

Arbeidsrelatert kreft i petroleumsindustrien – hva har vi av ny kunnskap

Innlegg på "Seminar Kjemisk arbeidsmiljø – STATUS 2018"

i regi av Norsk olje og gass

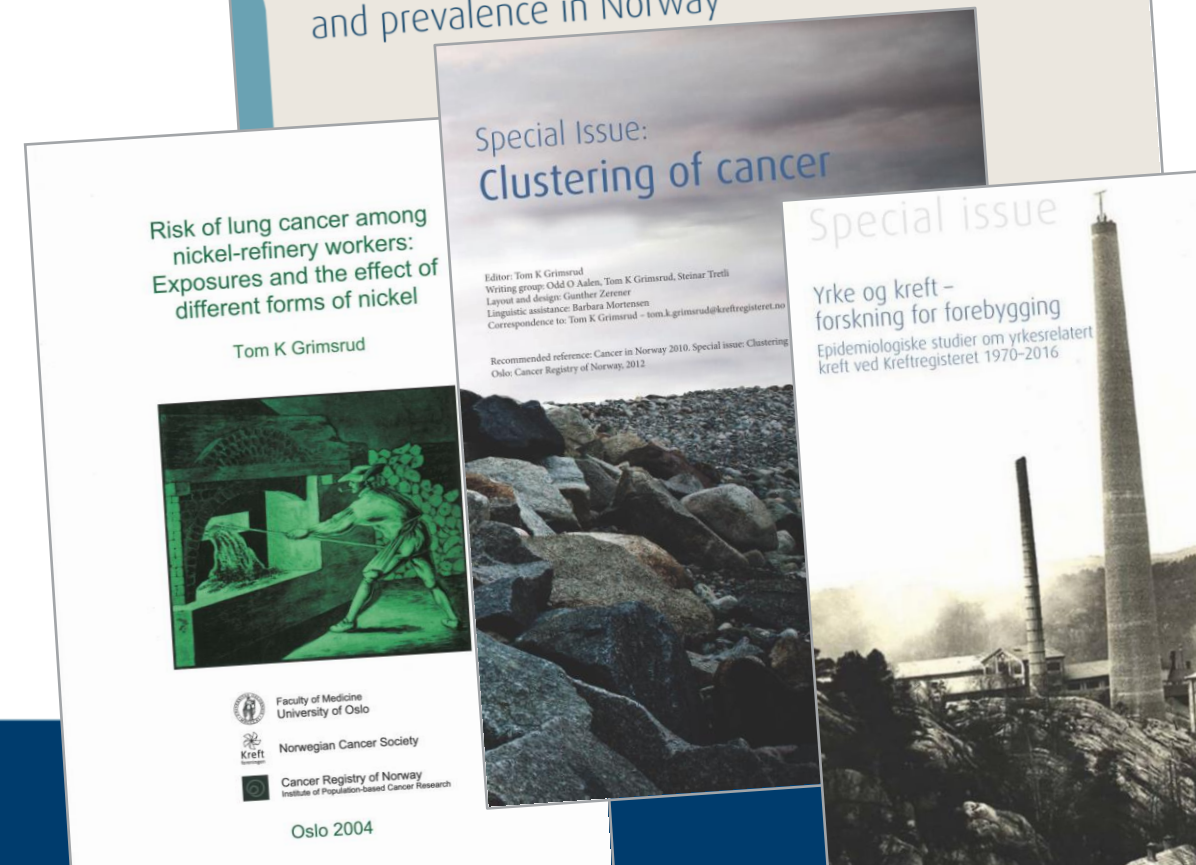
Onsdag, 5. desember 2018 – Sola (Stavanger), Norway

Tom K Grimsrud
overlege / forsker

Kreftregisteret, Forskningsavdelingen

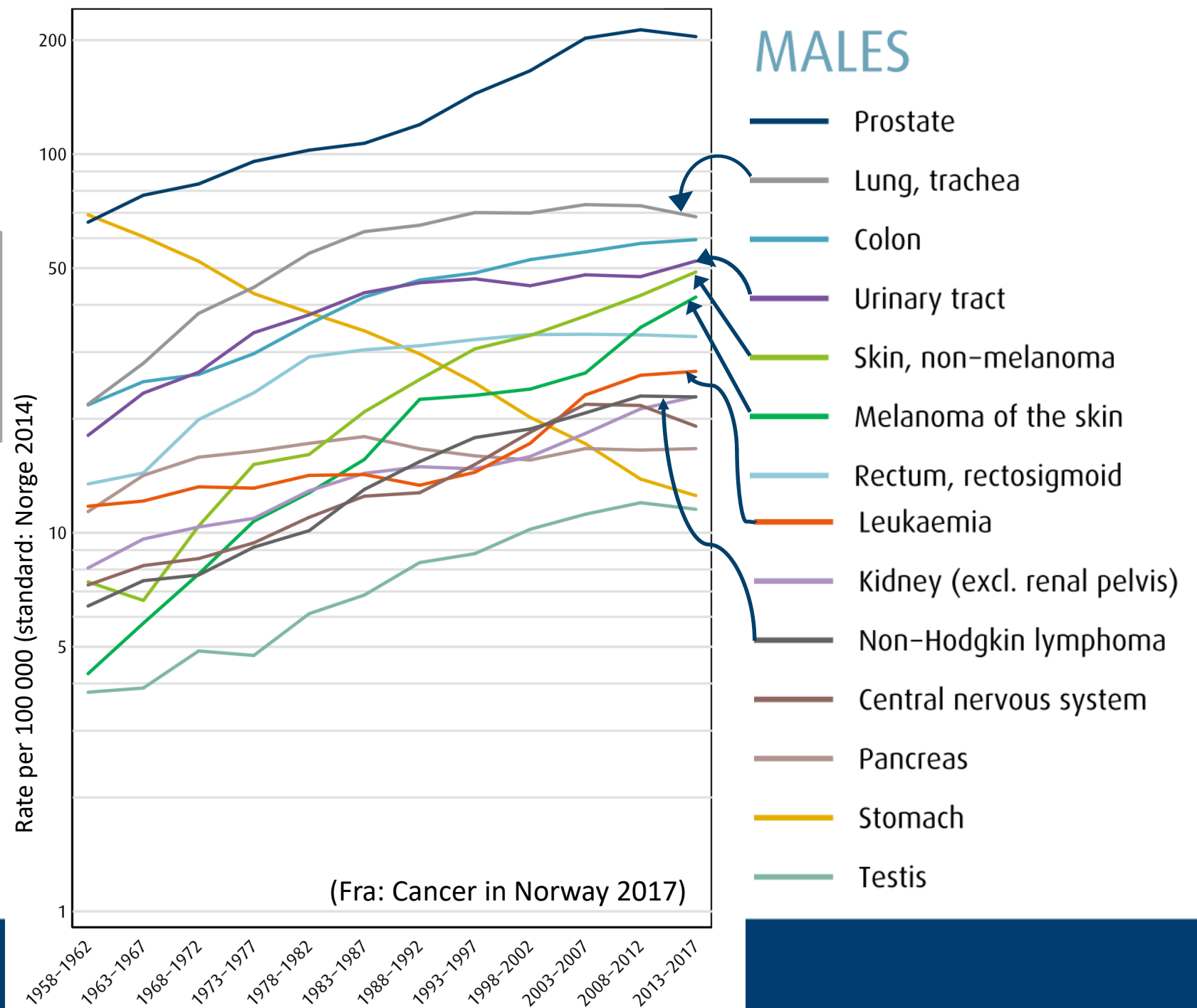
Om Kreftregisteret og meg selv

- **Kreftregisteret** registrerer all kreft (nasjonalt)
- Yrkesrelatert kreftforskning viktig for å identifisere kreftfremkallende forhold
- Koblingsstudier ved hjelp av fødselsnummer – men sterkt av-identifiserte rutiner og analyser
- **Tom K Grimsrud**
 - lege, spesialist i arbeidsmedisin
 - dr.med. 2004 (Lungekreft i norsk nikkellindustri)
Interessefelt:
 - forskning på arbeidsrelatert kreft, årsaker
 - opphopning av kreft
 - kreftforekomst (Cancer in Norway)



Bakteppe

Utviklingen i kreftforekomst blant norske menn 1958–2017 (alderstandardiserte rater per 100 000)

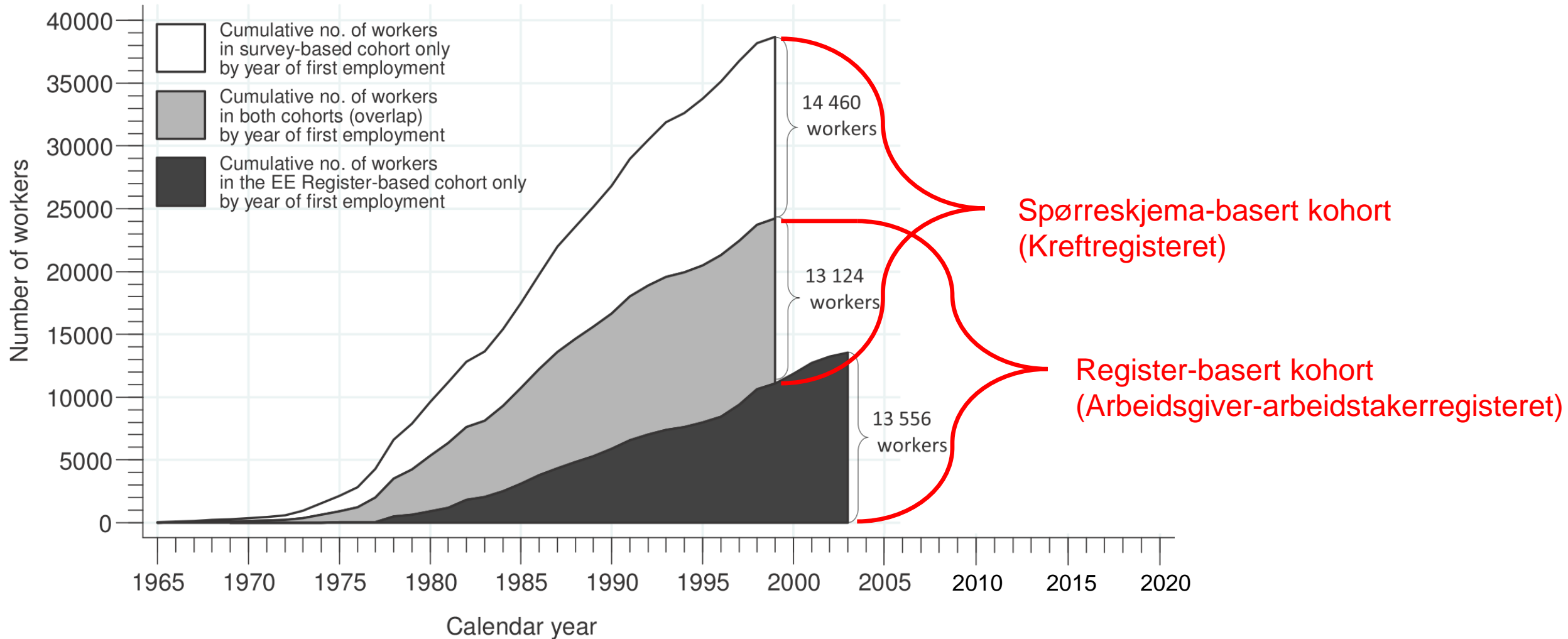


Hva er "arbeidsrelatert" kreft?

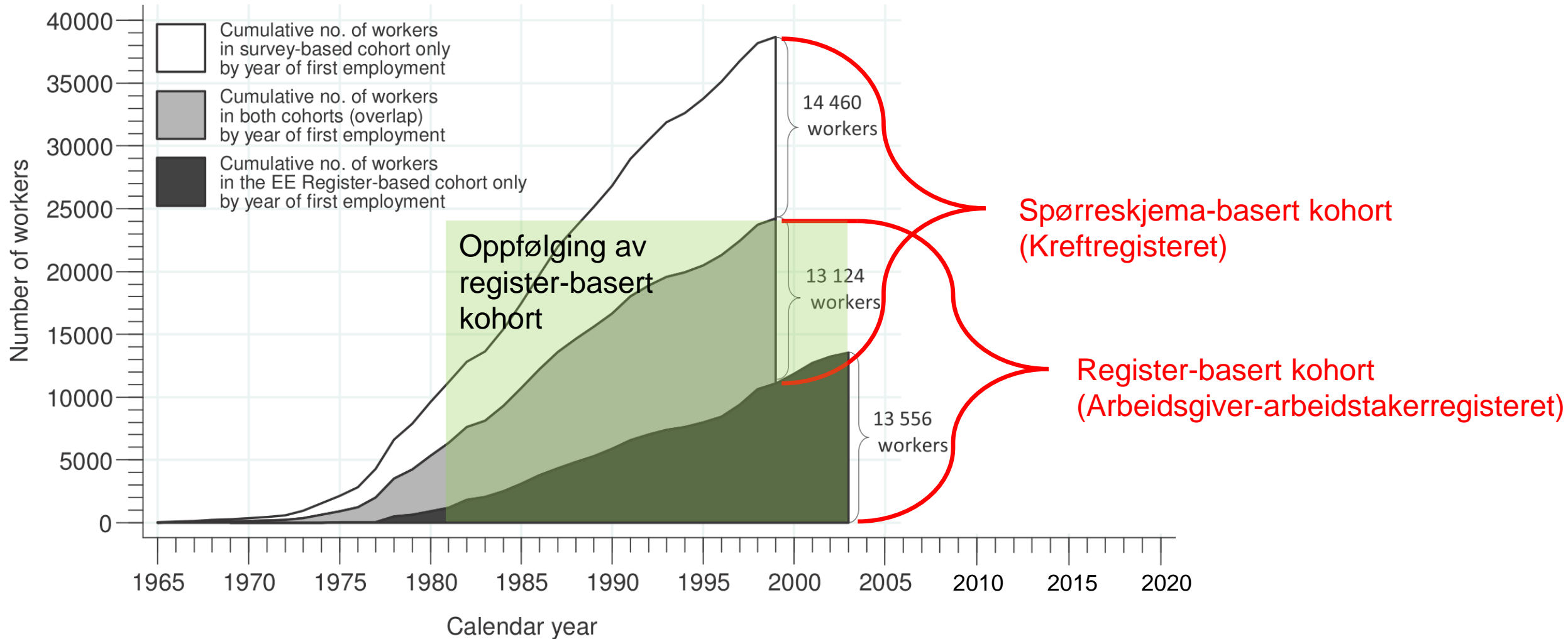
Samvariasjon eller årsaks-sammenheng?

- "Årsak" er et omdiskutert begrep
- Observasjonelle studier: hva har skjedd
- Kan ikke eksperimentere
- Dose-respons? (antakelse: mer eksponert → høyere kreftrisiko)
- Hvor spesifikke kan vi være?
 - yrkesgruppe
 - ansettelseslengde
 - kjemisk/fysisk påvirkning
 - intensitet • varighet (kumulativ eksponering)
- Mulig forstyrrende faktorer
 - røyk, radon i bolig, soling, alkohol, kosthold/kroppsvekt

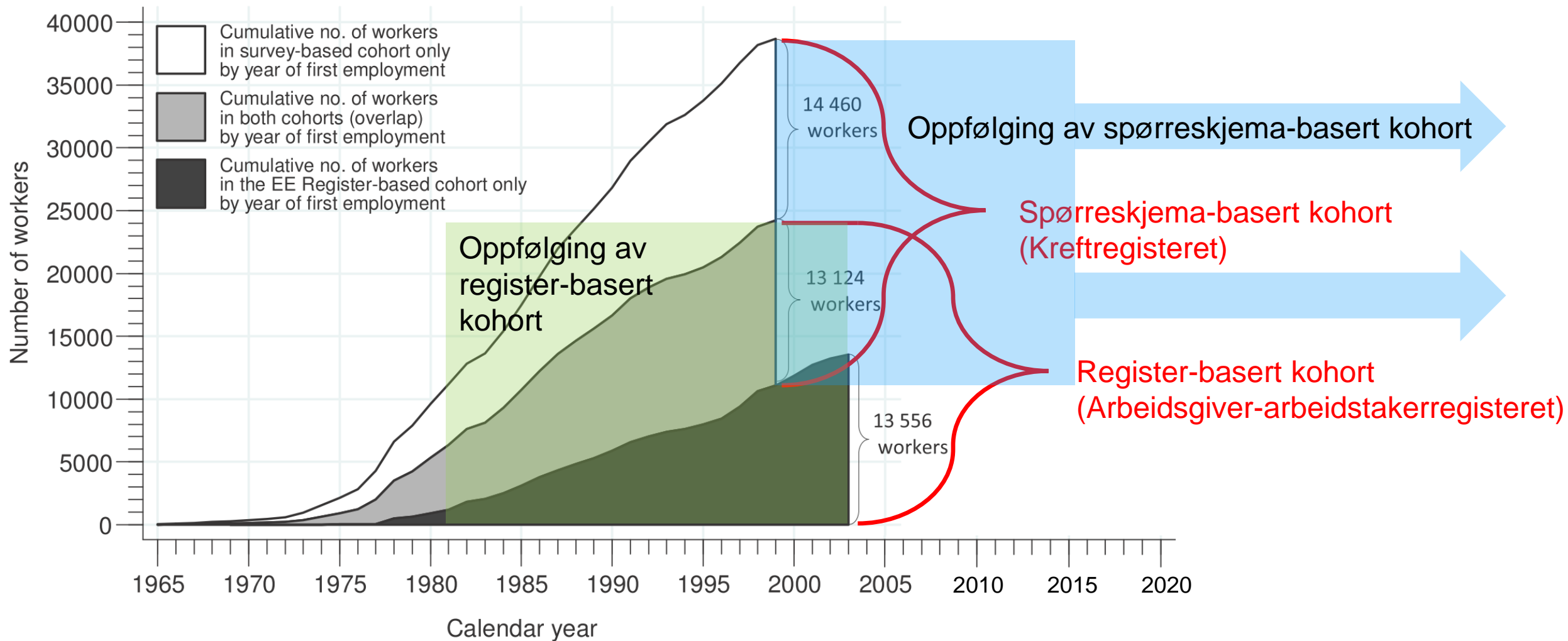
Norske offshoreansatte undersøkt i kreftstudier



Norske offshoreansatte undersøkt i kreftstudier



Norske offshoreansatte undersøkt i kreftstudier



Offshore-ansatte mot Norges befolkning

Table 2. Standardized incidence ratios with 95% confidence intervals for cancer in 41 140 Norwegian offshore workers, followed by gender (1999–2009)

Cancer site, <i>subgroup</i>	ICD-10	Females, <i>n</i> = 4297				Males, <i>n</i> = 36 843			
		Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI
Lung	C34	20	11.8	1.69	1.03–2.61	233	204.7	1.14	1.00–1.30
Pleura	C38.4	0	0.1	0.00	0.00–36	21	8.2	2.56	1.58–3.91
Malignant melanoma	C43	28	13.1	2.13	1.41–3.08	110	115.8	0.95	0.78–1.14
Non-melanoma skin	C44	5	4.1	1.21	0.39–2.83	62	67.7	0.92	0.70–1.17
Breast ^a	C50	67	61.8	1.08	0.84–1.38	–	–	–	–
Prostate	C61	–	–	–	–	509	492.9	1.03	0.94–1.13
Testis	C62	–	–	–	–	69	57.5	1.20	0.93–1.52
Kidney	C64	1	3.0	0.34	0.01–1.87	87	77.3	1.13	0.90–1.39
Bladder	C66–C68	4	2.6	1.53	0.42–3.93	133	106.1	1.25	1.05–1.49
Other specified sites		41	36.3	1.13	0.79–1.49	85	89.9	0.95	0.72–1.12
Unspecified sites	C76–C80	3	2.0	1.48	0.31–4.33	27	27.3	0.99	0.65–1.44
All sites	C00–C96	211	180.3	1.17	1.02–1.34	1980	1916.4	1.03	0.99–1.08

ICD-10, International Classification of Diseases 10th revision; Obs, no. of observed cancer cases; Exp, no. of expected cancer cases. **Bold** SIRs and CIs indicate statistically significant estimates at a 0.05 level. (Tabell 2 i Stenehjem og medarb., 2014)

SIR (standardisert insidensratio) tilsvarer "relativ risiko sammenlignet med totalbefolkningen".
 SIR = 1 betyr samme risiko som i totalbefolkningen; SIR > 1 betyr høyere risiko; SIR < 1 betyr er lavere risiko.

Offshore-ansatte mot Norges befolkning

Table 2. Standardized incidence ratios with 95% confidence intervals for cancer in 41 140 Norwegian offshore workers, followed by gender (1999–2009)

Cancer site, <i>subgroup</i>	ICD-10	Females, <i>n</i> = 4297				Males, <i>n</i> = 36 843			
		Obs	Exp	SIR	95% CI	Obs	Exp	SIR	95% CI
Lymphohaematopoietic	C81–C96	8	10.9	0.73	0.30–1.38	158	177.8	0.89	0.77–1.05
<i>Lymphoproliferative</i>	C81–C91	3	8.3	0.36	0.07–1.06	133	141.7	0.94	0.79–1.11
<i>Hodgkin lymphoma</i>	C81	–	–	–	–	15	12.4	1.21	0.68–1.99
<i>Non-Hodgkin lymphoma</i>	C85	1	4.8	0.21	0.01–1.17	67	76.3	0.88	0.68–1.12
<i>Multiple myeloma</i>	C90	2	1.5	1.35	0.16–4.86	27	27.0	1.00	0.66–1.45
<i>Acute lymphoid leukaemia</i>	C91.0	–	–	–	–	3	1.9	1.57	0.32–4.60
<i>Chronic lymphoid leukaemia</i>	C91.1	–	–	–	–	21	22.0	0.95	0.59–1.46
<i>HG-NHL/ALL</i>	C85, 91.0	–	–	–	–	32	35.2	0.91	0.62–1.28
<i>LG-NHL/CLL</i>	C85, 91.1	1	3.6	0.27	0.01–1.53	59	63.3	0.93	0.71–1.20
<i>Myeloproliferative</i>	C92–C94	5	2.6	1.96	0.64–4.57	26	34.8	0.75	0.49–1.10
<i>Acute myeloid leukaemia</i>	C92.0	5	0.9	5.29	1.72–12	13	12.9	1.01	0.54–1.73
<i>Chronic myeloid leukaemia</i>	C92.1	–	–	–	–	2	3.8	0.52	0.06–1.89
<i>Myelodysplastic syndrome</i>	D46	–	–	–	–	6	7.0	0.86	0.31–1.86

ICD-10, International Classification of Diseases 10th revision; Obs, no. of observed cancer cases; Exp, no. of expected cancer cases. **Bold** SIRs and CIs indicate statistically significant estimates at a 0.05 level. (Tabell 2 i Stenehjem og medarb., 2014)

SIR (standardisert incidensratio) tilsvarer "relativ risiko sammenlignet med totalbefolkningen".
 SIR = 1 betyr samme risiko som i totalbefolkningen; SIR > 1 betyr høyere risiko; SIR < 1 betyr er lavere risiko.

Relativ risiko for *akutt leukemi* og *multippelt myelom* etter eksponering for benzen, blant 25 000 norske offshoreansatte fulgt i perioden 1999–2011

(Stenehjem og medarb. 2015)

Fra tabell 4 og 5: Relativ risiko (HR) for akutt myelogen leukemi og multippelt myelom (myelomatose) etter eksponering for benzen

Eksponering	Akutt myelogen leukemi (AML)				Multippelt myelom			
	Tilfeller (n)	HR	95% KI	P _{trend}	Tilfeller (n)	HR	95% KI	P _{trend}
Kumulert (i ppm-år)								
0 (ueksponert)	2	1,0	(referanse)		4	1,0	(referanse)	
> 0–0,037	2	1,40	0,18–11		3	0,99	0,22–4,52	
0,038–0,123	1	0,85	0,08–9,3		3	1,14	0,26–5,10	
0,124–0,948	5	4,85	0,88–27		7	3,25	1,00–10	
				0,052				0,024

ppm-år = "parts per million" • varighet i år; HR = "hazard ratio" ≈ relativ risiko; KI = konfidensintervall

Relativ risiko for *hudkreft* etter varighet av hudeksponering for råolje, blant 25 000 norske offshoreansatte fulgt i perioden 1999–2011

(Stenehjem og medarb. 2017)

Fra tabell 5: Relativ risiko (HR) for hudkreft (*melanom og ikke-melanom*) etter varighet av hudeksponering for råolje

Eksponering	Overarm				Underarm og hånd			
	Tilfeller (n)	HR	95% KI	P _{trend}	Tilfeller (n)	HR	95% KI	P _{trend}
0 (ueksponert)	2	1,0	(referanse)		2	1,0	(referanse)	
> 0–6	4	1,16	0,19–5,61		0	-	-	
> 6–14	3	0,91	0,14–5,76		5	2,84	0,48–17	
>14–34	1	0,44	0,04–4,74		6	4,37	0,84–23	
				0,483				0,005

HR = "hazard ratio" ≈ relativ risiko; KI = konfidensintervall; P_{trend} < 0,05 regnes som "statistisk signifikant"

Er dette ny kunnskap?

Ja og nei

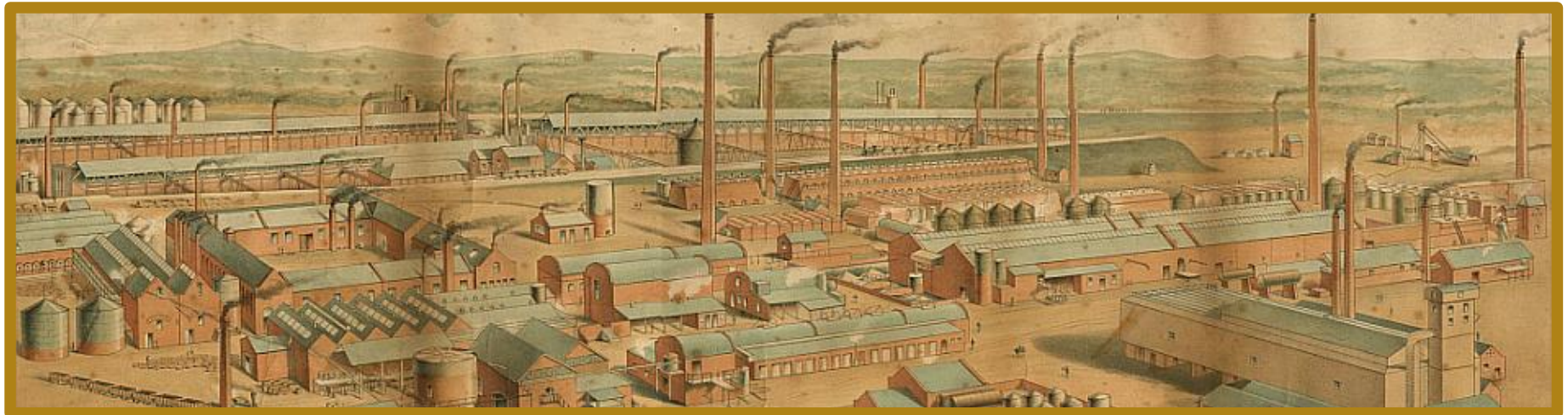
Spørsmål:	Svar:
Får norske offshore-ansatte mer eller mindre kreft enn folk flest?	Foreløpig ikke sett store forskjeller, vår studie viser 17% mer kreft blant kvinnelige offshore-ansatte, 3% mer blant menn
Er det tegn til arbeidsrelatert kreft?	Funn tyder på at benzen-eksponerte har høyere risiko for leukemi, multippelt myelom og kanskje kronisk lymfatisk leukemi
– annen arbeidsrelatert kreft?	Det er økt risiko for hudkreft på hender og underarm blant dem som får råolje på huden og/eller er utsatt for benzen
Er slike funn kjent fra studier i andre land og i arbeidstakergrupper?	Ja, tilsvarende funn er gjort i Storbritannia, USA, Australia, Canada, Sverige, Italia, Tyrkia, Kina etc.
Er det kreftfare knyttet til bruk av nye kjemiske stoffer?	For tidlig å si. Situasjonen er utfordrende: mange kjente og mulig kreftfremkallende stoffer, og få målinger av eksponering

Kreft blant olje-eksponerte, en nyhet?

- En del av den europeiske olje-historien:

Ca 1850 startet industriell produksjon og raffinering av olje ("shale oil") fra oljeskifer i Frankrike og Skottland

Young's Paraffin Light & Mineral Oil Company, Scotland



© Almond Valley Heritage Trust

Formål: olje til lamper og til smøring av maskiner, voks "paraffin wax"

- **Hudkreft påvist blant produksjonsarbeidere og brukere av smøreolje**

Ogston 1871; Bell 1876 (Edinburgh Medical Journal): Alvorlige hudplager og hudkreft blant parafin-destillatører

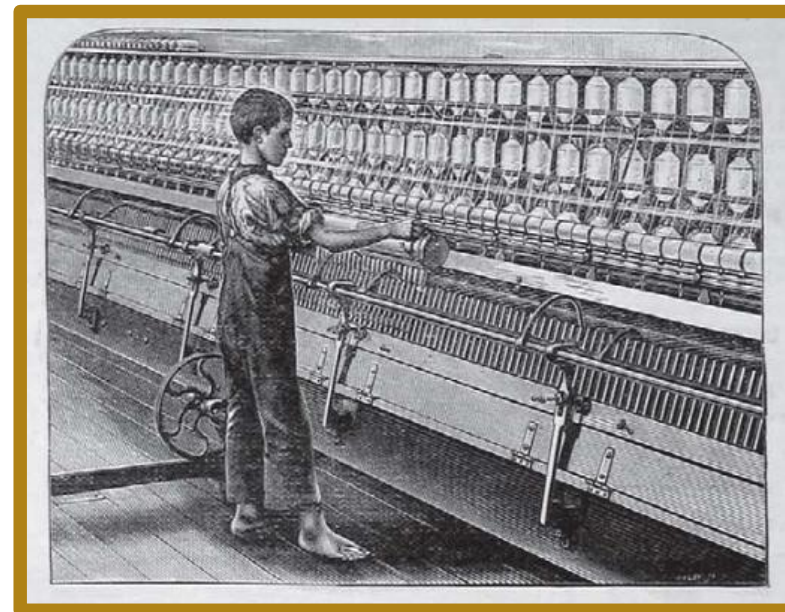
Scott 1922 (om hudkreft):

Of the 19 cases among paraffin shed men the lesions were most prevalent on the arms, forearms, and hands, thus :

Hands, forearms, and arms	12 = 63 per cent.
Face, neck, and ear	3 = 16 ,,
Scrotum	3 = 16 ,,
Groin	1 = .5 ,,

Kreft og hydrokarboner gjennom 250 år

- "Mule spinners" (UK)
 - Passet spinnerimaskinene, kontinuerlig utsatt for oljesprut
 - Økende antall maskiner/fabrikker utover 1800-tallet
- Mule spinners' cancer
 - 1870–80-tallet tidligste tilfeller rapportert til fabrikktilsynet
 - Økende antall tilfeller utover tidlig 1900-tall; mest vanlig: *hudkreft på pungen (scrotum)*
- Hudkreft, en gjenganger knyttet til kull, olje og hydrokarboner
 - Feiergutter i London; beskrevet 1740 og 1775 (Percivall Pott)
 - Etter eksponering for skjæreoljer; 1950 og 1952:



SKIN CANCER OF THE HAND AND FOREARM

BY

C. N. D. CRUICKSHANK and A. GOUREVITCH

From the Medical Research Council Industrial Medicine Research Unit, Birmingham Accident Hospital, United Birmingham Hospitals

(RECEIVED FOR PUBLICATION AUGUST 20, 1951)

A previous investigation (Cruickshank and Squire, 1950) demonstrated that a risk of skin cancer may occur in the engineering industry as a result of exposure to mineral oils. The conclusions were based upon the presence of hyperkeratoses observed upon the arms of machine operators, the biological

factory. Of the 56 Birmingham cases, 44 were male and the subsequent information refers only to these cases.

The main findings are set out in Table 1. This has been arranged exactly as in the investigation previously reported in order that comparisons may

Brit. J. industr. Med., 1952, 9, 74.

Historien om benzen

- **Løsemiddel og byggekloss – flyktig og farlig**

1825: Identifisert

1850 (ca): Industriell produksjon: til kjemisk produksjon, løsemiddel (avfetting, gummi, lim), forbrukerprodukter (tidligere: after-shave, mot kikhoste, flekkfjerner, malingfjerner), tilsetning i bensin før bly, produksjon av plast, fargestoffer, medikamenter ...

- **Helseskader**

1897: Santesson beskrev 9 tilfeller, hvorav 4 dødsfall, "kronisk benzenforgiftning" (aplastisk anemi = sterkt svekket bloddannelse/ beinmargssvikt)

1928: Delore & Borgomano, første beskrivelse av benzenrelatert leukemi

1938: Penati & Vigliani, "beinmargshyperplasi", akutt og kronisk leukemi

1960–70-tallet: Mange tilfeller av leukemi rapportert blant ansatte i skoproduksjon (Italia, Tyrkia)

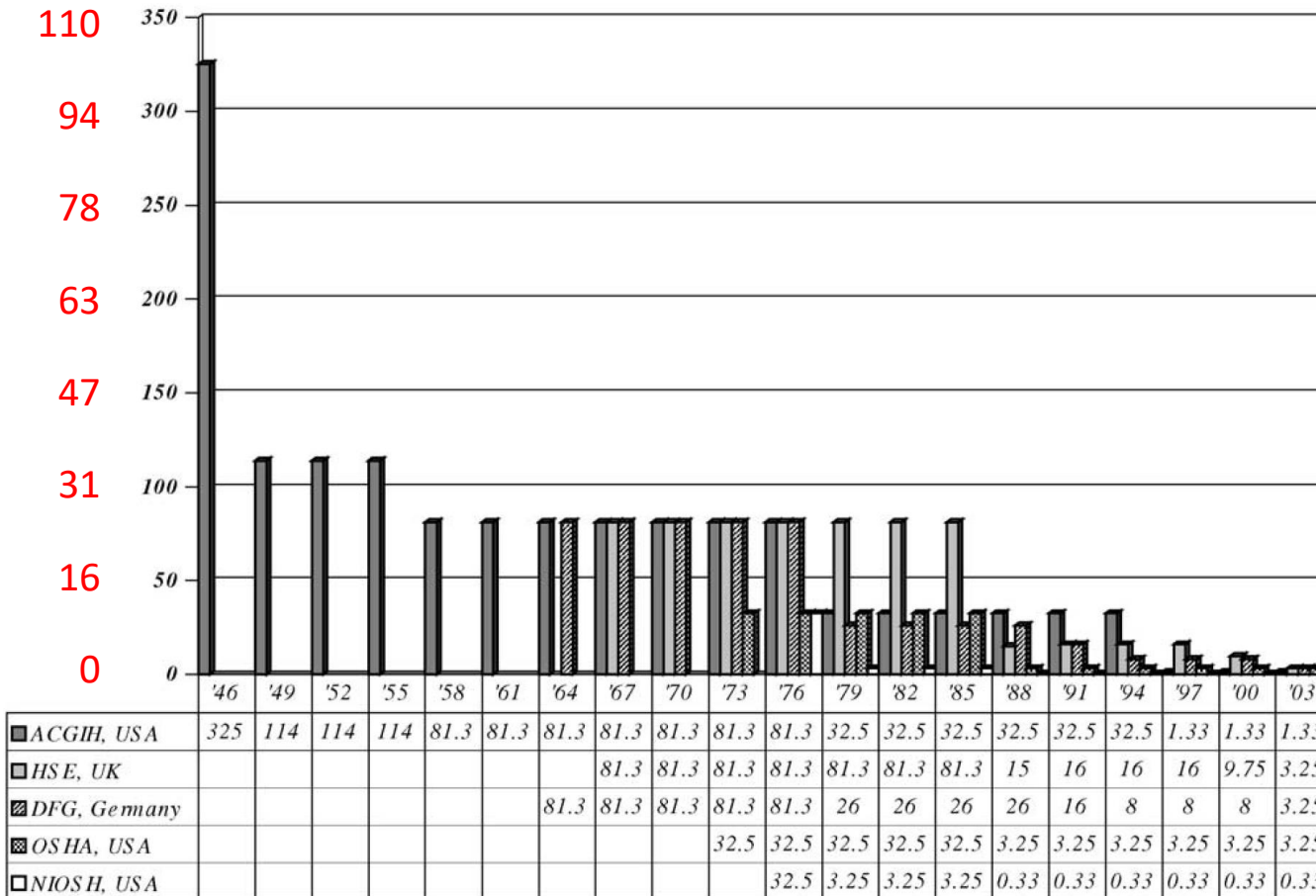
1982: IARC klassifiserte benzen som kreftfremkallende for mennesker

Anbefalinger og grenseverdier for benzen

ppm:

A.C. Capleton, L.S. Levy / *Chemico-Biological Interactions* 153–154 (2005) 43–53

45



Benzen:

3,25 mg/m³ ≈ 1 ppm

0,33 mg/m³ ≈ 0,1 ppm

Nederland TLV 0,2 ppm

EU utreder TLV 0,05 ppm

Fig. 1. Trends in advisory and regulatory benzene occupational exposure limits in Germany, the United Kingdom and the United States of America. ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists; DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft; HSE, Health and Safety Executive; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; OSHA, Occupational Safety and Health Administration; UK, United Kingdom; USA, United States of America. Adapted from: [11,53–60].

Antall krefttilfeller 1999–2016; – til nye studier

Cancer type (male, except for breast)	1999–2016 No.
Colon	183
Rectum	114
Pancreas	65
Bronchus and Lung	304
Melanoma of skin	170
Non-melanoma skin cancer	95
Mesothelioma	26
Prostate	1060
Kidney	101
Urinary bladder	149
Brain	75
Lymph and Bone marrow	236
Breast (women)	78