluderte man at en generell tilknytning til Rosenborglaboratoriene i *den undersøkte perioden* ikke syntes å innebære en risikoøkning for hematologisk kreft. Dette synspunktet ble ytterligere støttet av en supplerende (*post hoc*) analyse av materialet, gjennomført av overlege Petter Kristensen, STAMI. Den viste at 8 av de 12 tilfeller av hematologisk kreft var å finne blant den store gruppen på 6725 personer, som kun hadde hatt kontakt med Rosenborglaboratoriene som student. I den gruppen skulle man forvente 9,67

Tabell 6. Post hoc-analyse av den relative risikoen (SIR) for hematologisk kreft blant 7189 studenter, doktorgrads-kandidater og ansatte med tilknytning til Rosenborglaboratoriene (den opprinnelige analysen)

Gruppe	Antall	Observert	Forventet	SIR	95 % KI
Kun studenter					
Aldri K2/K20	5473	3	7,05	0,43	0,09-1,24
K2/K20	1252	5	2,62	1,91	0,62-4,45
Alle	6725	8	9,67	0,83	0,36-1,63
Dr.gradskandidater/ansatte					
Aldri K2/K20	323	1	1,31	0,76	0,02-4,25
K2/K20	141	3	0,31	9,71	2,00-28,4
Alle	464	4	1,62	2,47	0,67-6,32
Totalt	7189	12	11,3	1,06	0,55-1,86

tilfeller, dette svarte til en ikke-signifikant nedsatt relativ risiko på 0,83. Post hoc-analysen er med tillatelse fra Petter Kristensen, STAMI vist i tabellen ovenfor (tabell 6).

Den opprinnelige analysen viste også at det blant de 1393 studenter som deltok i grunnkurset i organisk kjemi (K2/K20), var det 8 tilfeller av hematologisk kreft mot 2,9 forventete (relativ risiko 2,73). Post hoc-analysen viste imidlertid at 3 av disse tilfellene kunne finnes blant den lille gruppen på 141 studenter, som i ettertid fortsatte som doktorgradskandidater og/eller ansatte (relativ risiko 9,71), mens det i den rene studentgruppen med deltagelse i kurset ble sett 5 tilfeller mot 2,6 forventete (relativ risiko 1,91; ikke-signifikant) (tabell 6, se ovenfor). To av de 3 tilfellene tilhørte det opprinnelige clusteret. Resultatet av den opprinnelige analysen antyder således at risikoen for opphopning av hematologisk kreft forefinnes blant de personer som har hatt en mangeårig tilknytning til Rosenborglaboratoriene.

Det var ingen tilfeller av hematologisk kreft blant de 27 studenter som hadde deltatt i kurs med anvendelse av radionuklider.

Annen kreftsykdom. Blant alle 7189 deltakere var totalforekomsten av krefttilfeller 124 mot 108,5 forventete (RR 1,14, 95 % KI 0,96-1,36). Som et uventet funn i den første undersøkelsen så man et forholdsvis stort antall tilfeller av malignt melanom i huden (føflekkreftsvulster), nemlig 22 mot forventet 12,7 tilsvarende en statistisk signifikant forhøyet relativ risiko på

1,73 (95 % KI 1,08-2,61). Det var dessuten signifikant forhøyet relativ risiko på 3,27 (95 % KI 1,41-6,44) for annen hudkreft (plateepitelkarsinomer).

Kommentarer: Nedenfor følger synspunkter som etter Ekspertgruppens oppfatning er viktige, når resultatene av undersøkelsen skal tolkes, og når den oppfølgende epidemiologiske undersøkelse skal tilrette-legges (se nedenfor).

a. Persondata og data om studie-/ansettelsesforhold er hentet fra historiske arkiver av personalet på NTNU. Personalet har ikke hatt adgang til opplysningene fra Krefregisteret, hvilket eliminerer muligheten for informasjonsbias (som er en hyppig feilkilde i epidemiologiske undersøkelser), samtidig med at det øker informasjonsverdien av undersøkelsen.

b. Uleselige registreringer på personfilen som NTNU oversendte til STAMI var på mindre enn 2 %. Fraksjonen er så liten at fenomenet neppe i seg selv gir anledning til seleksjonsbias. Derimot er dødeligheten i den samlede undersøkelsesgruppe kun det halve av dødeligheten i den norske befolkningen. Selv om forklaringen kan være at dødeligheten i den sosiale gruppe som studenter og personale tilhører, er lav, bør man i den fortsatte ettersporing av tidligere studenter og ansatte være oppmerksom på at man finner *samtlig*e personer som senere er avgått ved døden. Skjer det ikke er det mulighet for at undersøkelsen undervurderer kreftrisikoen.

c. Så vel de observerte som de forventete (det vil si beregnede) krefttilfellene er fremskaffet ved kobling til et landsdekkende kreftregister som er av høy kompletthetsgrad og kvalitet, og de tilhørende rater og relative risiko baserer seg på en utregning av undersøkelsesgruppens samlede antall personår under risiko. Metoden er gjennomprøvd og valid.

d. Confounding kan ikke helt utelukkes i det studiegruppen har en særlig sosioøkonomisk profil som kan bevirke at nasjonale rater ikke er fullt ut representative for gruppen. Dette kan være aktuelt i sammenheng med den økte forekomsten av melanomer og plateepitelkarsinomer. Imidlertid er det ingen data som peker hen på at sosioøkonomisk profil har en betydning for hematologisk kreft.

e. Det forhold at de høyeste risikoestimer for hematologisk kreft er registrert blant personer med den lengste eksponeringstiden, støtter mistanken om at det bak clusteret ligger et arbeidsmiljøproblem.

f. Imidlertid er undersøkelsesgruppen forholdsvis liten og risikoestimatene derfor tilsvarende usikre.

g. Av de åtte spontant rapporterte tilfellene av hematologisk kreft oppfyller fem av dem inngangskriteriene for institusjonenes undersøkelse. I følge muntlige opplysninger fra Petter Kristensen, STAMI, er alle fem er igjenfunnet, det vil si blant de tolv observerte tilfellene av hematologisk kreft i undersøkelsen. Men det indikerer samtidig at det er minst tre ytterligere tilfeller av hematologisk kreft blant personer med tidligere tilknytning til Rosenborglaboratoriene, det vil si personer som har hatt kontakt med laboratoriene før 1975-1980.

6.2. Ekspertgruppens anbefalinger til en utvidet undersøkelse

Den opprinnelige analysen baserte seg på persondata om studenter fra 1976 av, doktorgradsstuderende fra 1980 av og ansatte fra 1983 av. Ekspertgruppen ga derfor som en viktig anbefaling ved dens foreløpige vurdering, at man utvidet undersøkelsesgruppen til også å omfatte studenter og ansatte fra perioden før første rekrutteringsdato i den foreliggende undersøkelsen, det vil si perioden

helt tilbake til åpningen av Rosenborglaboratoriene i 1960. Ifølge notat fra NTNU av 29. januar 2007 dreide det seg skjønnsmessig om 1015 personer. Perioden ble ansett som viktig å dekke fordi arbeidsmiljøforholdene her relativt sett har vært de dårligste i forhold til senere år og oppfølgingstiden blir lengre.

Det ville være viktig å finne kilder til identifikasjon av studenter og ansatte som er komplette, det vil si kilder der man ikke senere har fjernet avdøde personer (for eksempel for håndtering av pensjonsinnbetalinger).

Ekspertgruppen anbefalte at man i den nye undersøkelsen dels inkluderer ovenstående tabelloppsett (tabell 6 som fokuserer på K2/K20), dels utarbeider en analyseplan som bygger på den informasjon om arbeidsmiljøforhold som i mellomtiden er innsamlet fra NTNU vedrørende Rosenborglaboratoriene og fra andre norske universiteter. En interessant analyse ville være å dele opp materialet i de personer som har vært ved Rosenborglaboratoriene før 1980 og dem som har vært der etter 1980. Man burde også reanalysere materialet etter at indekstilfellene (de som utgjør det opprinnelige clusteret) er trukket fra.

Ekspertgruppen ble gjort kjent med at STAMI/Kreftregisteret/AMA var villige til å gjennomføre den anbefalte oppdateringen, og det ble i den foreløpige vurderingen antatt at resultater fra denne utvidete analysen kunne forventes å foreligge i september-oktober 2007.

6.3. Den utvidete STAMI/Kreftregisteret/AMA-undersøkelsen og annen informasjon relatert til denne

Ved en gjennomgang av historiske arkiver over studenter, doktorgradskandidater og ansatte på fagområdene kjemi, zoologi, botanikk og biologi, som dekket perioden 1960 til henholdsvis 1976 (studenter), 1980 (doktorgradskandidater) og 1983 (ansatte), var NTNU i stand til å lokalisere ytterligere 1051 personer med tidligere tilknytning til Rosenborglaboratoriene. I alt 964 (92 %) personer ble inkludert i undersøkelsesgruppen, idet de var forsynt med korrekte personnumre og andre nøkkeldata, som gjorde det mulig å

koble med informasjonen i Krefregisteret. Den samlede Rosenborgkohorten omfatter således 8153 personer (52 % kvinner og 48 % menn), 7189 fra den opprinnelige undersøkelsen ('Rosenborg 1') og 964 fra den seneste undersøkelsen ('Rosenborg 2'). Ut fra den samlede gruppen har 35,2 % deltatt i kjemikurset K2/K20.

Hematologisk sykdom: I likhet med prosedyren for de 7189 personer som inngikk i den opprinnelige undersøkelsen, ble de 964 personer fra den seneste undersøkelsen fulgt opp i Krefregisteret til utgangen av 2005 (data for 2006 forelå ikke på analysetidspunktet). I den nye undersøkelsesgruppen observerte man 13 ytterligere tilfeller av hematologisk kreft mot et forventet antall på 10,8, svarende til en relativ risiko på 1,2 (95 % KI 0,6-2,0). De 13 tilfellene fordelte seg med 4 tilfeller av leukemi (2 akutte myeloide og 2 kronisk lymfatiske leukemier), 6 tilfeller av non-Hodgkin lymfom, 2 tilfeller av myelomatose og 1 tilfelle av myelodysplastisk syndrom. Det ene av de 13 tilfeller av hematologisk kreft i Rosenborg 2 tilhørte det opprinnelige clusteret på i alt 8 personer. Blant 888 personer i Rosenborg 2, som utelukkende hadde tilknytning til universitetet som studenter, ble det observert 10 tilfeller av hematologisk kreft mot et forventet

antall på 9,9 (RR 1,0, 95 % KI 0,5-1,9). Blant de resterende 76 personer som var doktorgradskandidater eller ansatte, ble det observert 3 tilfeller av hematologisk kreft mot forventet 0,9 (RR 3,4, 95 % KI 0,6-20), hvorav det ene tilfelle var hos en person som hadde hatt kontakt med K2/K20 (forventet 0,2). Ingen av de nevnte risikoestimer er sikkert avvikende fra det forventede, men de undersøkte gruppene er små og estimatene er, som det også fremgår av de brede konfidensintervaller, beheftet med en betydelig usikkerhet.

Tabell 7 svarer helt til tabell 6, bortsett fra at analysen omfatter alle tilfeller av hematologisk kreft som er funnet i den samlede Rosenborggruppen, dvs. Rosenborg 1 og 2 i kombinasjon, og at beregningen ytterligere er oppdelt etter lymfomer og lidelser i benmargen (leukemi, myelomatose, myelodysplastisk syndrom). I den samlede gruppen er det 25 personer som i oppfølgingsperioden har pådratt seg en hematologisk kreftlidelse. Disse fordeler seg med 9 leukemier (4 akutte myelogene, 2 kronisk myelogene, 2 kronisk lymfatiske og 1 akutt uten nærmere spesifisering), 10 tilfeller av non-Hodgkin lymfom, 3 Hodgkins sykdom, 2 tilfeller av myelomatose og 1 tilfelle av myelodysplastisk syndrom.

Tabell 7. Post hoc-analyse av den relative risiko (SIR) for hematologisk kreft blant 8153 studenter, doktorgradskandidater og ansatte med tilknytning til Rosenborglaboratoriene (den seneste analysen)

Gruppe	Antall	Observert	Forventet	SIR	95 % KI
Kun studenter					
Aldri K2/K20	5912	6	12,0	0,5	0,2-1,1
K2/K20	1701	12	7,6	1,6	0,8-2,8
Alle	7613	18	19,6	0,9	0,5-1,4
Lymfom		9	11,8	0,8	0,4-1,5
Leukemi/MM/MDS ¹		9	7,8	1,1	0,5-2,2
Dr.gradskandidater/ansatte					
Aldri K2/K20	384	3	2,0	1,5	0,3-4,3
K2/K20	156	4	0,5	8,4	2,3-21,6
Alle	540	7	2,5	2,8	1,1-5,8
Lymfom		4	1,4	2,9	0,8-7,3
Leukemi/MM/MDS ¹		3	1,1	2,7	0,6-8,0
Totalt	8153	25	22,1	1,1	0,7-1,7

¹MM: myelomatose, MDS: myelodysplastisk syndrom

Det fremgår av tabell 7 at det hos 7613 personer som utelukkende har vært studenter på Rosenborg, er funnet 18 tilfelle av hematologisk kreft mot forventet 19,6 (relativ risiko 0,9; 95 % KI 0,5-1,4). Seks av disse ses i gruppen som aldri har hatt K2/K20-kurset (relativ risiko 0,5, ikke signifikant) og 12 i gruppen som i studietiden har gjennomført dette kurset (relativ risiko 1,5; ikke signifikant). Blant de personer som har vært doktorgradskandidater og ansatte er det funnet 7 tilfeller av hematologisk kreft (herav 4 lymfomer) mot forventet 2,5 (relativ risiko 2,8; 95 % KI 1,1-5,8). Av disse finnes 3 tilfeller som aldri har hatt K2/K20 (relativ risiko 1,5; ikke signifikant) og 4 i gruppen som har deltatt i dette kurset (relativ risiko 8,5; 95 % KI 2,3-21,6).

De statistiske analysene peker således på at den opprinnelige mistanken om en opphopning av hematologisk kreft blant personer med kontakt til Rosenborglaboratoriene har hatt sin bakgrunn i en forhøyet forekomst av disse sykdommene i gruppen av 540 doktorgradskandidater og ansatte (7 tilfeller). Den relative risiko synes særlig forhøyet i undergruppen av 156 doktorgradskandidater og ansatte da de var studenter hadde gjennomgått K2/K20. Men den siste vurderingen bygger kun på 4 observerte krefttilfeller og er derfor beheftet med en viss usikkerhet.

Seks av clusterets 8 krefttilfeller inngår i den epidemiologiske undersøkelsen. Én av de tre som utgjorde clusteret som utløste Rosenborgsaken var ikke med i studiepopulasjonen. NTNU har senere hen avdekket at dette var en feil og at vedkommende skulle vært tatt med som student. Ifølge Krefregisteret er 1 tilfelle videre ikke inkludert i den epidemiologiske undersøkelsen idet personen på diagnosetidspunktet var bosatt utenfor Norge. Disse 2 tilfellene er konstatert hos personer som ifølge intervjuopplysninger gitt til Ekspertgruppen (tabell 8), som ikke har vært doktorgradskandidater og ansatte ved Rosenborglaboratoriene, det vil si personer som tilhører undergruppen 'Kun studenter, K2/K20'. I følge peresonene selv var det i begge tilfeller snakk om kreft av typen kronisk myelogen leukemi. Det er ikke formelt mulig å beregne risikoen med inkludering av disse

tilfellene, ettersom det ikke finnes tilsvarende adekvate sammenligningstall. Det er imidlertid rimelig å anta at forekomsten av disse tilfellene innebærer at den sanne risikoen for gruppen 'Kun studenter, K2/K20' er noe høyere enn det som angis i tabell 7, men ikke vesentlig høyere.

Fem av de 6 personene fra clusteret som også inngår i den epidemiologiske undersøkelsen, tilhører persongruppene med tidligere kontakt til K2/K20 (2 av de 12 tilfellene av hematologisk kreft i studentgruppen og 3 av de 4 tilfellene av hematologisk kreft i gruppen av doktorgradskandidater og ansatte, se også tabell 7). Det var ikke mulig for Ekspertgruppen å få opplysninger om diagnosene hvorunder disse 5 personene fra clusteret står registrert i Krefregisteret. Det ville særlig ha vært informativt å kjenne diagnosene på de 3 personer fra clusteret som er blant de 4 tilfellene av hematologisk kreft som er observert i gruppen av 156 personer med lengrevarende kontakt til Rosenborgmiljøet og deltagelse i K2/K20 (se tabell 7). Intervjuene med 7 tidligere syke/deres pårørende (6 fra clusteret, 1 tilfelle registrert i 2006) gir imidlertid visse muligheter for antagelser om diagnoser for de 3 personene fra clusteret (tabell 8). Det handler om 2 tilfelle av lymfom og 1 av akutt leukemi. Tre av de intervjuede tilfellene uten langtids kontakt med Rosenborg hadde diagnosen kronisk myelogen leukemi. Således fremsto den originale clusteren å være klinisk sett ganske heterogen. De intervjuede tilfellene/deres pårørende representerte seks menn og en kvinne, med en gjennomsnittlig alder ved diagnose på 40 (variasjon 34-48) år. Seks av de syv tilfellene hadde deltatt i K2/K20 kurset. De 4 tilfellene med en fortid som doktorgradskandidater og/eller ansatt ved Rosenborg hadde deltatt gjennomsnittlig i laboratoriearbeid i 5 (variasjon 3-9) år. Gjennom intervjuene fremkom det ikke informasjon om eksponering for bensen, ioniserende stråling eller andre kreftfremkallende stoffer av en grad som ga grunn for umiddelbar mistanke om en årsakssammenheng mellom deres arbeid på Rosenborg (eller andre steder) og sykdommene. Ekspertgruppen beklager at den på grunn av konfidensialitetshensyn ikke har hatt mulighet til helt å

Tabell 8: Studietidspunkt, studievarighet, sykdomsdiagnose og eventuell ansettelse for 7 personer intervjuet av Ekspertgruppen

Tilfellesnummer, kjønn og fødselsår	Sykdomsdiagnose og tidspunkt for diagnose/død	Start og varighet av studiet på Rosenborg	Evt. start, varighet og institutt-tilknytning som ansatt
Nr. 1 Mann 1965	Kronisk myelogen leukemi Diagnose desember 2005 Død juni 2006	Start høst 1984, cand.mag 1987, cand.scient. høst 1989	Sivilarbeider Botanisk institutt 1991. Doktorgradsstudium Vitenskapsmuseet 1994-1998
Nr. 2 Mann 1948	Malignt lymfom Diagnose juni 1996 Død juni 1997	Start høst 1970, leverte hovedoppgave april 1977	Vit.ass. Botanisk institutt fra våren 1977 til sommeren 1980
Nr. 3 Mann 1959	Non-Hodgkins lymfom Diagnose desember 1999 Lever	Start september 1978, cand.scient. desember 1984	Vit.ass. okt 1984-desember 1987. Dr. stipendiat 1985-1992 (ikke labarbeid). 1. amanuensis/professor januar 1993-nå
Nr. 4 Mann 1954	Kronisk myelogen leukemi Diagnose mars 1993 Lever	Høst 1974 til vår 1976	Ingen tilknytning
Nr. 5 Kvinne 1954	Akutt myelogen leukemi/-akutt lymfatisk leukemi Diagnose mars 1993 Død november 1993	Høst 1973 til høst 1982	1980-1987, svangerskapspermisjon 1984-1987
Nr. 6 Mann 1961	Kronisk myelogen leukemi Diagnose januar 1997 Lever	1988-1994	Ingen tilknytning
Nr. 7 Mann 1962	Non-Hodgkins lymfom Diagnose juni 1996 Lever	Start vår 1982, cand.mag. 1987, cand.scient. 1989-1993	Dr.scient.-studium juli 1989-august 1993

penetrere diagnoser og tumorbiologiske forhold.

Det var heller ikke mulig for Ekspertgruppen å få utført analyser av risikoen i de to kjønnene hver for seg. Ekspertgruppen har i stedet vært henvist til å støtte seg til en oversikt over kjønnsfordelingen av Rosenborgmaterialet og deretter å sammenholde denne med kjønnsfordelingen av de 25 tilfellene av hematologisk kreft. Av disse opplysningene fremgår det at krefttilfellene særlig ses i den mannlige del av undersøkelsesgruppen med 20 tilfelle av hematologisk kreft (80 % av samtlige tilfeller av denne kreftform) hos 4208 menn som utgjør 58 % av Rosenborgmaterialet. Blant de 3945 kvinner i undersøkelsen (42 %) er det bare observert 5 tilfeller av hematologisk kreft. Det er bemerkelsesverdig at alle 4 tilfeller av

kreft i gruppen av 156 personer med lengrevarende tilknytning til Rosenborg og deltagelse i K2/K20 (se tabell 7) alle er menn, selv om mennene bare utgjør 60 % av gruppen. Selv om årsaken til den tilsynelatende overvekt av risiko hos menn er ukjent, beklager Ekspertgruppen at den ikke har fått adgang til formelle analyser av risiko for kreft i hver av de to kjønnene.

Det er flere opplysninger som peker på at sikkerheten på Rosenborglaboratoriene gjennomgikk flere forbedringer i slutten av 1970-årene og i begynnelsen av 1980-årene. Tabell 9 gir en oversikt over fordelingen av observerte og forventete tilfeller av hematologisk kreft etter en oppdeling av undersøkelsesgruppen i henhold til årstallet for første kontakt med Rosenborglaboratoriene.

Tabell 9. Den relative risiko (SIR) for hematologisk kreft blant 8153 studenter, doktorgradskandidater og ansatte fordelt etter år for første kontakt med Rosenborglaboratoriene (5-års kalenderperioder)

Start	Antall	Observert	Forventet	SIR	95 % KI
1960-1964	232	4	3,5	1,1	0,3-2,9
1965-1969	282	5	3,6	1,4	0,5-3,3
1970-1974	401	4	3,7	1,1	0,3-3,0
1975-1979	628	3	2,9	1,0	0,3-3,5
1980-1984	649	3	1,9	1,6	0,3-4,6
1985-1989	661	1	1,2	0,8	0,0-4,5
1990-1994	2618	5	3,4	1,5	0,5-3,5
1995-2004	2682	0	1,8	0,0	0,0-2,0
Total	8153	25	22,1	1,1	0,7-1,7
1960-1979	1543	16	13,7	1,17	0,67-1,90
1980-2004	6619	9	8,3	1,08	0,49-2,06

Tabell 9 gir ikke inntrykk av at det er en gradient i den relative risiko for hematologisk kreft fra høye verdier ved en kontakt med Rosenborg tidlig i undersøkelsesperioden til lavere verdier ved en første kontakt senere i perioden. En samlet analyse viser at den relative risiko for hematologisk kreft er 1,17 (95 % KI 0,67-1,90) ved start av perioden 1960-1979 (16 observerte tilfelle) og 1,08 (95 % KI 0,49-2,06) ved start i perioden 1980-2004 (9 tilfeller).

Tilsvarende analyse er gjort for undergruppen av deltagere i Rosenborgundersøkelsen som hadde anmeldt seg til grunnkurs i organisk kjemi (K2/K20), det vil si i kurset hvor det i en lang periode ble anvendt bensen til visse synteser (tabell 10). I den første del av perioden, det vil si frem til omkring 1980 ('Rosenborg 2') er det i risikoanalysen anvendt startår som student, i den andre del av perioden, det vil si etter ca. 1980 ('Rosenborg 1') er anvendt startår for selve kurset.

Tabell 10. Den relative risiko (SIR) for hematologisk kreft blant 1857 studenter, doktorgradskandidater og ansatte med deltagelse i K2/K20 fordelt etter år for start på studiet ('Rosenborg 2') eller etter år for start på selve kurset ('Rosenborg 1')

Start	Antall	Observert	Forventet	SIR	95 % KI
1960-1964	96	1	1,3	0,8	0,0-4,4
1965-1969	145	3	2,0	1,5	0,3-4,4
1970-1974	196	4	1,7	2,3	0,6-6,0
1975-1979	273	2	1,2	1,7	0,2-6,2
1980-1984	251	0	0,7	0,0	0,0-5,3
1985-1989	205	4	0,4	10,6	2,9-27,2
1990-1995	691	2	0,8	2,4	0,3-8,8
Total	1857	16	8,0	2,0	1,1-3,2
1960-1979	710	10	6,2	1,6	0,8-3,0
1980-1995	1147	6	1,9	3,2	1,2-6,9

Tabell 10 viser at risikoestimer for hematologisk kreft blant personer med K2/K20 totalt sett er vurdert å være ca. to ganger høyere enn risikoen i den norske befolkning (relativ risiko 2,0; 95 % KI 1,1-3,2). Når risikoen ble oppgjort etter årstall for deltagelse i kurset K2/K20 ses at risikoen blant personer som deltok i kurset i perioden 1960-1979 var 1,6 (ikke signifikant) og at risikoen blant dem som deltok i kurset i perioden 1980-1995 var 3,2 (95 % KI 1,2-6,9). En beskjeden og ikke signifikant risikoøkning blant de personer som tok kurset i perioden med dårlige arbeidsmiljøforhold i laboratoriet og en signifikant øket risiko blant de personer som tok kurset i en periode med vesentlig forbedrete arbeidsmiljøforhold svekker alt i alt mistanken om at opphopningen av hema-tologiske kreftilfeller i kohorten med K2/K20 laboratoriekontakt har bakgrunn i Rosenborglaboratoriene.

Andre kreftsykdommer: Den signifikant forhøyete forekomst av malignt melanom (ondartet føflekkreft) som ble observert i Rosenborg 1 (relativ risiko 1,7; 95 % KI 1,1-2,6) kunne ikke med sikkerhet gjenfinnes i Rosenborg 2 (relativ risiko 1,4; 95 % KI 0,7-2,4). Samlet sett for Rosenborg 1 og Rosenborg 2 var det imidlertid en forhøyet risiko (relativ risiko 1,6; 95 % KI 1,1-2,2). Det var videre ikke mulig å se forskjeller i risikoen mellom de av undersøkelsespersonene som på kurs hadde

anvendt UV-lampe og de som ikke hadde gjort det. Disse forhold underbygger antagelsen om at risikoøkningen av malignt melanom er relatert til livsstil snarere enn til studiene eller arbeidet. Oppfølgingen for øvrige kreftformer i Rosenborgkohorten gir ikke grunnlag for å mistenke laboratoriebetingete avvik når man sammenligner med kreftrisikoen i den generelle norske befolkning.

Resultatrapport fra den utvidete undersøkelsen ble fremlagt av STAMI/AMA/Kreftregisteret 12. desember 2007 (STAMI, 2007b). Ekspertgruppen vil understreke at den i sin vurdering av Rosenborgsaken ikke har lagt vekt på konklusjonene som er presentert i STAMI-rapporten.

6.4. Fysisk-kjemisk arbeidsmiljø ved Rosenborglaboratoriene

6.4.1. Kjemikalier

NTNU har foretatt en systematisk gjennomgang av hvilke synteser som er utført og hvilke stoffer som er brukt under grunnfagsundervisningen i organisk kjemi på laboratoriet på Rosenborg i perioden 1975-1994 (notat fra HMS-avdelingen av 22. mai 2007 med vedlegg). Det er innhentet en rekke laboratorierapporter fra tidligere studenter, slik at en har et mest mulig dekkende bilde av aktiviteten i perioden. Man har spesielt vektlagt

å kartlegge bruken av bensen, idet dette var særlig trukket frem i rapporten av 14. februar 2007 (Kristensen og medarbeidere, 2007).

Ekspertgruppen påpeker at det finnes svært lite informasjon om eksponeringsforholdene for doktorgradskandidater og personer som har vært engasjert i forskningsarbeid ved Rosenborglaboratoriene. Dette er spesielt bekymringsfullt med tanke på at den epidemiologiske oppfølgingen taler for at slik eksponering har vært viktig (se tabell 7). Denne type forskningsarbeid har sikkert foregått over lengre tid.

Det har ikke vært mulig å få fatt i selve oppgaveheftene, slik at en del informasjon er gitt ut fra kunnskap om når det ble foretatt forandringer i laboratoriet og informasjon som er hentet ut fra enkelte laboratorierapporter. NTNU har også gjort intervjuer med laboratorieansatte som har vært ansatt siden tidlig på 1970-tallet. Man har hatt tilgang til listene over kursdeltagere over alle aktuelle år, inkludert hvor de fysisk sto på selve laboratoriet. NTNU har ikke detaljert informasjon om bruk av kjemikalier fra 1995 til 2007. Bruk av bensen antar man at ble faset ut fra 1995. Fra 1995 fikk laboratoriekurset betegnelsen K120 og den nye laboratorieansvarlige har angitt at hun fjernet bensen som reagens eller løsningsmiddel rundt 1993/1994, imidlertid er det funnet laboratorierapporter med bruk av bensen til og med i 1994. NTNU har ikke hatt tilgang til rapporter fra 1995 til 2007.

I oppgaveheftene var det to eller tre ulike oppgaver for hver kursettermiddag som ble fordelt mellom kursdeltagerne. Dette ble gjort både for at en skulle unngå avskrift av labjournalene og for å få vist flere metoder for samme type syntese/reaksjon. Det har derfor vært vanskelig å være sikker på at man har identifisert alle syntesene for de årene det ikke har foreligget fullstendige oppgavehefter.

I kjelleretasjen på Rosenborg ble det ved Botanisk institutt utført elektronmikroskopisk arbeid. Det ble viet ekstra oppmerksomhet i forhold til sikkerhet ved bruk av fiksativer (osmiumtetroksid, kaliumpermanganat, formaldehyd, glutaraldehyd), arbeid med slike stoffer foregikk alltid i avtrekkskap. Også

kontrastfarging med blycitrat og uranylцитrat foregikk i avtrekkskap. Men det er kjent at disse avtrekkskapene i perioder var ute av drift og kunne være avslått om ettermiddagene. Plastmonomerene metyl metakrylat og N-butyl metakrylat i blanding ble brukt til innstøpning for elektronmikroskopi frem til 1971, senere anvendte man epoksy-forbindelser. Hovedsakelig var det Epon 812 (glycerol triglycidyleter) som ble benyttet, hvilket i nærvær av syreanhydrider som herdere og aminer som akseleratorer polymeriserte til innleiringsmaterialet. Metoden som ble benyttet var standardmetoden som ble brukt internasjonalt ved preparering av prøver til elektronmikroskopi. I kursundervisningen fikk studentene utlevert ferdige stamløsninger tillaget av veileder og ingeniør. Det ble aldri brukt bensen som løsningsmiddel ved Botanisk institutt.

Fysiske forhold på laboratoriet

Grunnfagskurset i organisk kjemi (K2/K20) ble utført i et undervisningslaboratorium i 2. etasje. Lokalet anslås til å ha vært ca 8x12 meter og ca 3,5 meter under taket. Det var to dører på den ene langveggen, mellom dørene var 4 avtrekkskap. Det var også et avtrekkskap på kortveggen mot nord. Ved siden av dette avtrekkskapet var en laboratoriebenk med 3 rotavaporer brukt til inndamping av løsningsmidler. Den andre langveggen hadde vinduer, og den siste kortveggen hadde tavle. Fra vinduslangveggen var det 3 laboratoriebenker som hadde tilgang på vann.

Fra 1992 ser en ut fra listene over kursdeltagere at det er ny nummerering på labbene, noe som antyder at det ble gjennomført ombygginger av laboratoriene i løpet av 1991.

Om kurset i organisk kjemi

Grunnfagskurset het K2 fra 1975 til 1980, i 1980 ble det gjort endringer i oppgavene, bl.a. ble antall synteser utvidet fra 5 til 8. Kurset ble da kalt K20. I 1996 gjennomgikk det på nytt så store endringer at det fikk ny betegnelse, K120. I 2007 har kurset betegnelsen K1020. Kurset ble og blir holdt i vårsemesteret.

I årene 1975-80 ble det gjennomført kurs 2 ettermiddager i uken, med maksimalt 32 studenter til sammen. Fra 1982 til 1990 ble det

gjennomført 3 ettermiddagskurs i uken, med fra 40 til 48 personer til sammen. Fra 1990 ble det økt til 4 kursettermiddager per uke og antall studenter var i denne perioden fra 69 til 72 per semester. I 1993, 1994 og 1995 ble det også gjennomført sommerkurs med fra 8 til 10 studenter. Det var 16-18 studenter til stede hver kursettermiddag (18 stykker fra 90-tallet). Det var plass til 24 personer på dette laboratoriet, men antall studenter ble holdt lavere bl.a. pga. tilgangen på avtrekkskap. I 1992 ble noen forsøk nedskalert til mikroskala. Dette gjaldt ikke alle forsøk og heller ikke alle forsøk som innbefattet bruk av bensen.

Studentene var i all hovedsak på laboratoriet hele kursettermiddagen. De hadde mulighet til å forlate rommet, men de måtte følge med på reaksjonene. En kursettermiddag varte fra kl. 12.15 til ca kl 19. De startet med gjennomgang av oppgaven; selve syntesen de dagene det var slike oppgaver, tok fra 2 til 5 timer.

Brukte kjemikalier etter forsøkene ble både samlet opp i egne beholdere og tømt i vasken. Ifølge opplysninger som er gitt av ulike tidligere studenter, skulle bensen tas vare på og ikke tømmes i vasken. Det ble nok likevel tømt en del i vasken, men det er ukjent i hvilken grad. NTNU har ikke opplysninger om når de begynte med mer systematisk oppsamling av brukte kjemikalier.

Det foreligger opplysninger fra én som var vitenskapelig assistent i 1984 at han stoppet arbeidet på laboratoriet en gang pga. utstrakt bruk av bensen på laboratoriebenkene, det vil si utenfor avtrekk. Han sendte ut studentene og luftet ut, før de fortsatte oppgaven. I hvor stor grad dette var et engangstilfelle, vites det ikke noe om.

Flere tidligere studenter har fortalt at det luktet tildels kraftig av kjemikalier på dette kurset. Noen beskriver ubehag og svimmelhet. Det er ikke mulig å dokumentere hvilke kjemikalier som har kunnet gi slike symptomer. Det var og er fortsatt mange organiske kjemikalier på dette kurset som lukter kraftig, uten at de har noen særlig negativ helseeffekt ut over luktproblematikk.

Bruk av bensen i K2/K20

Det var etter det man kan identifisere, maksimalt to kursettermiddager der bensen inngikk i syntesene per semester. Dette var synteser av type Friedel-Craft og/eller Diels-Alder. Det var to av tre Friedel-Craft-synteser hvor bensen ble brukt og en av tre Diels-Alder-synteser med bruk av bensen. Diels-Alder-syntesen med bensen (40 ml) er identifisert i 1981, i 1991 er bensen erstattet med toluen. Diels-Alder-syntesen ble gjennomført i mikroskala fra og med 1992 (med 0,4 ml bensen). Fra og med 1991 er det kun en dag på laboratoriet hvor bensen har blitt brukt i større volum enn 0,4 ml.

Bruk av bensen før 1980

Det er identifisert ett forsøk med bruk av bensen. Det kan være flere, men det er kun ett NTNU har fått bekreftet ut fra laboratorierapportene. Dette er en Friedel-Craft-syntese av acetofenon med bruk av 62 ml ren bensen. Denne ble dampet av i rotavapor. Man har grunn til å tro at det ikke var systematisk bruk av avtrekk i denne perioden. Det er ingen grunn til å tro at det skal ha vært flere enn maksimalt to ettermiddager med bensenbruk i denne tidsperioden.

Bruk av bensen fra 1981 til og med 1991

I denne perioden er det 2 forsøk der bensen inngår: I Diels-Alder brukte man 40 ml ren bensen, den andre reaksjonen er Friedel-Craft-syntesen som er identifisert i bruk tidligere, med 62 ml ren bensen. Som tidligere nevnt var bensen erstattet med toluen i 1991 i Diels-Alder-syntesen. Det vites ikke når dette byttet ble foretatt.

Bruk av bensen fra og med 1992 til og med 1994

Omtrent halvparten av oppgavene ble nedskalert til mikroskala. Diels-Alder ble også nedskalert, nå ble det gjennomført med 0,4 ml ren bensen. Mikroskala-forsøkene fungerte ikke etter hensikten, og ble etter 1994 oppskalert eller erstattet med andre synteser/forsøk. Diels-Alder forble mikroskala.

NTNU har identifisert bruk av ren bensen i to ulike Friedel-Craft-synteser både i 1993 og 1994. I 1993 har man identifisert en reaksjon med 31 ml og en med 10 ml. I 1994 har man

Tabell 11: Kreftfremkallende stoffer brukt i laboratoriekursene K2/K20 på Rosenborg i perioden 1975-1995

IARC-klassifisering	Kjemisk stoff	EU-klassifisering	Kjemisk stoff
Gruppe 1: Kreftfremkallende for mennesker	Bensen Kaliumdikromat	Kategori 1: Stoffer som er vist å være kreftfremkallende hos mennesker	Bensen
Gruppe 2A: Sannsynlig kreftfremkallende for mennesker	Benzyklorid Styrenoksid Blyacetat	Kategori 2: Stoffer som skal anses å ha kreftfremkallende virkning hos mennesker	Kaliumdikromat Styrenoksid
Gruppe 2B: Mulig kreftfremkallende for mennesker	Diklormetan Dioksan Etylbensen Kloroform Naftalen Styren	Kategori 3: Stoffer som gir grunnlag for bekymring på grunn av mulig kreftfremkallende virkning hos mennesker	Anilin Blyacetat Diklormetan Dioksan Kloroform Metyljodid Naftalen

bare klart å identifisere den reaksjonen der det ble brukt 10 ml. Imidlertid har man bare hatt tilgang til en laboratorierapport fra 1994. Det er flere Friedel-Craft-synteser, det er ikke brukt bensen i alle disse.

Identifikasjon av andre mulig kreftfremkallende stoffer brukt i K2/K20

Flere av kjemikaliene som er brukt i laboratoriekursene K2/K20 er klassifisert som kreftfremkallende, tabell 11.

Innkjøp av bensen

En av de laboratorieansatte som NTNU intervjuet har tatt vare på gamle innkjøpslister for alle kjemikalier som ble brukt til K2/K20-kurset, andre kurser og forskning ved Kjemisk institutt på Rosenborg. Innkjøp av alle kjemikalier til bruk i undervisnings- og forskningsarbeid ble foretatt av denne personen. Innkjøp av ren bensen var i gjennomsnitt 3,5 liter per år i årene 1981 til 1991, med maksimalt 10 liter i 1992, etterfulgt av 4 år uten innkjøp. Det var ikke bruk av bensen i 1994-1997, 5 liter per år ble brukt i 1998-1999. Man har ikke innkjøpslister for 1970-årene, men antar at forbruket av bensen har vært noenlunde tilsvarende som i 1980-årene. Bensen ble aldri benyttet som løsemiddel på grunnkurs i botanikk.

Beregnet mulig eksponeringsnivå av bensen

Ekspertgruppen finner det vanskelig å bedømme hva den reelle eksponeringskonsentrasjonen for bensen har vært. Det er usannsynlig at man har vært eksponert høyere enn 300 ppm som er grensen for åpenbar påvirkning av sentralnervesystemet ved kortvarig innånding av bensendamp (ATSDR, 2007). Luktgrensen for bensen er angitt til 1,5-4,7 ppm (ATSDR, 2007). Lukt av bensen har forekommet.

NTNU har beregnet et mulig nivå for eksponering for bensendamp som en kunne hatt dersom 60 ml ren bensen fordampet i et rom med et romvolum på 336 m³ og med en romtemperatur på 20 °C. Dette vil resultere i en maksimal konsentrasjon av bensendamp på 48 ppm (155 mg/m³). Det er ikke tatt med i beregningen at det var et kontinuerlig avtrekk fra rommet via generelt avtrekk og avtrekkskapene. Teoretisk kunne studentene ha blitt eksponert for dette nivået en eller to ettermiddager i løpet av hele laboratoriekurset, det vil si maksimalt i 10 timer dersom studentene hadde oppholdt seg i rommet hele tiden under syntesen.

Ekspertgruppen viser til at dersom endags benseneksposeringen for 48 ppm i løpet av 10 timer hadde vært jevnt fordelt over et arbeidsår

bestående av 40 arbeidsuker med 8 timers arbeidsdag 5 timer per uke, ville det tilsvare en maksimal bensenkonsentrasjon på 0,3 ppm ($48/(10/(40 \times 8 \times 5))$). Den reelle eksponeringskonsentrasjonen har sannsynligvis vært langt lavere fordi mesteparten av bensenen ble oppbrukt i de syntetiske reaksjonene og arbeidet foregikk i avtrekkskap.

Det skal bemerkes at opp til midten av 1980-årene var bensen en vanlig forurensning i mange løsningsmidler, inklusive toluen og heksan (Kopstein, 2006). Imidlertid ble disse og andre løsningsmidler som kan ha inneholdt bensen, i begrenset grad brukt i K2/K20 kurset og det virker lite trolig at fordamping av slike forbindelser kan signifikant ha økt inhalasjonseksponeringen for bensen. Eksponering for bensen via huden kan ha forekommet dersom bensen eller bensenholdige løsemidler ble brukt, siden bensen tas lett opp ved hudpåførsel (Franz, 1984).

Avdamping kan ha kommet fra sølte kjemikalier på tørkepapir, dersom dette ble kastet i avfallsbøtten og ikke lagt i avtrekk til tørking. Det kan også ha vært noe avdamping fra avløp, dersom bensen hadde blitt tømt i vasken i stedet for å ha blitt samlet opp. Dette er vanskelig å vurdere eksponeringsmessig, siden dette ville ha skjedd på slutten av kursettermiddagen.

6.4.2. Ioniserende og ikke-ioniserende stråling

Det foreligger som tidligere nevnt ikke epidemiologiske data som tyder på at stråling er noen arbeidsmiljørisiko av særlig betydning i undervisnings- og forskningslaboratorier. Mest sannsynlig skyldes dette at stråling, særlig ioniserende stråling, har vært under meget streng regulering siden mellomkrigstiden. Strålingen har derved ikke nådd nivåer hvor det har vært mulig å påvise noen overrisiko ved slikt arbeid. Men dette må ikke tas til inntekt for at strålingsrisiko ikke kan tenkes å kunne forekomme, og det er fortsatt et behov for kontroll.

Ekspertgruppen har ikke fått tilgang til dosemålingsdata for aktuelt laboratoriepersonell ved Rosenborglaboratoriene. Imidlertid antas bruken av radionuklider ut fra beskrivelse av hvilke typer man har anvendt og

i hvilken sammenheng de har vært benyttet, å ha vært meget beskjeden.

For ikke-ioniserende stråling i arbeidsmiljøet på Rosenborg antas eksponeringen også å ha vært meget begrenset. Det har ikke vært arbeidet med UV-kilder i forbindelse med planter, siden UV-lys er skadelig for planter. I kjelleren på Rosenborg var det et mørkt rom for arbeid med planter hvor det ble anvendt grønt 'sikkerhetslys'. Til dette ble brukt en vanlig lampe som ga ordinært hvitt lys, men med et grønt filter slik at lyset som kom gjennom filteret hadde en bølgelengde på ca. 550 nm. Planter er ikke følsomt overfor slikt lys, samtidig kunne man se plantene i dette lyset.

På kurs ved Botanisk institutt ble det benyttet en UV-håndlampe som var plassert i et spesialrom i kjelleren. Denne lampen ble benyttet for å demonstrere fluorescerende makromolekyler etter papir- og tynnsjikt-kromatografi. Studentene som skulle se på kromatogrammer var pålagt å bruke beskyttelsesbriller og dette skjedde under oppsyn av veileder på kurset.

I de sterilskapene som den gangen var plassert i første etasje, var det fra leverandøren rutinemessig installert en UV-lampe. Om natten da skapene ikke var i bruk, var UV-lampen slått på og rommet merket med advarsel om at 'UV-lampen står på'.

Et uhell skjedde på midten av 1960-tallet der to medarbeidere skulle polymerisere plastmonomerer under en vanlig UV-lampe i et sikkerhetsskap. En av medarbeiderne brukte briller, mens den andre ved uhell åpnet skapet uten å ha på brillene, med det resultat at vedkommende fikk en forbigående snøblindhet (keratitt). Denne skaden skal ha vart 1-2 døgn uten at det kom til langtidsvirkninger.

Fra vitenskapelig litteratur angis det at yrkeseksponering for UV hovedsakelig er et problem for utendørsarbeidere (Ramirez et al., 2004).

Ekspertgruppen vurderer samlet sett at eksponeringen for ioniserende og ikke-ioniserende stråling ved Rosenborglaboratoriene har vært meget begrenset.

6.4.3. *Bygningsmaterialer*

PCB-blandinger ble brukt en del i bygningsindustrien på 1960- og 1970-tallet, blant annet som fugematerialer og avrettingsmaterialer, i tillegg ble forskjellige PCB-typer mye brukt i elektriske transformatorer. Yrkesmessig eksponering for PCB har vært assosiert med kreftutvikling i lever, galleganger, tarm og hud (melanom) (ATSDR, 2000). Resultater fra en studie av tre kohorter antyder at konsentrasjoner av visse PCB-kongenere i blod er assosiert med økt risiko for non-Hodgkin lymfom (Engel et al., 2007). SINTEF utførte på oppdrag fra NTNU analysering for PCB-innhold i prøver av murpuss, vinduspakning og inneluft i 2000. Prøvene ble mottatt 25. januar 2000. Det ble ikke påvist spor av PCB i prøvene (SINTEF, 2000).

6.5. *Samtale med personer rammet av kreft/deres pårørende*

NTNU inviterte 9 personer rammet av hematologisk kreft eller deres pårørende, med tidligere tilknytning til Rosenborglaboratoriene og som hadde søkt KD om erstatning, for samtale med Ekspertgruppen. Denne invitasjonen fant sted etter at NTNU var blitt fritatt av KD fra taushetsplikten i henhold til forvaltningsloven. Åtte av disse representerte den opprinnelige clusteren, det niende tilfellet var meldt NTNU etter fremleggelse av STAMI-rapporten den 14. februar 2007. Syv av de 9 møtte, 1 av slo et slikt møte og 1 svarte ikke på invitasjonen. De personene som deltok på møtet avga skriftlig erklæring om fritak fra taushetsplikt og om samtykke til eventuelt innsyn i pasientjournal.

De inviterte berørte hadde mottatt et skjema med samtalepunkter som grunnlag for møtet med Ekspertgruppen (se vedlegg 8). Disse punktene ble gjennomgått i løpet av en times samtale for hver av de berørte som møtte. De utfylte skjemaene ble gjort tilgjengelige for Ekspertgruppen. Samtalene og tilhørende skjemaer ga mange meget nyttige opplysninger om de berørtes sykdomsforløp, deres tilknytning til Rosenborglaboratoriene, arbeidsmiljøforholdene på Rosenborg samt annen informasjon av verdi for vurdering av sakskomplekset. Opplysningene fra de berørte

bekreftet i mange henseende informasjonen om arbeidsmiljøforhold som Ekspertgruppen var blitt gjort kjent med gjennom saksdokumenter og intervjuer med ansatte. Imidlertid resulterte flere av opplysningene fra de berørte om eksponeringsforhold (kjemikalier, stråling) i nærmere undersøkelser og avklaringer, inklusive innhenting av rapport om PCB-analysering (se punkt 4.3.3).

Fire av de 7 intervjuede personene som alle tilhørte clusteren på 8 med hematologisk kreft, har vært ansatt på Rosenborg etter endt studietid, 2 av dem hadde gjennomgått doktorgradsstudium, 1 av disse igjen var bygget på feltarbeid utenfor institusjonen. To av de intervjuede hadde ikke hatt noen tilknytning til Rosenborg etter avlagt eksamen, mens 1 hadde jobbet i kortere tid på Botanisk institutt i forbindelse med avtjening av sivilarbeider-tjeneste på Vitenskapsmuseet og hadde senere avlagt doktorgrad på sistnevnte institusjon. Det vises for øvrig til tabell 8.

6.6. *Undersøkelser for tidlig diagnose av leukemier*

Det er blitt reist spørsmål om man kan gjøre meningsfull screening av en risikogruppe for tidlig å kunne diagnostisere og behandle leukemier. Tre muligheter er blitt vurdert.

Cytogenetisk testing krever benmargsbiospi, og er allerede av denne grunn ikke gjennomførbar. Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) skulle prinsipielt gi en mulighet for å identifisere fusjonsgenet ved kronisk myelogen leukemi (KML) i perifert blod. Imidlertid ville forventelig metodikken gi et stort antall falske positive resultater. Ved akutt myelogen leukemi (AML) eller akutt lymfatisk leukemi (ALL) begrenses muligheten i tillegg av det faktum det finnes ikke mindre enn ca. 200 fusjonsgener, og at disse til sammen svarer bare for ca. 20 % av tilfellene, resten har andre eller ingen avvikelser. Hva gjelder fluorescens *in situ* hybridisering (FISH) på celler fra perifert blod gjelder den samme invendinger som for AML/ALL. For KML finnes bedre muligheter. Imidlertid skulle man på grunn av metodologiske problemer få falske positive resultater.

Pasienter som behandles for KML og som har høy risiko for å bli syke på nytt, følges opp med FISH, men bare i begrenset tid. Deretter følges de bare opp klinisk og gjennom antallet leukocytter i perifert blod.

Slik enkel oppfølging er betydelig billigere enn FISH, men til og med denne er ytterst tvilsom. Fordelen for pasienten av en noe tidligere diagnose ved AML er nemlig meget liten. Ved KML kan kanskje tidlig diagnose og behandling innebære en viss – om enn begrenset – fordel. Imidlertid må dette etisk veies opp mot den uro som skulle forårsakes blant det meget store flertall selv i en høyrisikogruppe, som aldri kommer til å utvikle sykdommen. De falskt positive individene skulle gjennom ytterligere utredning, oppleve en ennå større uro.

Ekspertgruppens samlede vurdering er derfor at screeningundersøkelser ikke vil være meningsfulle og kan ikke forsvares.

6.7. Vurdering av sakens helsemessige omfang

Det er ikke holdepunkter for en forhøyet total kreftrisiko samlet sett blant studenter, doktorgradskandidater og ansatte dersom man legger til grunn analysene for den undersøkte perioden. Dette er helt i overensstemmelse med den samlede epidemiologiske litteraturen om total kreftrisiko hos laboratoriearbeidere.

Når det gjelder hematologisk kreft ved Rosenborglaboratoriene er det totalt sett ikke en forhøyet risiko, men analysene viser at det er flere tilfeller av hematologisk kreft enn forventet blant personer med mangeårig tilknytning til laboratoriene og som har gjennomgått grunnkurs i organisk kjemi.

Dette baserer seg imidlertid på et lite antall (4 blant 156 personer) tilfeller og på den spesielle bakgrunn at den epidemiologiske undersøkelsen tar utgangspunkt i et cluster som bidrar med ikke mindre enn 3 av disse 4 tilfellene. Selv om risikoestimatet hos denne undergruppen av ansatte er statistisk signifikant, kan det under slike forhold allikevel ikke fra dette avledes at sammenhengen er reell. Uten ytterligere informasjon om de 4 tilfellene kan det med like stor rett hevdes å være forårsaket av et tilfeldig cluster som hverken har bakgrunn i

arbeidsmiljø eller livsstil, siden årsaken til de aller fleste tilfeller av hematologisk kreft er ukjent. Den forhøyete risikoen fremkommer fra en *post hoc*-analyse av en undergruppe, noe som er en naturlig bearbeiding av data, men som bør mane til forsiktighet når man konkluderer. Dessuten er det nettopp i en slik gruppe som har oppholdt seg lenge i laboratoriene, at sykdomstilfeller har størst sjanse for å bli lagt merke til. Dersom man skulle skulle se bort fra disse 3 indekstilfellene, gjenstår selvfølgelig ingen forhøyet risiko selv i denne gruppen. Derfor finnes det i virkeligheten ingen mulighet til med sikkerhet å avgjøre om clusteret er tilfeldig, særskilt når man mangler tydelige potensielt utløsende faktorer og sammenfallende, karakteristiske kliniske funn.

Det hadde imidlertid vært av potensielt stor betydning for Ekspertgruppens arbeid om den hadde fått tilgang til basale kliniske og laboratiemessige opplysninger vedrørende de 4 tilfellene av hematologisk kreft i risikogruppen, samt adgang til tilsvarende opplysninger for de øvrige 5 tilfeller i clusteret. Ekspertgruppen fikk ikke tilgang på disse morfologiske opplysninger med henvisning til personvernregelverket.

Med hensyn til hematologisk kreft ses det totalt ikke noen økt risiko, men analysene indikerer at det kan foreligge en opphopning av hematologisk kreft blant individer med mange års tilknytning til Rosenborglaboratoriene og som har gjennomgått grunnkurset i organisk kjemi. Dette er imidlertid bare basert på et lite antall (4) tilfeller og at utgangspunktet for undersøkelsen er et cluster der 3 av disse 4 tilfellene kommer fra det opprinnelige clusteret. En økt risiko for hematologisk kreft er nesten et gjennomgående funn i andre studier av laboratoriearbeidere.

Et bemerkelsesverdig forhold er at samtlige av disse 4 tilfellene er menn, mens hele 40 prosent av gruppen på 156 personer er kvinner. En slik fordeling kan åpenbart meget vel bero på tilfeldigheter, men styrker i alle fall ikke et sammenfallende årsaksforhold som skulle forventes å slå ut uten kjønnskilte. Til tross for flere henvendelser om en enkel stratifisering av risikoanalysen etter kjønn, har det ikke

lykkes for Ekspertgruppen å disse opplysningene fra STAMI og Kreftregisteret.

I hele den undersøkte gruppen av studenter, doktorgradskandidater og ansatte er det funnet en statistisk signifikant økt forekomst av ondartet føflekkreft og annen hudkreft. Dette er også i overensstemmelse med flere andre epidemiologiske studier av laboratoriearbeidere. De foreliggende UV-kilder i Rosenborglaboratoriene er en usannsynlig forklaring til disse krefttilfellene.

Det er viktig å være oppmerksom på at sammenligningsgrunnlaget i en epidemiologisk undersøkelse som den foreliggende, bygger på kreftforekomsten i hele den norske befolkning. Det vil med andre ord si at det observerte antall krefttilfeller som er funnet i Rosenborgkohorten ved kobling til Kreftregisteret, sammenlignes med et forventet antall som beregnes ut fra befolkningens krefttrater, justert for kjønn, alder og kalenderperiode. De forventete tallene er ikke nødvendigvis gyldige eller 'riktige' å bruke som et sammenligningsgrunnlag dersom befolkningens livsstilsvaner innebærer kreftfremkallende påvirkninger som i gjennomsnitt er annerledes enn livsstilsvanene i Rosenborgkohorten. Dette gjelder for eksempel dersom røykevanene er forskjellige eller hvis friluftsvaner og soling ikke stemmer overens. En slik 'confounding' foreligger med stor sannsynlighet i forhold til den økte forekomsten av føflekkreft og ikke-melanom hudkreft i Rosenborgkohorten. Confounding kan heller ikke utelukkes som forklaring for risikøkningen for hematologisk kreft blant den lille gruppen av ansatte i Rosenborgkohorten, selv om Ekspertgruppen ikke har konkrete forslag til faktorer som skulle kunne være aktuelle.

Selv om det norske kreftregisteret er internasjonalt kjent for sin høye datakvalitet kan det ikke helt utelukkes at velbehandlete krefttilfeller av og til ikke når frem til registrering. Dersom det er tilfellet kan det potensielt være snakk om flere enn 25 tilfeller av hematologisk kreft, det vil si flere enn dem som inngår i den epidemiologiske analysen. Det har imidlertid neppe vesentlig innflytelse på muligheten for å tolke data, fordi det er rimelig å anta at en eventuell underregistrering

i Kreftregisteret ikke er avhengig av tilknytning til Rosenborg eller særlige yrker. Det er grunn til å tro at en underregistrering i samme grad rammer Rosenborgkohorten og den alminnelige norske befolkning, det vil si i samme grad kommer til uttrykk i det observerte antall krefttilfeller i undersøkelsen som det forventete.

Som det også er redegjort for på side 14 er gruppen av non-Hodgkin lymfomer og gruppen av leukemier i dag sammensatt av et større antall subtyper av disse lidelser, slik at de nå utgjør to forholdsvis omfattende klassifikasjonssystemer. Disse klassifikasjonssystemer har vært i konstant endring siden 1960, da oppfølgingen for kreft i Rosenborgkohorten startet. Ut fra de historiske opplysninger i Kreftregisteret er det derfor ikke mulig å danne kategorier for subtyper av non-Hodgkin lymfom og leukemi som er sammenlignbare over den lange oppfølgings-tiden på 45 år. Dessuten indikerer det samlede antall tilfeller av hematologisk kreft i Rosenborgkohorten, som er 25, at det ikke kan gjennomføres meningsfulle analyser som går videre enn til en underoppdeling av hematologisk kreft på de fire klassiske grupper, nemlig leukemi, Hodgkins sykdom, non-Hodgkin lymfom og myelomatose.

I sakens dokumenter vedrørende arbeidsmedisinske vurderinger finnes det svært begrensete spesifikke opplysninger om arbeidsmiljøforholdene på Rosenborg. Ekspertgruppen har gjennom innhenting av undervisningsmateriale, intervjuer med sentrale personer i undervisningen på Rosenborg, rapporter om kjemikaliebruk og fra en nylig foretatt gjennomgang av arbeidsmiljøforholdene, fått holdepunkter for at det har foreligget eksponering for et dusin kreftfremkallende stoffer. Det har imidlertid ikke vært mulig å angi eksponeringen noe mer presist i forhold til nivåer og varighet.

Det har heller ikke vært mulig for Ekspertgruppen å knytte den forhøyete risikoen for hematologisk kreft hos ansatte på Rosenborg til en spesifikk eksponeringsfaktor. Dette har også vært situasjonen i en rekke andre epidemiologiske undersøkelser av kreftisiko knyttet til laboratoriearbeid.

Med tanke på forekomsten av den forhøyete risiko for hematologisk kreft, er bensen en aktuell kandidat. Det er sikre holdepunkter for at benseneksponering er en årsaksfaktor til akutt myelogen leukemi (ATSDR, 2007). Det er også visse holdepunkter for sammenheng mellom benseneksponering og non-Hodgkin lymfom. US National Cancer Institute og Chinese Academy of Preventive Medicine har utført en omfattende epidemiologisk studie av benseneksponerte arbeidere som var ansatt fra 1972 til 1987 (Hayes et al., 1997). Data tydet på at risikoen for hematologisk kreft økte lineært med eksponeringen. Ekspertgruppen har derfor gjort grove beregninger av mulige eksponeringsscenarier. En student ved Rosenborglaboratoriene vil i verste tilfelle kunne ha vært eksponert tilsvarende maksimalt 0,3 ppm·år bensen (se ovenfor). Sannsynligvis har eksponeringen vært langt lavere. Til sammenligning kan nevnes at de beste risikoestimatene fra publiserte epidemiologiske studier tyder på at 45 ppm·år bensen gir en livstidsrisiko på ca 0,3-20 tilfeller av leukemi/hematologisk kreft per 1000 individer (Paxton et al., 1994; Wong et al., 1987). Det finnes ikke dose-responsdata for lymfom-induksjon, men om det er en reell sammenheng er trolig risikoen lavere enn for induksjon av akutt leukemi. Det er åpenbart at benseneksponering når den bare har forekommet i løpet av K2/20-undervisningen, kun har vært en minimal risikofaktor for hematologisk kreft ved Rosenborglaboratoriene. For personer med lengre varende tilknytning til Rosenborglaboratoriene kan benseneksponering muligvis ha vært av en viss betydning.

Ut fra foreliggende beskrivelser av bruk av fikseringsmidler og innleiringsmidler til elektronmikroskopi (bruksmengder, brukstid, sikkerhetsforhold) sammenholdt med stoffenes iboende egenskaper kan disse ikke tilskrives noen betydning for den forhøyete risiko for hematologisk kreft.

Siden det mangler kvantitativ informasjon om eksponeringsgrad er det ikke mulig å uttale seg sikkert om det kan ha foreligget interaksjoner mellom flere stoffer førende til eventuelt forsterkende virkninger. Ut fra kunnskap om virkningsmekanismer er det imidlertid ikke

mange holdepunkter for at slike forsterkede virkninger kan ha spilt noen rolle.

Det er svært liten grunn til å anta at stråling i arbeidsmiljøet har vært noen medvirkende årsaksfaktor til overhyppigheten av hematologisk kreft og hudkreft ved Rosenborglaboratoriene.

7. VURDERING AV DET FYSISKE ARBEIDSMILJØET VED ANDRE UNIVERSITETER OG HØGSKOLER

7.1. Innsamling og analyse av materiale om laboratorievirksomhet fra høyere læresteder

For å belyse mandatpunkt b) sendte Kunnskapsdepartementet i første omgang et brev 19. januar 2007 til alle landets 38 universiteter og høyskoler med anmodning om en kortfattet historisk oversikt over den enkelte institusjons laboratorievirksomhet. Så langt det var mulig ble lærestedene bedt om å beskrive hva slags materiale som eventuelt hadde vært håndtert ved de enkelte laboratoriene og om laboratorienes beskaffenhet med hensyn til arbeidsforhold. Også vesentlige endringer med hensyn til bygningsmessige forhold skulle tas med. Oversikten skulle inkludere laboratorievirksomhet fra 1970 fremover, eller fra det tidspunktet institusjonen var opprettet dersom dette var skjedd senere. Tilbakemelding skulle også gis fra institusjoner som eventuelt ikke hadde hatt relevant laboratorievirksomhet. Alle 38 læresteder meldte tilbake innen fristen (se vedlegg 7).

Materialet som ble innsendt fra de 38 høyere lærestedene i landet (vedlegg 7) dokumenterte at ved 11 læresteder har det sannsynligvis ikke vært noen eksponering for kreftfremkallende stoffer eller radioaktive isotoper. For 4 institusjoner er det usikkert om slike stoffer har vært benyttet. Svarene fra de øvrige 23 institusjonene ble gradert i 4 kategorier ut fra en vurdering av bruken av kjemikalier og

radioaktive isotoper i undervisningssammenheng (tabell 12). I 8 institusjoner har det vært mulig eksponering for kreftfremkallende stoffer og radioaktive isotoper. Ved Høgskolen i Bergen, Høgskolen i Oslo, Høgskolen i Sør-Trøndelag, Høgskolen i Telemark, Høgskolen i Tromsø, Høgskolen i Østfold, Høgskolen i Ålesund, Norges idrettshøgskole og Universitetet i Stavanger (9 institusjoner) har det vært noe eksponering for slike stoffer. Ved Norges veterinærhøgskole, Universitetet for miljø og biovitenskap (den tidligere Norges landbrukshøgskole) og Universitetet i Tromsø (3 institusjoner) har man benyttet en god del kreftfremkallende stoffer og radioaktive isotoper i undervisningssammenheng. Det er imidlertid åpenbart at det er i undervisningen i organisk kjemi ved de tre universitetene i Bergen (UiB), Oslo (UiO) og Trondheim (NTNU) man har benyttet slike forbindelser mest og over lengst tid. Disse institusjonene har også hatt den største studentmassen som har vært eksponert, selv om ikke angivelsen av antall studenter som har gjennomgått de forskjellige kursene er helt presis.

Ved Det matematisk-naturvitenskapelige fakultetet, UiO har man i tillegg til bruk av åpne radioaktive kilder (isotoper) med lav aktivitet, hatt et laboratorium for bruk av radioaktive kilder (isotoper) med noe høyere aktivitet (B-lab) og syklotron for produksjon av radioaktive isotoper. Egne strenge regler har gjeldt for B-lab og syklotronen.

Tabell 12: Laboratorievirksomhet ved universiteter og høyskoler

Institusjon	Eksponering*	Merknad
Arkitektur- og designhøgskole	-	
Høgskolen i Agder	±	
Høgskolen i Akershus	±	
Høgskolen i Bergen	+	Noe eksponering bensen (6 t), syntese nitrobenzen
Høgskolen i Bodø	±	
Høgskolen i Buskerud	-	
Høgskolen i Finmark	±	
Høgskolen i Gjøvik	±	
Høgskolen i Harstad	-	
Høgskolen i Hedmark	±	
Høgskolen i Lillehammer	-	
Høgskolen i Molde	-	
Høgskolen i Narvik	?	
Høgskolen i Nesna	?	
Høgskolen i Nord-Trøndelag	±	
Høgskolen i Oslo	+	
Høgskolen i Sogn og Fjordane	±	
Høgskolen Stord/Haugesund	-	
Høgskolen i Sør-Trøndelag	+	Noe eksponering bensen (4 t)
Høgskolen i Telemark	+	
Høgskolen i Tromsø	+	
Høgskolen i Vestfold	-	
Høgskolen i Volda	-	
Høgskolen i Østfold	+	
Høgskolen i Ålesund	+	Flere kreftfremkallende stoffer
Kunsthøgskolen i Bergen	?	
Kunsthøgskolen i Oslo	?	
Norges handelshøgskole	-	
Norges idrettshøgskole	+	Bensen brukt til rengjøring
Norges musikkhøgskole	-	
Norges veterinærhøgskole	++	Både kreftfremkallende kjemikalier og isotoper
NTNU	+++	Vurderes spesielt
Samisk høgskole	-	
Universitetet for miljø og biovitenskap	++	Både kreftfremkallende kjemikalier og isotoper
Universitetet i Bergen	+++	Vurderes spesielt
Universitetet i Oslo	+++	Vurderes spesielt
Universitetet i Stavanger	+	
Universitetet i Tromsø	++	Både kreftfremkallende kjemikalier og isotoper

* Følgende kategorisering når det gjelder relativ eksponeringsgrad for kreftfremkallende stoffer eller radioaktive isotoper er benyttet:

- : sannsynligvis ingen
- ? : usikkert
- ± : mulig
- + : noe
- ++ : en god del
- +++ : mye

Opplysninger om arbeidsforholdene i de forskjellige undervisningslokalene er av varierende detaljeringsgrad. Selv om det på mange institusjoner fantes avtrekk, så dekket de gjerne ikke kapasitetsbehovet, særlig på de større utdanningsstedene. Praksisen på 1970-tallet var ofte slik at det ble brukt avtrekk i den grad de fantes, ellers jobbet man på benken.

Mange ganger kunne avtrekkene være avslått kveld/natt og over helger. Gjennomgående bedret forholdene seg når det gjelder avtrekk på mange institusjoner utover 1980-årene etter hvert som fokusering på kjemikaliesikkerhet ble forsterket og regelverket ble skjerpet.

7.2. Innsamling og analyse av materiale om organisk kjemisk virksomhet ved UiB, UiO og NTNU

Etter å ha gått igjennom oversiktene over laboratorievirksomhet, ba Ekspertgruppen Kunnskapsdepartementet om å innhente ytterligere informasjon om virksomhetene i forbindelse med undervisning i organisk kjemi ved Universitetet i Bergen, Universitetet i Oslo og NTNU i tidsperioden 1960-1990. Brevet fra Departementet av 30. mars 2007 ba om følgende informasjon:

- hvor mange studenter gjennomførte undervisning i organisk kjemi på de ulike nivåer i tidsperioden
- kopier av undervisningsprotokoller eller annen dokumentasjon som viser hvilke kjemiske forsøk som ble gjennomført med stoffer som en med dagens medisinske kjennskap vet vil kunne innebære risiko for utvikling av kreftsykdom over tid ved eksponering
- navn på personer ved utdanningsinstitusjonen som kan informere Ekspertgruppen om undervisningen i organisk kjemi i den tidsperioden.

Fra Universitetet i Bergen ble det meldt tilbake at det ikke lenger foreligger nedtegnelser av detaljer fra kurs i organisk syntese for den aktuelle perioden. Det gis en kortfattet beskrivelse av kursenes hovedinnhold ut fra hukommelse, samt at det presenteres

Tabell 13: Antall eksamensmeldinger til organisk-kjemiske emner ved Universitetet i Bergen i perioden 1950-1990

Emnekode	Antall eksamensmeldinger*
K103	1741
K231	121
K232	35
K234	11
K236	25
K238	45
K332	5
K335	4
KJ02	1441
KJ2	743
KJORH	127
Totalt	4298

*Reelt antall studenter ca 75 %

Ved Universitetet i Oslo er det et stort antall studenter som har gjennomgått forskjellige kurs innen organisk kjemi i forbindelse med

omfattende lister over løsemidler, andre organiske kjemikalier og uorganiske kjemikalier. Dette er kjemikalier som man med stor sikkerhet mener har vært i bruk ved kurset, enten som utgangsstoff, som reagens eller som løsemiddel, eller som fremkom som produkt i syntesen. Noen løsemidler har vært brukt i relativt store volum (acetone, kloroform, bensen, petroletere, etanol, dietyleter og etylacetat). For andre løsemidler og andre kjemikalier kan hyppigheten ikke lenger antydes, ei heller hvor lenge hver student kan ha vært eksponert for dem. Det var heller ikke mulig å antyde hvor mange studenter som arbeidet med et gitt kjemikalium eller når det skjedde, men løsemidler ble stort sett brukt av alle. Antall av meldte eksamener med organisk kjemi i emnenavnet ved UiB har totalt vært 4298 i perioden 1950-1990 (tabell 13). Justert for eksamensgjentakelser og avmeldinger regner man at det reelle tallet nok har vært nærmere 75 %, det vil si at kursene har hatt i overkant av 3200 deltagere. Det er ingen opplysninger om hvor mange enkeltstudenter dette tallet kan representere eller hvor mange som tok hovedfag i organisk kjemi. I intervju nevnes det at 50-60 studenter per år deltok i grunnkurset i kjemi på 1960-90 tallet, nå er det ett semester i året med organisk kjemi med 100-120 studenter. Årlig kjemiundervisning for medisinerere ble gitt til 40 studenter fra 1966, 80 studenter fra 1967, 120 studenter fra 1972 og 110 studenter for perioden 1983-1990.

utdannelsen av realister, farmasøyter, leger, ernæringsfysiologer og tannleger (tabell 14). Ved Det matematisk-naturvitenskapelige

fakultet er det registrert 97 hovedfagstudenter med kjemisk-organisk emnekode i perioden 1971-1985. Tilsvarende registrering for perioden 1981-1990 var 65 hovedfagstudenter. Av 71 registrerte hovedfagsstudenter i perioden 1979-1990 har 24 avlagt eksamen etter 1990. Perioden 1960-1970 har ikke UiO klart å dekke. Kjemi, og derved organisk kjemi, har

ikke vært et stort emne i undervisningen av medisinerere. Opptakstallene for medisinerstudenter var 100-150 for 1960-1978, 165 per år for 1978-1982 og 150 per år for 1983-1990. Det nye kjemibygget på Blindern som kom i 1968 bidro i betydelig grad til bedre arbeidsmiljø på laboratoriene med gode avtrekkskap.

Tabell 14: Kurs i organisk kjemi ved Universitetet i Oslo 1960-1990

Studieprogram	Emnekode	Emnenavn	Antall studenter	År hvor emnet er gitt
Realfag	K2	Organisk kjemi I	1322	1960-1972
Kjemi	K20	Laboratoriekurs i organisk kjemi	45	1960-ca 1965
Kjemi	K22B	Laboratoriekurs i organisk kjemi I	268	Ikke oppgitt
Kjemi	K40	Laboratoriekurs i organisk kjemi, hovedfag org. Kjemi	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
Realfag	KX	Ekstralaboratoriekurs i organisk kjemi	97	Ikke oppgitt
Realfag	K103	Organisk kjemi I	1904	1973-1978
Realfag	K107	Organisk kjemi II	415	1969-1980
Kjemi	K200	Hovedfagkurs i kjemi med organisk profil	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
Realfag	K120	Organisk kjemi/biokjemi for biologer	270	1979-1990
Realfag	K235	Syntetisk organisk kjemi	1	Ikke oppgitt
Realfag	KJ120	Organisk kjemi I	1879	1979-1990
Realfag	KJ222	Organisk kjemi II (organiske reaksjoner)	394	1979-1990
Realfag	KJ223	Organisk kjemi III	65	Ikke oppgitt (ikke lab.undervisning)
Kjemi	KJ327	Syntetisk organisk kjemi III	15	Ikke oppgitt (ikke lab.undervisning)
Farmasøytisk institutt	GFOK1	Generell og farmasøytisk organisk kjemi I	320	1970-1978
Farmasøytisk institutt	GFOK2	Generell og farmasøytisk organisk kjemi II	275	1971-1978
Farmasøytisk institutt	OKJ	Organisk kjemi	270	1960-1968
Farmasøytisk institutt	PK01	Generell og farmasøytisk organisk kjemi	107	1979-1981
Farmasøytisk institutt	PK02	Generell og farmasøytisk organisk kjemi II	109	1979-1981
Farmasøytisk institutt	PKO120	Generell og farmasøytisk organisk kjemi	335	1982-1990
Farmasøytisk institutt	PKO120B	Generell og farmasøytisk organisk kjemi del I	53	1990
Farmasøytisk institutt	PKO220	Generell og farmasøytisk organisk kjemi del II	358	1982-1990
Medisin	KJ-M	Kjemi for medisinerere	2173	1959-1996
Medisin	KJBIOM	Kjemi med biokjemi for medisinerere	2353	1964-1988
Ernæring	KJEMNH	Kjemi, Nordisk husholdshøgskole	218	1966-1981
Ernæring	E111	Organisk kjemi	82	1989-1996
Odontologi	ODKJEM	Kjemi for odontologer	310	1959-1967
Odontologi	KJEMOD	Kjemi for odontologer	1518	1967-1996

Historisk ble NTNU dannet i 1996 (og forløperen Universitetet i Trondheim fra 1968) ved en integrering av Den allmenvitenskapelige høgskolen (AVH), Norges tekniske høgskole (NTH), Vitenskapsmuseet og Det medisinske fakultet. AVH, tidligere Norges Lærerhøgskole i Trondheim (NLHT) holdt til på Lade gård frem til 1960, deretter flyttet NLHT inn i nye lokaler på Rosenborg og laboratorier ble tatt i bruk til både forskning og undervisning. Kjemi-bygningene på Gløshaugen ble bygget i perioden 1953-1967 for undervisningen i kjemi

for sivilingeniørstudenter på NTH. Deler av virksomheten i organisk kjemi og biokjemi/mikrobiologi ble utført i bygningen 'Gamle kjemi'. Laboratorievirksomheten ble i hovedsak videreført i kjemiblokk 3. NTNU har kartlagt undervisningen for kjemistudiet i sivilingeniørutdanningen studieårene 1971/72 for å illustrere hvilke laboratoriekurs som inngikk i undervisningen under den daværende tidsperiode (tabell 15). Det angis at undervisningsvirksomheten i 1960-årene i hovedsak var som 1971/72.

Tabell 15: Undervisning på kjemilinjen ved sivilingeniørutdanningen på NTH/NTNU studieåret 1971/72

Semester	Kursnavn	Antall studenter	Varighet	Eksponeringsforhold
1	Laboratorium i generell og uorganisk kjemi	120/år	13 t/uke	Trolig lav eksponering for kreftfremkallende kjemikalier, ingen for radioaktive kilder
2	Laboratorium i generell og uorganisk kjemi	120/år	12 t/uke	Trolig lav eksponering for kreftfremkallende kjemikalier, ingen for radioaktive kilder
3	Laboratorium i organisk kjemi	120/år	14 t/uke	Arbeid med en rekke organiske forbindelser, trolig noen kreftfremkallende, ingen radioaktive
5	Laboratorium i fysikalsk kjemi og instrumentell analyse	120/år	14 t/uke	Ingen eksponering for kreftfremkallende eller radioaktive stoffer
6	Laboratorium i videregående organisk kjemi	10-20/år	22 t/uke	Arbeid med en rekke organiske forbindelser, trolig noen kreftfremkallende, ingen radioaktive
6	Laboratorium i kjemiteknikk/-prosesskjemi	120/år	10 t/uke	Ingen eksponering for kreftfremkallende eller radioaktive stoffer
7	Laboratorium i biokjemi, grunnkurs	10-20/år	25 t/uke	Arbeid med en rekke organiske forbindelser, trolig noen kreftfremkallende, begrenset radioaktive kilder
7	Laboratorium i uorganisk kjemi	5-15/år	5 t/uke	Minimal eksponering for farlige stoffer
7	Laboratorium i organisk kjemi – studieretning Organisk kjemi	5-20/år	14-22 t/uke	Arbeid med organiske løsningsmidler, inkludert noen som kan være kreftfremkallende
7	Laboratorium i teknisk elektrokjemi - studieretning Teknisk elektrokjemi	5-15/år	15 t/uke	Trolig lav eksponering for farlige forbindelser
7	Laboratorium i kjemiteknikk – studieretning Kjemiteknikk	30-35/år	Ikke angitt	Trolig lav eksponering for farlige forbindelser
7	Laboratorium i industriell kjemi - studieretning Industriell kjemi	25-30/år	10 t/uke	Noen oppgaver medførte trolig arbeid med bensen
7	Laboratorium i organisk kjemi - studieretning Organisk kjemi	10-15/år	14 t/uke	Arbeid med en rekke organiske forbindelser, trolig noen kreftfremkallende, lite radioaktive kilder
8	Laboratorium i fysikalsk kjemi - studieretning Fysikalsk kjemi	5-15/år	10 t/uke	Trolig lav eksponering for farlige forbindelser
8	Laboratorium i biokjemi, grunnkurs	10-20/år	35 t/uke	Arbeid med en rekke organiske forbindelser, trolig noen kreftfremkallende, begrenset radioaktive kilder
9	Hovedoppgave uorganisk kjemi	5-15/år	15 uker	Ingen bruk av kreftfremkallende løsningsmidler, 1-2 studenter oppgaver i isotoplaboratoriet
9	Hovedoppgave organisk kjemi	10-15/år	15 uker	Omfattende bruk av løsningsmidler, inkludert kreftfremkallende
9	Hovedoppgave kjemiteknikk	30-35/år	15 uker	Trolig liten grad av eksponering
9	Hovedoppgave industriell kjemi	25-30/år	15 uker	Noen oppgaver medførte arbeid med bensen
9	Hovedoppgave teknisk elektrokjemi	5-10/år	15 uker	Trolig liten grad av eksponering
9	Hovedoppgave teknisk biokjemi	12-20/år	15 uker	Noen oppgaver medførte arbeid med bensen

7.3. Vurdering

Det er åpenbart at antallet og bruksmengden av helsefarlige kjemiske stoffer har vært størst i grunnkurs og hovedfagskurs i organisk kjemi ved UiB, UiO og NTH/NTNU sammenlignet med de øvrige høyere lærestedene. Innholdet i de forskjellige kursene har vært skåret over samme lest slik at typer kjemikalier som har vært brukt var ganske like ved de tre universitetene. Man har i undervisning gått igjennom de forskjellige hovedreaksjonene i organisk kjemi og har derved kunnet bli eksponert for potensielt kreftfremkallende reaktive forbindelser eller slike som kan omdannes til reaktive forbindelser i kroppen. I tillegg har det vært eksponering for mutagene og reproduksjonstoksiske kjemikalier. Typisk ble de syntetiske reaksjonene tidligere gjort i 'makroskala', slik at synteseproduktene forelå i grammengder. Først de senere år har man skalert syntesene ned til 'mikroskala', slik at produktene ble dannet i milligrammengder. Man gikk også etter hvert over til syntetiske reaksjoner som i mindre grad brukte reaktive stoffer.

Det er i liten grad rapportert om bruk av radioaktive stoffer. Som regel har det dreid seg om radioisotoper som C-14 og H-3 til biokjemiske reaksjoner, men også inkorporeringsstudier med I-125 og P-32. Håndteringen av radioaktive stoffer har ikke alltid vært betryggende, for eksempel rapporterer Norges fiskerihøgskole at man før midten av 1980-tallet jobbet med P-32 uten noen form for skjerming. Allikevel har mengdene som har vært brukt gjennomgående vært små.

De tre universitetene rapporterer at det ble brukt et stort antall forskjellige stoffer, hvorav flere oppfyller kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende, mutagene og/eller reproduksjonstoksiske. Noen av disse er løsningsmidler som brukt som ekstraksjonsmidler kan føre til ganske høye eksponeringer. Andre ganger brukes de som utgangsstoffer i syntetiske reaksjoner med mindre bruksmengder og derved lavere eksponeringsmuligheter. Utover i 1980- og 1990-årene har man til dels erstattet bruken av farlige stoffer med mindre farlige stoffer. Det er ikke mulig ut fra det

foreliggende materiale å angi noe mer presist om eksponeringsforholdene (mengde, hyppighet, varighet) i de organisk-kjemiske kursene ved UiB, UiO og NTNU.

Samlet sett er det mange tusen studenter som har gjennomgått utdanning i organisk kjemi ved universitetene i Bergen, Oslo og Trondheim, selv om det ikke foreligger eksakte opplysninger om studenttall på de forskjellige nivåer av utdanning. Ved Rosenborg-laboratoriene var det rundt 30 studenter som tok grunnkurset i organisk kjemi de første 10 årene, mens det var ca 120-130 studenter som tok grunnkurset på NTH. Det var omtrent 15-30 personer som til enhver tid gikk på kjemi hovedfag ved Rosenborg-laboratoriene, mens det var 10-15 studenter per år med hovedoppgave i organisk kjemi ved NTH. Ved UiB var det 50-60 studenter per år som tok tilsvarende grunnkurs, mens det ved UiO er anslått å være i størrelsesorden 300-450 studenter per år som gjennomgikk grunnkurs i kjemi i perioden 1960-1990. I tidsrommet 1971-1985 var det uteksaminert 97 hovedfagsstudenter ved UiO med emnekode 'Kjemisk organisk' (cand.real.-studiet) og 65 hovedfagsstudenter med emnekode 'Kjemi, organisk kjemi' i perioden 1981-1990 (cand.scient.-graden).

Arbeidsforholdene ved de kjemiske instituttene på de tre lærestedene var på 1960- og 1970-tallet preget av begrensninger i antallet tilgjengelige avtrekkskap, mangler ved ventilasjonsforholdene som for eksempel avslåing av skapene etter arbeidstid og i helger, samt at arbeid med farlige stoffer kunne foregå ute på laboratoriebenker uten avslag. Utover i 1980-årene kom det til bedringer i arbeidsforholdene etter hvert som oppmerksomheten mot kjemikaliesikkerhet økte og nytt regelverk ble innført og fulgt opp. Man har imidlertid opplevd treghet i arbeidet med å sikre bedre arbeidsforhold, ofte har slik treghet vært begrunnet med ressursmessige problemer.

Kunnskap om kjemikaliesikkerhet utviklet seg kraftig utover i 1970- og 1980-årene og dermed også holdningene til sikkerhetsarbeid. Det kan ha vært en nokså avslappet holdning til farer ved bruk av kjemiske stoffer på 1950- og 1960-tallet, men kjemikaliesikkerhet kom etter hvert i fokus og inngikk tidlig på 1970-tallet som en

sentral del i undervisningsopplegget ved flere læresteder. Dette førte til at man la større vekt på arbeidsforholdene og sørget for at omgang med kjemikalier kunne skje under betryggende betingelser. Det er ingen klar dokumentasjon på at det var vesensforskjeller i holdningene til kjemikaliesikkerhet mellom de tre universitetene, selv om forholdene både ved UiB og NTH har vært karakterisert som dårlige. Flere av de intervjuede forteller at det tidligere alltid luktet kjemikalier av klærne når de som hadde vært i laboratoriene kom hjem etter endt arbeidsdag, dette tyder på at man ble eksponert i ganske betydelig grad.

Helse-, miljø- og sikkerhetsarbeidet (HMS) i relasjon til undervisnings- og forskningslaboratorier var svakt utbygget på 1960-tallet. Utover i 1970-årene fikk HMS-arbeidet større oppmerksomhet, både fordi kunnskapen om kjemiske stoffers iboende helseskadelige egenskaper ble kraftig økt, men også fordi det ble utviklet og iverksatt regelverk med tanke på å beskytte arbeidstakere mot helseskadelig eksponering. Således ble regelverk for administrative normer i arbeidsatmosfære med kreftfareanmerkning (K) etablert fra 1978. Etter hvert som det kom ny kunnskap ble disse normene skjerpet. Ett eksempel på dette er normen for bensen med hensyn til kreft som var 10 ppm i 1978, 5 ppm i 1981 og 1 ppm i 1989. Videre kom nye forskrifter om helsefarlige stoffer i henhold til Produktkontrolloven og Arbeidsmiljøloven i 1983. Norges allmennvitenskapelige forskningsråd utarbeidet retningslinjer for håndtering av kreftfremkallende stoffer i undervisnings- og forskningslaboratorier som ble publisert i 1983. På lærestedene ble det utarbeidet instruksjoner om hvordan ansatte og studenter skulle håndtere farlige stoffer. Det ble også gitt muntlig opplæring og skriftlige veiledninger til studentene når det gjaldt sikkerhet i laboratorier. Fra 1990-årene av kan man si at arbeidsforholdene på institusjonene for organisk kjemi generelt sett var blitt mye bedre og at man etterlevde lover og regler når det gjelder arbeid med farlige stoffer i undervisnings- og forskningslaboratorier.

Ingen av de intervjuede ressurspersoner fra UiB, UiO og NTH/NTNU har fått kjennskap til opphopning av helseutfall hos tidligere

studenter, doktorgradsstipendiater eller ansatte. Man kan imidlertid ikke trekke bastante konklusjoner om fravær av økt sykdom eller helseskade ut fra slike opplysninger.

I den grad Ekspertgruppen har hatt dokumentasjon tilgjengelig som tilsier en sammenligning av arbeidsforholdene mellom kjemiundervisningen på Rosenborglaboratoriene og tilsvarende undervisning på NTH og universitetene i Bergen og Oslo, er det ingen ting som tilsier at forholdene var mer alvorlige på Rosenborglaboratoriene. Undervisningen i organisk kjemi på de forskjellige lærestedene var ganske lik, med kurstyper og kursinnhold som var bygget over samme lest. Ut fra skriftlige og muntlige opplysninger har det snarere vært slik at antall stoffer og bruksmengder til dels har vært større på NTH/UiB/UiO enn i Rosenborglaboratoriene. Antallet deltagere på grunnkurs og hovedfagskurs har også gjennomgående vært større på NTH/UiB/UiO enn på Rosenborg. Det har ikke fremkommet informasjon som skulle tyde på at de laboratiemessige arbeidsforhold har vært dårligere i Rosenborglaboratoriene enn på de tre andre universitetsinstitusjonene. Det er heller slik at arbeidsforholdene var lite tilfredsstillende ut fra dagens standarder ved alle institusjonene på 1960-tallet og tidlig i 1970-årene, og at forholdene gradvis forbedret seg parallelt ved institusjonene utover i 1970-årene og gjennom 1980-årene. Det er heller ikke holdepunkter for at holdninger til og etterlevelse av regler og rutiner for kjemikaliesikkerhet var noe dårligere på Rosenborglaboratoriene enn på NTH/UiB/UiO.

til det fysiske-kjemiske arbeidsmiljø ved de undersøkelsene som skulle utføres i 2007.

8. RÅD AVGITT TIL

KUNNSKAPSDEPARTEMENTET

Ekspertgruppen har i liten grad vært involvert i rådgivning overfor enkeltpersoner som har hatt spørsmål knyttet til forhold ved Rosenborglaboratoriene, i det man har vurdert at slik rådgivning lå utenfor gruppens mandat. Samtidig har slik informasjons- og rådgivningsvirksomhet vært godt ivaretatt av HMS-seksjonen på NTNU. Ekspertgruppen er blitt holdt løpende orientert av HMS-seksjonen om alle henvendelser og deres håndtering.

Gjennom Kunnskapsdepartementet stilte Organisasjonsavdelingen ved NTNU spørsmål om hvorvidt det var medisinsk indisert å foreta en masseundersøkelse av de i alt 7294 tidligere studenter, doktorgradskandidater og ansatte som inngikk i datafilene oversendt til Statens arbeidsmiljøinstitutt i 2004. Ekspertgruppen vurderte at en slik masseundersøkelse ikke var indisert. For det første ville sannsynligheten for å avdekke noe helseproblem relatert til eventuelt tidligere eksponering være veldig mye lavere enn å kunne avdekke en slik relasjon hos de 49 tidligere hovedfagstudenter i botanikk som ble innkalt til helsemessig undersøkelse i 1998, og i 2007 var innkalt på nytt. For det andre ville en eventuell hematologisk kreftsykdom først kunne diagnostiseres bare noen måneder før slik sykdom blir klinisk manifest og ville heller ikke kunne ha noen innvirkning på et behandlingsresultat. For det tredje ville det være etisk betenkelig å utsette en så stor befolkningsgruppe for røntgenstråling i diagnostisk øyemed uten at dette var klart medisinsk indisert.

NTNU henvendte seg også til Kunnskapsdepartementet i forbindelse med at de 49 tidligere studentene var gitt tilbud om ny helseundersøkelse. Man stilte spørsmål om det ville være indisert med fremtidig oppfølging med helseundersøkelser for denne gruppen utover den de nå hadde fått tilbud om. Ekspertgruppen uttalte at den ikke kunne se at det skulle være medisinske grunner til å anbefale noen fremtidige undersøkelser for denne gruppen av 49 personer, ut over det som av andre grunner vil være naturlig, dersom det ikke ble avdekket noen funn som kan relateres

9. REFERANSER

Adegbidi H, Yedomon H, Atadokpede F, Balley-Pognon MC, Ango-Podonou F. Skin cancers at the National University Hospital of Cotonou from 1985 to 2004. *Int J Dermatol* 2007;46 Suppl 1:26-9.

Ahlbom IC, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology: Review of the epidemiologic literature on EMF and health. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 6:911-33.

Albin M, Björk J, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Johansson B, Billström R, Strömberg U, Mikoczy Z, Ahlgren T, Nilsson PG, Mitelman F, Hagmar L. Acute myeloid leukaemia and clonal chromosome aberrations in relation to past exposure to organic solvents. *Scand J Work Environ Hlth* 2000;26:482-91.

AMA. Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos tidligere medarbeidere ved Botanisk institutt på Rosenborg. Uttalelse til personaldirektør Knut Veium, NTNU. Arbeidsmedisinsk avdeling, Regionsykehuset i Trondheim, 6. oktober 1997, 1997, 10 pp.

AMA. Vedr. resultater av oppfølgingsundersøkelser av tidligere studenter og ansatte ved Botanisk institutt ved NTNU. Uttalelse til HMS-seksjonen, NTNU. Arbeidsmedisinsk avdeling, Regionsykehuset i Trondheim, 15. april 1998, 1998a, 2 pp.

AMA. Vedr. resultater av oppfølgingsundersøkelse av tidligere studenter og ansatte ved Botanisk institutt ved NTNU. Uttalelse til HMS-seksjonen, NTNU. Arbeidsmedisinsk avdeling, Regionsykehuset i Trondheim, 20. april 1998, 1998b, 2 pp.

AMA. Vurdering av ev sammenheng mellom forhold som studenter/ansatte ved laboratoriene på Rosenborg tidligere kan ha vært utsatt for og senere krefttilfeller. Notat til NTNU (unntatt offentlighet). Arbeidsmedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim, 30. juli 2003, 2003, 9 pp.

Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer

among nickel refinery workers. *Occ Env Med* 1996;53:708-13.

Andersen A, Barlow L, Egeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 2:1-116.

Andersson E, Hovgard A, Lillienberg L. Registerstudie av cancerinsjuknande bland tidigare studenter på tre högskoleprogram vid Chalmers tekniska högskola. Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset, Göteborg 2007, 28 pp.

Ashton JF, Laura RS: Environmental factors and the etiology of melanoma. *Cancer Caus Contr* 1993;4:59-62.

Austin DF, Reynolds P: Investigation of an excess of melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Epidemiol* 1997;145:524-31.

ATSDR. Toxicological profile for polychlorinated biphenyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health & Human Services, Atlanta 2000, 765 pp.

ATSDR. Toxicological profile for benzene (update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health & Human Services, Atlanta 2007, 382 pp.

Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Indust Med* 1984;41:305-12.

Belli S, Comba P, De Santis M, Grignoli M, Sasco AJ. Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960-1989. *Scand J Work Environ Hlth* 1992;18:64-7.

Bender AP, Parker DL, Johnson Ra, Scharber WK, Williams AN, Marbury MC, Mandel JS. Minnesota Highway Maintenance Worker Study: cancer mortality. *Am J Ind Med* 1989;15:545-56.

Björk J, Albin M, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Kauppinen T, Strömberg U, Johansson b, Billström R, Mikoczy Z, Ahlgren T, Nilsson PG, Mitelman F, Hagmar L. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures

- associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med* 2001;58:722-27.
- Boffetta P, de Vocht F: Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:369-72.
- Boyle P, Walker A, Alexander F. Historical aspects of Leukaemia Clusters, in Alexander F, Boyle P (eds). *Methods for Investigating Localized Clustering of Disease*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1996:1-20.
- Boice JD: Radiation and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Res* 1992;52:5489s-5491s.
- Bonassi S, Znaor A, Norppa H, Hagmar L. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiological perspective. *Cytogenet Genome Res* 2004;104:376-82.
- Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007;28:625-31.
- Brenner DJ, Sachs RK: Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat Environ Biophys* 2006;44:353-6.
- Brown TP, Paulson J, Pannett B, Coupland C, Coggon D, Chilvers CED. Mortality pattern among biological research laboratory workers. *Br J Canc* 1996;73:1152-55.
- Bucher JR. The National Program rodent bioassay: designs, interpretations, and scientific contributions. *Ann NY Acad Sci* 2002;982:198-207.
- Burgaz S, Cakmak G, Erdem O, Yilmaz M, Karakaya AE. Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma* 2001;48:144-7.
- Burnett C, Robinson C, Walker J: Cancer mortality in health and science technicians. *Am J Ind Med* 1999;36:155-8.
- Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Douglas A, Fix J, Kaldor J, Lavé C, Salmon L, Smith PG, Voelz GL, Wiggs LD: Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995;142:117-32.
- Carpenter L, Beral V, Roman E, Swerdlow AJ, Davies G. Cancer in laboratory workers [14]. *Lancet* 1991;338:1080-1.
- Cerhan JR, Ansell SM, Fredericksen Zs, Kay NE, Liebow M, Call TG, Dogan A, Cunningham JM, Wang AH, Liu-Mares W, Macon WR, Jelinek D, Witzig TE, Habermann TM, Slager SL: Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007 (E-pub ahead of print).
- Challeton de Vathaire C, Crescini D, Remenieras J, Biau A, Dubuquoy E, Cassagnou H, Bourguignon M, Masse R: Monitoring of workers occupationally exposed to radionuclides in France: Results from February to August 1997 in the non-nuclear energy field. *Radiat Prot Dosim* 1998;79:145-8.
- Cocco P, Dosemeci M, Heineman EF. Occupational risk factors for cancer in the central nervous system: A case-control study on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med* 1998;33:247-55.
- Cordier S, Mousel ML, Le Goaster C, Gachelin G, Le Moual N, Mandereau L et al. Cancer risk among workers in biomedical research. *Scand J Work Environ Hlth* 1995;21:450-9.
- Cowles SR, Tsai SP, Gilstrap EL, Ross CE. Mortality among employees at a plastics and resins research and development facility. *Occ Environ Med* 1994;51:799-803.
- Creech JL Jr, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974;16:150-1.
- Daly L, Herity B, Bourke GJ. An investigation of brain tumours and other malignancies in an

- agricultural research institute. *Occ Environ Med* 1994;51:295-8.
- Dement JM, Cromer JR. Cancer and reproductive risks among chemists and laboratory workers: A review. *Appl Occ Environ Hyg* 1992;7:120-6.
- Diffey BL: The risk of skin cancer from occupational exposure to ultraviolet radiation in hospitals. *Phys Med Biol* 1988;33:1187-93.
- Dinh QQ, Chong AH: Melanoma in organ transplant recipients: the old enemy finds a new battleground. *Australas J Dermatol* 2007;48:199-207.
- Dosemeci M, Alavanja M, Vetter R, Eaton B, Blair A. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. Department of Agriculture. *Epidemiology* 1992;3:258-62.
- Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol* 1997;80:272-9.
- Eheman CR, Tolbert PE, Coates RJ, Devine O, Eley JW. Case-control assessment of the association between non-Hodgkin's lymphoma and occupational radiation with doses assessed using a job exposure matrix. *Am J Ind Med* 2000;38:19-27.
- Ekström-Smedby K: Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. *Acta Oncol* 2006;45:258-71.
- Engel LS, Laden F, Andersen A, Strickland PT, Blair A, Needham LL, Barr DB, Wolff MS, Helzlsouer K, Hunter DJ, Lan !, Cantor KP, Comstock GW, Brock JW, Bush D, Hoover RN, Rothman N. Polychlorinated biphenyl levels in peripheral blood and Non-Hodgkin's lymphoma: a report from three cohorts. *Cancer Res* 2007;67:5545-52.
- English DR, Armstrong BK, Krickler A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Caus Control* 1997;8:271-83.
- Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a Molecular Classification of Melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1606-20.
- Forssén UM, Rutqvist LE, Ahlbom A, Feychting M. Occupational magnetic fields and female breast cancer: a case-control study using Swedish population registers and new exposure data. *Am J Epidemiol* 2005;161:250-9.
- Franz TJ. Percutaneous absorption of benzene. In: MacFarland HN, Holdsworth CE, MacGregor JA et al., eds. *Advances in Modern Environmental Toxicology, Vol. VI. Applied Toxicology of Petroleum Hydrocarbons*. Princeton Scientific Publishers, Inc., Princeton, NJ, 1994, pp. 61-70.
- Funes-Cravioto F, Zapata-Gayon C, Kolmodin-Hedman B, Lambert B, Lindsten J, Norberg E., et al. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange in workers in chemical laboratories and a rototyping factory and in children of women laboratory workers. *Lancet* 1977;2:322-5.
- Gold LS, Slone TH, Ames BN. What do animal cancer tests tell us about human cancer risk?: Overview of analyses of the carcinogenic potency database. *Drug Met Rev* 1998;30:359-404.
- Golden R, Pyatt D, Shields PG. Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility. *Crit Rev Toxicol* 2006;36:135-53.
- Gottmann E, Kramer S, Pfahringer B, Helma C. Data quality in predictive toxicology: reproducibility of rodent carcinogenicity experiments. *Env Hlth Perspect* 2001;109:509-14.
- Gustavsson P, Reuterwall C, Sadigh J, Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). *Cancer Caus Contr* 1999;10:59-64.
- Haddad S, Beliveau M, Tardif R, Krishnan K. A PBPK modelling-based approach to account for interactions in the health risk assessment of chemical mixtures. *Tox Sci* 2001;63:125-31.
- Hall A, Harrington JM, Aw TC. Mortality study of British pathologists. *Am J Ind Med* 1991;20:83-9.
- Hanahan, D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.

Hansson E, Jansa S, Wande H, Kallen B, Ostlund E. Pregnancy outcome for women working in laboratories in some of the pharmaceutical industries in Sweden. *Scand J Work Environ Hlth* 1980;6:131-4.

Harrington JM, Shannon HS. Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *British Medical Journal* 1975;4:329-32.

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. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1065-71.

Heath CW Jr, Hasterlik RJ. Leukemia among children in a suburban community. *Am J Med* 1963;34:796-812.

Heidam LZ. Spontaneous abortions among laboratory workers; a follow up study. *J Epidemiol Comm Hlth* 1984;38:36-41.

Hemminki K, Koskinen M., Rajaniemi H, Zhao C. DNA adducts, mutations and cancer 2000. *Reg Toxicol Pharmacol* 2000;31:264-75.

Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, Molin D, Hamilton-Dutoit S, Chang ET, Ralfkiaer E, Sundström C, Adami HO, Glimelius B, Melbye M: Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2007;67:2382-88.

Hunter WJ, Henman BA, Bartlett DM, Le Geyt IP. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965-1989. *Am J Ind Med* 1993;23:615-27.

IARC. Solar and Ultraviolet Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 55. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1992, pp. 290.

IARC. Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma, herpesvirus/human herpesvirus 8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 70. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1997, pp. 524.

IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of

Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 71 (part three). International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1999, pp. 1489.

IARC. Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 75. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2000, pp. 492.

IARC. Tobacco Smoking and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 83. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2004, pp. 1452.

IARC: The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. In *J Cancer* 2006;120:1116-22

IARC. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-*tert*-butoxypropan-2-ol. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol. 88. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2006, pp. 39-325.

ICRP: Recommendations of the international commission on radiological protection. Report 60. *Annals of the ICRP* 21/1-3, Elsevier, London, 1991.

ICRP: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). Report 90. *Annals of the ICRP* Report 90, Elsevier, London 2003.

ICRP: Recommendations of the international commission on radiological protection. Report 60. *Annals of the ICRP* 21/1-3, Elsevier, London, 1991.

ICRP: ICRP approves new fundamental Recommendations on radiological protection. www.icrp.org/docs/ICRP_approves_new_fundamental_recommendations.pdf ICRP 2007.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds): *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. WHO Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2001.

Källén B. Laboratoriarbete och graviditet. *Läkartidningen* 1979;76:2535-6.

- Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, Stevenes MM: Risk of basal cell and squamous skin cancers after ionizing radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1848-53.
- Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Krickler A, Hughes AM, Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor J, Armstrong B, Fritschi L. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health* (e-pub 2 March 2007).
- Karolinska institutet: The SCALE (Scandinavian lymphoma etiology study). [Ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=15039&a=33849&l=en](http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=15039&a=33849&l=en) Stockholm 2007.
- Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ. Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. *Am J Ind Med* 2003;44:343-50.
- Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, O'Hagan JA, Conquest AJ, Goodill AA, Butland BK, Fell TP, Jackson DA, Webb MA. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Brit Med J* 1992;304:220-5.
- Kheifets L, Shimkada R: Childhood leukaemia and EMF: review of the epidemiologic evidence. *Bioelectromagnetics* 2005;Suppl 7:S51-9.
- Kliukiene J, Tynes T, Andersen A: Residential and occupational exposure to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in Women: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004;159:852-61.
- Knox G. Epidemiology of childhood leukaemia in Northumberland and Durham. *Br J Prev Soc Med* 1964;18:17-24.
- Knox EG, Gilman EA. Spatial clustering of childhood cancers in Great Britain. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:313-9.
- Kopstein M. Potential uses of petrochemical products can result in significant benzene exposures: MSDSs must list benzene as an ingredient. *J Occup Environ Hyg* 2006;3:1-8.
- Kreft i Norge 2004. Kreftregisteret, 2004.
- Kreft i Norge 2006. Kreftregisteret, 2006.
- Kristensen P, Hilt B, Svendsen K, Grimsrud TK. Incidence of lymphohaematopoietic cancer at a university laboratory: a cluster investigation. *Eur J Epidemiol* 2007;23:11-5.
- Lambert B, Lindblad A. Sister chromatid exchange and chromosome aberrations in lymphocytes of laboratory personnel. *J Toxicol Environ Hlth* 1980;6:1237-43.
- Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjær L, Olsen JH, Kerstann KF, Wheeler W, Hemminki K, Linet MS, Goldin LR: Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1321-30.
- Law GR, Parslow RC, Roman E. Childhood cancer and population mixing. *Am J Epidemiol* 2003;158:328-36.
- Li FP, Fraumeni JF, Mantel N, Miller RW. Cancer mortality among chemists. *J Natl Cancer Inst* 1969;43:1159-64.
- Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Canc Caus Contr* 1997;8:406-19.
- Magnusson LL, Bodin L, Wennborg H. Adverse pregnancy outcomes in offspring of fathers working in biomedical research laboratories. *A J Ind Med* 2006;49:468-73.
- Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J, Moller L, Binglefors K, Wennborg H. Paternal laboratory work and congenital malformations. *J Occ Environ Med* 2004;46:761-7.
- Marebian J, Colt JS, Baris D, Stewart P, Stukel TA, Spencer SK, Karagas MR: Occupation and keratinocyte cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Caus Contr* 2007;18:895-908.
- Marks R: An overview of skin cancers. Incidence and aetiology. *Cancer* 1995;75 Suppl :607-12.
- McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA: Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in

- the United States. *J Occup Environ Med* 2007;49:266-74.
- McGregor D, Bolt H, Cogliano V, Richter-Reichelm HB. Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS human framework for the analysis of a cancer mode of action in humans. *Crit Rev Toxicol* 2006;36:821-35.
- Modan B, Blumstein Z, Luxenburg O, Novikov I, Shemer J. A potential risk of cancer in a central laboratory. *Stat Med* 1996;15:759-63.
- Nevada State Health Division. Leukemia Cluster: Churchill Country (Fallon) Childhood Leukemia Update. Final Report and Recommendations to NV State Health Division from Expert Panel, Centers for Disease Control and Prevention report (2–2003), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) studies; 2004.
- NTNU. Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos tidligere ansatte og studenter ved NTNU – erstatningskrav. Brev til Det kongelige kunnskapsdepartement. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 4. desember 2006, 2006, 8 pp.
- Olin GR. The hazards of a chemical laboratory environment—a study of the mortality in two cohorts of Swedish chemists. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:557-62.
- Omar RZ, Barber JA, Smith PG: Cancer mortality among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br J Cancer* 1999;79:1288-301.
- Openshaw S, Craft AW, Charlton M, Birch JM. Investigation of leukaemia clusters by use of a Geographical Analysis Machine. *Lancet* 1988;1:272–3.
- Otake M, Schull WJ: Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998;74:159-71.
- Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, Moneta G, Mearelli I, Ojajärvi A, Hernberg S, Koskinen H, Pukkala E. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med* 1994;25:851-66.
- Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricksw JV. Leukaemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. *Risk Anal* 1994;14:155-61.
- Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994;330:159-64.
- Ramirez CC, Federman DG, Kirsner S: Skin cancer as an occupational disease: the effect of ultraviolet and other forms of radiation. *Int J Dermatol* 2005;44:95-100.
- Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HJ. Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled emthylacrylate and *n*-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats. *Fd Chem Toxicol* 1991;29:329-339.
- Reitan JB: Radiation effects in Norway. *Radiat Prot Dosim* 1995;62:81-5.
- Rockley PF, Trieff N, Wagner RF, Tyring SK: Nonsunlight risk factors for malignant melanoma. Part I: Chemical agents, physical conditions, and occupation. *Int J Dermatol* 1994;33:398-406.
- Rothman KJ. *Epidemiology. An introduction.* Oxford University Press, 2002. ISBN 0-19-513553-9.
- Sanner T, Dybing E. Comparison of carcinogen hazard characterisation based on animal studies and epidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:66-70.
- Saracci R. Asbestos and lung cancer: an analysis of the epidemiological evidence on the asbestos-smoking interaction. *Int J Cancer* 1977;20:323-31.
- Savitz DA, Andrews KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med* 1997;31:2987-95.
- Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y. Cancer Incidence among Laboratory Workers in Biomedical Research and Routine Laboratories in Israel: Part II - nested case-control study. *A J Ind Med* 2003a;44:611-26.
- Shaham J, Gurvich R, Kneshet Y. Cancer Incidence among Laboratory Workers in

Biomedical Research and Routine Laboratories in Israel: Part I - The cohort study. *Am J Ind Med* 2003b;44:600-10.

Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV, Koshurnikova NA: Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 2003;159:787-98.

Shugart YY, Hemminki K, Vaittinen P, Kingman A, Dong C: A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden. *Hum Genet* 2000;106:553-6.

SINTEF. SINTEF Kjemi. Måling av PCB. Oppdrag nr 664168.95. Rapport, 2000.

Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrång A, Rostgaard K, Munksgaard L, Adami J, Hansen M, Porwit-MacDonald A, Jensen BA, Roos G, Pedersen BB, Sundström C, Glimelius B, Adami HA: Ultraviolet Radiation Exposure and Risk of Malignant Lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:199-209.

Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, Sundström C, Akerman M, Melbye M, Glimelius B, Adami HO: Autominnune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.

Smith MT, Jones RM, Smith AH. Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:385-91.

STAMI. Erstatningskrav i forbindelse med forekomst av hematologisk kreftsykdom hos fem ansatte/studenter ved NTNU. Uttalelse til Regjeringsadvokaten (unntatt fra offentlighet), Statens arbeidsmiljøinstitutt, 29. april 2004, 2004, 12 pp.

STAMI. Forekomst av hematologisk kreftsykdom hos ansatte og studenter ved Rosenborg-laboratoriene, NTNU. Statens arbeidsmiljøinstitutt, 14. februar 2007, 2007a, 25 pp.

STAMI. Tilleggsrapport: Forekomst av hematologisk kreft ved Rosenborg-

laboratoriene, NTNU. Statens arbeidsmiljøinstitutt, 12. desember 2007, 2007b, 17pp.

Stewart BW, Kleihues P (Eds). *World Cancer Report*. IARC Press. Lyon 2003.

Stroup NE, Blair A, Erikson GE. Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:12717-24.

Suàrez B, López-Abente G, Martínez C, Navarro C, Tormo MJ, Rosso S, Schraub S, Gafà L, Sancho-Garnier H, Wechsler J, Zanetti R: Occupation and skin cancer: The results of the HELIOS-I multicenter case-control study. *BMC Publ Hlth* 2007;7:180.

Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occ Med* 1994;36:311-9.

Tomenson JA, Carpenter AV, Pemberton MA. Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methyl methacrylate. *Int Arch Occ Env Hlth* 2005;78:603-12.

Torchia MG. Report of survey: pregnancy outcomes in medical laboratory technologists. *Can J Med Technol* 1994;56:20-9.

Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R: The debate on the use of linear no threshold for assessing the effects of low doses. *J Radiol Prot* 2006;26:317-24.

Tynes T, Hannevik M, Vistnes AI, Haldorsen T: Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Canc Caus Contr* 1996;7:197-204.

UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR Report 2000. United Nations, New York, 2000.

Vainio H. Genetic biomarkers and occupational epidemiology – recollections, reflections and reconsiderations. *Scand J Work Env Hlth* 2004;30:1-3.

van Barneveld TA, Sasco AJ, van Leeuwen FE. A cohort study of cancer mortality among biology research laboratory workers in the Netherlands. *Canc Caus Prev* 2004;15:55-66.

Vecchia P, Hietanen M, Stuck B, van Deventer E, Niu S (eds): *Protecting Workers from UV Radiation*. International Commission on Non-

Ionizing Radiation Protection, International Labour Organization, World Health Organization, Munich, 2007.

Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Caus Contr* 1997;8:346-55.

Walrath J, Li FP, Hoar SK, Mead MW, Fraumeni JF Jr. Causes of death among female chemists. *Am J Publ Health* 1985;75:883-5.

Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratories. *J Occ Environ Med* 2000;42:438-46.

Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occ Environ Med* 2001a;58:225-31.

Wennborg H, Bonde JP, Stenbeck M, Olsen J. Adverse reproduction outcomes among employees working in biomedical research laboratories. *Scand J Work Environ Hlth* 2002;28:5-11.

Wennborg H, Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J. Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories. *J Occ Environ Med* 2005;47:11-9.

Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sasco AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med* 1999;35:382-9.

Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sasco AJ, Vainio H, Gustavsson P. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. *Int Arch Occ Environ Hlth* 2001b;74:558-64.

Wharton MD, Moore DN, Seward JP, Noonkan KA, Mendelsohn ML: Cancer incidence rates among Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL) employees: 1974-1997. *Am J Ind Med* 2004;45:24-33.

Wilbourn J, Haroun L, Heseltine E, Kaldor J, Partensky C, Vainio H. Response of experimental animals to human carcinogens: an analysis based upon the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis* 1986;7:1853-63.

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical

carcinogenesis. *Sem Cancer Biol* 2004;14:473-86.

Wong O, Morgan RW, Whorton MD. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene: II. Dose response analyses. *Br J Ind Med* 1997;44:382-95.

Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G: Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res* 2004;161:622-32.

Zheng T, Blair A, Zhang Y, Weisenburger DD, Zahm SH: Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *J Occup Environ Med* 2002;44:469-74.

Zhu JL, Knudsen LE, Andersen AM, Hjollund NH, Olsen J. Laboratory work and pregnancy outcomes: a study within the National Birth Cohort in Denmark. *Occupational & Environmental Medicine* 2006;63:53-8.

Zhu JL, Knudsen LE, Andersen AM, Hjollund NH, Olsen J. Time to pregnancy among Danish laboratory technicians who were a part of the National Birth Cohort. *Scand J Work Environ Hlth* 2005;31:108-14.

Årva P, Svele J. Risiko for spontanaborter og misdannelser hos laboratorieansatte. *Tidsskr Nor Laegefor* 1986;106:2672.