

---

# miljø og sundhed

Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter

Supplement nr. 5, november 2005

---

## Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002

**Temanummer**

---

## Indhold

Forord .....	3
Center for Miljørelateret Kræft (CEMIK) .....	7
Kost og brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten .....	12
Kræft og arbejdsmiljø .....	16
Medfødte forskelle i følsomhed over for kræftfremkaldende påvirkninger hos danskere .....	19
Undersøgelse af genetisk følsomhed for kræft og kræft risiko ved rustfrit stålsvejsning .....	26
Studier af sammenhæng mellem helbreds- udfald og størrelsesdifferentierede partikler i København .....	31
Organiske klorerede miljøforureninger og risiko for brystkræft .....	34
Abstracts af projekter støttet af programmet: Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002 .....	39

## Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratører, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

## Udgives af:

Indenrigs- og Sundhedsministeriets  
Miljømedicinske Forskningscenter

## Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)  
Lis Keiding  
Hilde Balling

11. årgang, supplement nr. 5, november 2005.

Oplag 1.000, tilsendes gratis ved henv. til:

ISMFs sekretariat  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: Scanprint A/S  
ISSN 1395-5241  
ISSN elektronisk 1601-4146  
URL: <http://www.ismf.dk/blad/msS05>

## Miljømedicinsk forskning på kræftområdet

I en nordisk undersøgelse ”Avoidable cancers in the Nordic countries” blev det i 1997 estimeret, at den andel af kræfttilfælde, som kunne undgås i år 2000, hvis veldokumenterede årsager til kræft blev elimineret, for Danmarks vedkommende var ca. 30 %, non-melanom hudkræft ikke medregnet. Dette skal sammenholdes med, at man regner med, at 85 % af alle kræfttilfælde skyldes miljø- og livsstilsfaktorer.

Der er således behov for mere forskning, der kan tilvejebringe viden om såvel årsager til kræftsygdommens opståen som viden om beskyttende faktorer og dermed bedre muligheder for forebyggelse.

Det var derfor med glæde, at ISMF erfarede, at der i forbindelse med finanslovsforhandlingerne for år 2000 blev afsat 5 mio. kr. per år i perioden 2000-2002 til intensiveret miljømedicinsk forskning på kræftområdet. Ydermere fik ISMFs centerråd til opgave at udmønte disse midler.

Resultater fra forskningsprojekter publiceres traditionelt i internationale tidsskrifter, men sideløbende hermed er det en vigtig opgave at formidle forskningsresultater på dansk.

ISMF afholder derfor en temadag den 23. november i år og udgiver samtidigt dette temanummer med henblik på formidling af resultater fra programmet: Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002.

Redaktionen siger tak til de mange forskere, som har medvirket til udarbejdelse af dette temanummer og håber, at det vil få rigtig mange læsere.

Redaktionen

---

## Forord

I år 2000 blev der i forbindelse med finanslovsforhandlingerne afsat i alt 15 mio. kr. til intensiveret miljømedicinsk forskning på kræftområdet - midler, som er blevet udmøntet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter under programmet ”Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002”.

En del af midlerne kunne anvendes til dannelse af et center, der ville bidrage væsentligt med ny viden om sammenhænge mellem miljø og kræft og til forskeruddannelse på dette område. Efterfølgende blev Center for Miljørelateret Kræft (CEMIK), efter to ansøgningsrunder og international evaluering, dannet med en bevilling på i alt 6 mio. kr. De resterende 9 mio. kr. er udbudt en gang årligt i tre år til enkeltstående projekter inden for området miljø og kræft.

Resultaterne fra programmet publiceres i videnskabelige tidsskrifter og evt. i nationale rapporter. Nogle resultater er desuden allerede beskrevet i artikler i ISMFs formidlingsblad ”miljø og sundhed”.

Derudover afholder ISMF en temadag på Arbejds miljøinstituttet i København den 23. november i år, hvor forskere holder indlæg om nogle af de projekter, der har modtaget støtte fra programmet, både projekter inden for CEMIK og enkeltprojekter, og samtidigt udgives dette temanummer. Planlægning af temadag og temanummer er varetaget af en arbejdsgruppe under ISMF med følgende sammensætning:

Professor, dr. med. Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.  
Programleder, ph.d. Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.  
Afdelingsleder, overlæge, ph.d. Anne Tjønneland, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse.  
Seniorforsker, ph.d. Ulla Vogel, Arbejds miljøinstituttet.  
Hilde Balling, faglig sekretær for ISMF og  
Anette Bindslev, sekretær for ISMF

Til temanummeret har Anne Tjønneland, Ole Raaschou-Nielsen og Steffen Loft skrevet en artikel om CEMIK, hvor betydningen af forskningen i CEMIK og de videre perspektiver heraf beskrives, foruden en oversigt over resultaterne.

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og ca. en ud af ti kvinder udvikler brystkræft. Kun for en mindre del af tilfældene er risikofaktorerne kendt. Anja Olsen og Anne Tjønneland skriver om resultaterne af de undersøgelser i CEMIK, som skulle belyse risikofaktorer for brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten.

Johnni Hansen bidrager med en artikel om kræft og arbejdsmiljø, hvor bl.a. den danske kortlægning af risikoen for forskellige kræftformer fordelt på branchegrupper omtales, og gør opmærksom på, at arbejdsmarkedet er under konstant forandring med nye vækstområder, hvorfor der fortsat er behov for at følge udviklingen i risiko for kræft på arbejdsmiljøområdet.

Sanna L. Kjær, Håkan Wallin, Anja Olsen, Bjørn A. Nexø, Anne Tjønneland, Ole Raaschou-Nielsen, Kim Overvad og Ulla Vogel har skrevet en artikel, der sammenfatter 4 års undersøgelser af betydningen af genetisk variation for risikoen for at få kræft i bryst, lunger og hud.

---

Lisbeth E. Knudsen skriver om undersøgelser, der skal belyse betydningen af individuel følsomhed for resultaterne af målinger af kromosomskader og DNA reparation, sygelighed og kræftdødelighed i en kohorte af rustfrit stålsvejsere og kontrolpersoner, der er startet i 1987.

Finn Palmgren og Steffen Loft skriver om de etablerede målinger af størrelsesfraktionerede ultrafine partikler og hvordan disse målinger, sammen med de udviklede statistiske værktøjer og modeller og de øvrige luftforureningsmålinger, kan anvendes til tidsseriebaserede undersøgelser af sammenhænge mellem helbredseffekter og luftforurening i København.

Den sidste artikel i temanummeret beskæftiger sig ligeledes med risikofaktorer for brystkræft. Ole Raaschou-Nielsen beskriver egen forskning vedrørende organiske klorerede miljøforureninger og risiko for brystkræft og resumerer desuden resultaterne af tidligere publicerede danske og internationale studier på dette område.

Foruden disse 7 artikler indeholder temanummeret abstracts af 24 projekter, der har modtaget støtte fra programmet ”Miljømedicinsk forskning på kræftområdet”. Tilsammen giver disse abstracts et godt indtryk af de mange resultater, som forskningsprogrammet har medført og der vil fortsat blive publiceret resultater fra programmet. Disse vil blive formidlet i ISMFs blad og publikationslisten på ISMFs hjemmeside vil løbende blive opdateret.

København, november 2005  
Arbejdsgruppen

---

# Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002

## Artikler

Center for Miljørelateret Kræft (CEMIK)

Kost og brystkræft i "Kost, kræft og  
helbred" kohorten

Kræft og arbejdsmiljø

Medfødte forskelle i følsomhed over for  
kræftfremkaldende påvirkninger hos danskere

Undersøgelse af genetisk følsomhed for kræft og  
kræftisiko ved rustfrit stålsvejsning

Studier af sammenhæng mellem helbredsudfald  
og størrelses-differentierede partikler i København

Organiske klorerede miljøforureninger  
og risiko for brystkræft



---

## Center for Miljørelateret Kræft (CEMIK)

Af Anne Tjønneland<sup>1</sup>, Ole Raaschou-Nielsen<sup>1</sup> og Steffen Loft<sup>2</sup>

---

I forbindelse med forskningsprogrammet ”Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002” blev der bevilget midler til et 3-årigt tværfagligt forskningscenter med titlen Center for Miljørelateret Kræft (CEMIK) med formålet at undersøge miljørelaterede årsager til kræft i bryst og lunger, med udgangspunkt i etablerede befolkningsundersøgelser.

Lunge- og brystkræft er de to væsentligste kræftformer i den vestlige verden, herunder Danmark. Betydelige medvirkende årsager og modificerende faktorer for udvikling af disse kræftformer skal sandsynligvis findes i det omgivende miljø og visse livsstilsfaktorer, herunder kostens sammensætning. Trafikgenereret luftforurening kan meget vel være det væsentligste ydre miljøproblem i Danmark. For at kunne forebygge optimalt gennem regulering og rådgivning er det afgørende at identificere risikofaktorer, dosis-respons sammenhænge og interaktioner. Bryst- og lungekræft ser ud til at have flere fælles mekanistiske forhold og risikofaktorer, herunder følsomhedsforhold knyttet til metabolisme og individuel evne til DNA reparation.

Danske registre, befolkningsundersøgelser og nye metoder til vurdering af eksponering og individuel følsomhed giver optimale betingelser for at undersøge sammenhænge mellem miljøfaktorer og kræft. Til at udnytte disse muligheder kræves en stærk samlet tværfaglig indsats fra forskere inden for kræftepidemiologi, biomedicin/kræftmekanismer og måle- og modeleringsteknik, hvilket vil give betydelige synergieffekter. Dette blev opnået gennem det tværfaglige CEMIK, der er blevet ledet af professor, dr. med. Steffen Loft, Afdeling for Miljø-

og Arbejdsmedicin ved Københavns Universitet og har haft deltagere fra 9 institutioner, se abstract side 44.

CEMIK har haft en bestyrelse bestående af: Steffen Loft (formand), Anne Tjønneland, Ole Raaschou-Nielsen, Herman Autrup, Ulla Vogel, Ole Hertel og Finn Gyntelberg. Derudover har der været et betydeligt eksternt samarbejde nationalt, såvel som internationalt.

CEMIK har, med udgangspunkt i etablerede befolkningsundersøgelser, fokuseret på miljørelaterede årsager til kræft i bryst og lunger med henblik på:

1) at identificere miljørelaterede risikofaktorer for udvikling af brystkræft. De centrale hypoteser var: a) oxidativt stress som følge af energirig kost, udsættelse for hormonforstyrrende stoffer og/eller andre miljøfaktorer som opløsningsmidler og forbrændingsprodukter (PAH) øger risikoen for brystkræft; b) evnen til omsætning af østrogener og fremmedstoffer og til DNA reparation modificerer risikoen knyttet til disse faktorer; c) en kost, der er rig på frugt og grønt, beskytter mod brystkræft gennem styrkelse af organismens antioxidative forsvar.

2) I relation til lungekræft var det formålet at belyse hypoteserne, a) udsættelse for trafikgenereret luftforurening øger risikoen for lungekræft, b) en kost, der er rig på frugt og grønt, og fysisk aktivitet beskytter mod lungekræft og c) måling af biomarkører for eksponering i kombination med bestemmelse af genetisk betingede evner til metabolisme af fremmedstoffer og DNA reparation kan anvendes til at identificere følsomme personer med høj risiko for senere at udvikle lungekræft.

---

<sup>1</sup> Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

<sup>2</sup> Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

---

## Miljørelaterede årsager til kræft i brystet

I undersøgelsen indgik 434 postmenopausale kvinder, som blev diagnosticeret med brystkræft blandt de 29.875 kvinder, der deltog i projektet "Kost, kræft og helbred" i perioden mellem dataindsamlingen fra 1993-1997 og frem til 31/12 2000. Projektet omfattede et samarbejde mellem en lang række forskningsinstitutioner. Eksponeringsoplysningerne omfattede dels spørgeskemaoplysninger om kost og livsstil, dels analyse af blodprøver, indsamlet ved baseline, herunder polymorfier af DNA reparationsgener og metabolismegener, endogene hormonniveauer, østrogenmetabolitter, IGF og IGFBP (insulinlike growth factor-binding protein), enterolacton, aktivitet af anti-oxidanter i røde blodlegemer, oxidation af lipider og proteiner, DNA reparationsprodukter samt organochloriner i fedtvævet. Derudover måltes to metabolitter af østrogen 2-hydroxy-østradiol/østron (2OHE) og 16- $\alpha$ -hydroxy-østradiol (16- $\alpha$ -OHE) med ELISA i urin opsamlet fra kvinderne ved indgang i projektet. Urinprøverne blev endvidere anvendt til måling af evnen til at omdanne østrogen til disse metabolitter via omdannelsesprodukter fra koffein og oxidativ DNA skade ved udskillelse af et reparationsprodukt, hvor der til begge undersøgelser blev benyttet væskechromatografi. Til de analyser, som krævede biologisk materiale, blev der anvendt et "nested case-control" design, hvor en kontrol blev udvalgt til hver case, mens de øvrige analyser blev udført som traditionelle kohorteanalyser.

Analyser vedrørende kostens betydning for udviklingen af brystkræft viste, at frugt og grønt ikke har en generel beskyttende effekt mod brystkræft, dog fandt vi, at der var en beskyttende effekt for østrogen-receptor negativ brystkræft. Vi undersøgte indtagelsen af A, C og E vitamin fra både kost og kosttilskud og fandt, at en høj C vitamin indtagelse øgede risikoen for brystkræft, mens A og E vitamin ikke havde betydning. Risikoen for brystkræft steg med 10 % per 10 gram alkohol indtagelse. Der fandtes ikke forskel på risikoen for de forskellige typer af alkohol, ligesom drikkefrekvens og drikkestart ikke fandtes at have betyd-

ning. Brug af hormoner i menopausen var associeret med en fordobling af risikoen for brystkræft, når man sammenlignede med kvinder, der aldrig havde brugt HRT. En høj koncentration af enterolacton i plasma viste sig at beskytte mod specielt østrogen-receptor negativ cancer. Der fandtes ingen positiv association mellem indholdet af organochloriner i fedtvævet og risikoen for brystkræft. En specifik haplotype på kromosom 19 viste sig at være associeret til risikoen for tidlig brystkræft, mens andre polymorfier i DNA reparationsgener ikke var associeret med brystkræft. Polymorfien GPX1 Pro198Leu var associeret med nedsat GPX aktivitet og øget risiko for brystkræft. Der fandtes ingen association mellem IGF og de tilhørende bindingsproteiner og risikoen for brystkræft blandt postmenopausale kvinder. Herudover viste høj udskillelse af 2OHE sig, i modsætning til hvad man hidtil har troet, at være associeret med høj risiko for brystkræft, mens udskillelsen af 16- $\alpha$ -OHE ikke havde større betydning. Dette er vigtigt, da flere produkter, især i USA, promoveres som beskyttende mod brystkræft ved at øge dannelsen af 2OHE fra østrogen i kroppen, hvilket altså ikke kan være rigtigt. Analyser af DNA reparationsprodukter og koffeinmetabolitter pågår stadig.

Det endogene niveau af en række hormoner, bl.a. østron, østronsulfat, total østradiol og biotilgængeligt østradiol er blevet målt og publikationer er under udarbejdelse.

(For flere detaljer vedr. kost og risiko for brystkræft i denne undersøgelse, se selvstændig artikel side 12).

## Udsættelse for luftforurening og risiko for lungekræft

Vi identificerede 800 lungecancer cases blandt deltagerne i de store københavnske befolkningskohorter og udvalgte en kontrolgruppe af tilsvarende størrelse. Data om rygning, kost, uddannelse, BMI, erhverv, m.v. blev indhentet fra kohorternes databaser. Ved hjælp af CPR-registeret og telefoninterviews blev der oparbejdet adressehistorik fra 1960 og fremefter og



---

rygeoplysninger blev opdateret. Der er udviklet en model til beregning af luftforurening ved adresserne og trafikdata for disse adresser er p.t. (september 2005) ved at blive indhentet fra landets kommuner. For 250 cases og 250 kontroller blev der anvendt blodprøver fra ”Kost kræft og helbred” kohortens biobank til at analysere for polymorfier i metabolisme- og DNA reparationsgener, bulky DNA addukter og biomarkører for oxidativ skade blev målt i urinprøver fra biobanken.

Projektet er forløbet planmæssigt bortset fra forsinkelse i udvikling af beregningsmodellen til luftforurening samt indhentning af inputdata til modellen. Vi har indtil videre fundet, at 1) et højt indhold af frugt og grønt synes at have en beskyttende effekt mod lungecancer, 2) fysisk aktivitet ikke synes at påvirke risikoen for lungecancer, 3) bulky DNA addukter målt i lymfocytter er svagt associeret til lungecancer, 4) der ikke var en overall sammenhæng mellem 8-oxodG og m7Gua målt i urin og lungecancer, men at 8-oxodG var en prædikator for lungecancer blandt aldrig rygere, 5) polymorfier i DNA reparationsgenerne XPD, XPC, XPA og XRCC3 er associeret med risiko for lungekræft, mens polymorfier i gener kodende for base excision repair proteiner ikke er associeret med risiko for lungekræft, 6) GSTT1 nul-genotypen var associeret med en øget risiko for lungekræft, mens vi for de øvrige målte polymorfier i metabolismegener ikke fandt nogen overall sammenhæng med risiko for lungekræft (GSTA1, GSTM1, GSTM3, GSTP1, NQO, NAT2 og CYP1B). På grund af forsinkelse i bestemmelse af luftforurening ved deltagernes adresser venter vi stadig på resultaterne for luftforurening.

### Betydning for fagområdet og perspektiver

De to væsentligste kræftformer i Danmark, lunge- og brystkræft, mistænkes for at have betydelige medvirkende årsager i det omgivende miljø, arbejdsmiljø og kosten. CEMIK har bidraget væsentligt til videre afklaring af dette og af individuelt betinget følsomhed i relation til dette. Det videre arbejde baseret på CEMIK vil bidrage yderligere, især forventes afgørende

resultater vedr. sammenhæng mellem luftforurening og risiko for lungekræft.

Der er publiceret mere end 20 internationale artikler helt eller delvist baseret på arbejdet i CEMIK og flere vil følge. CEMIK har endvidere bidraget væsentligt til forskeruddannelse, idet der indgik 3 ph.d.-forløb og en række postdoc forløb, som i høj grad arbejdede på tværs af delprojekterne. Synergieffekterne og den gensidige læring i det tværfaglige miljø fik her en særlig betydning. Arbejdet i CEMIK har været koordineret ved jævnlige møder med diskussion af planer, resultater og tolkning.

Det skal dog ikke glemmes, at store dele af arbejdet i og omkring CEMIK har modtaget betydelig støtte fra andre kilder, bl.a. Kræftens Bekæmpelses Læge og Naturvidenskabelige forskningsudvalg (DLNU), Forskningsrådene og Københavns Universitet, hvor CEMIK som kerne har haft stor betydning.

De gunstige betingelser i form af store undersøgelser med velkarakteriserede populationer, velfungerende registre og den betydelige epidemiologiske og molekylære/biomedicinske kompetence i CEMIK giver mulighed for forskningsresultater på højeste internationale niveau. Det tværfaglige forskningsmiljø omkring CEMIK er blevet særdeles godt rustet og motiveret til at arbejde videre med andre betydelige miljømedicinske problemer på et fagligt højt niveau med de integrerede molekylær-epidemiologiske metoder og modelbaseret eksponeringsvurdering. Det er også lykkedes at skaffe midler til et sådant fortsat arbejde, bl.a. i den større tværgående forskergruppe AIRPOLIFE.

### Samlede publikationer fra CEMIK

Bak H, Autrup H, Thomsen BL, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Loft S. *Bulky DNA adducts as risk indicator of lung cancer in a Danish cohort*. Int J Cancer. In press.

Bak H, Christensen J, Thomsen BL, Tjønneland A, Overvad K, Loft S, Raaschou-Nielsen O. *Physical activity and risk for lung cancer in a Danish cohort*. Int J Cancer 2005;116:439-45.

- 
- Grønbaek H, Flyvbjerg A, Mellekjær L, Tjønneland A, Christensen J, Toft Sørensen H, Overvad K. *Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, and breast cancer risk in postmenopausal women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1759-64.
- Jacobsen NR, Nexø BA, Olsen A, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Vogel U. *No association between the DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 2:84-5.
- Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø B, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Vogel U. *XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer.* Cancer Letters 2004;213:67-72.
- Nexø BA, Vogel U, Olsen A, Ketelsen T, Bukowy Z, Thomsen BL, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. *A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of postmenopausal breast cancer at an early age.* Carcinogenesis 2003;24:899-904.
- Nielsen T, Olsen A, Christensen J, Overvad KL, Tjønneland A. *Dietary carbohydrate intake is not associated with breast cancer incidence rate ratio among postmenopausal Danish women.* J Nutr 2005; January.
- Nissen SB, Tjønneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Dragsted LO, Thomsen B. *Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women.* Cancer, Causes Control 2003;14:695-704.
- Olsen A, Bach Knudsen KE, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S, Tjønneland A. *Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:2084-9.
- Olsen A, Tjønneland A, Thomsen B, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S, Olsen JH. *Fruits, vegetables and breast cancer incidence rate among postmenopausal women according to estrogen receptor status, a prospective study.* J Nutr 2003;133:2342-7.
- Skuladottir H, Tjønneland A, Overvad K, Stripp C, Christensen J, Raaschou-Nielsen O, Olsen JH. *Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?* Lung Cancer 2004;45:1-10.
- Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Møller S, Tjønneland A. *Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate.* J Nutr 2003;133:3664-9.
- Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *A genetic polymorphism in prostaglandin synthase 2 (8473, t - C) and the risk of lung cancer.* Cancer Letters 2005;226:49-54.
- Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Genetic polymorphisms in CYP1B1, GSTA1, NQO1 and NAT2 and the risk of lung cancer.* Cancer Lett 2005;221:185-90.
- Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, Mellekjær L. *Hormone replacement therapy and incidence rate ratio of breast cancer: a prospective cohort study in Denmark.* Cancer 2004;100:2328-37.
- Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Stripp C, Overvad K, Olsen JH. *Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study.* J Nutr 2003;134:173-8.
- Tjønneland A, Thomsen BL, Stripp C, Christensen J, Overvad K, Mellekjær L, Grønbaek M, Olsen JH. *Alcohol drinking patterns and risk of postmenopausal breast cancer in Denmark: A prospective cohort study.* Cancer Causes & Control 2003;14:277-84.
- Vogel U, Laros I, Jacobsen NR, Thomsen BL, Bak H, Olsen A, Bukowy Z, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Two regions in chromosome 19 q13.2-3 are associated with risk of lung cancer.* Mut Res 2004; 546:65-74.
- Vogel U, Nexø BA, Thomsen B, Jacobsen N, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. *No association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:170-1.
-

---

Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. *No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer*. *Biochemical Genetics* 2004;42:453-60.

Vogel U, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer*. *Cancer Lett* 2005;222:67-74.

Wellejus A, Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Loft S. *Urinary hydroxysterogens and breast cancer risk among postmenopausal women*. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2005;14:2137-42.

Accepted and submitted:

Loft S, Svoboda P, Kasai H, Tjønneland A, Vogel U, Møller P, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Urinary excretion of guanine nucleotide damage products and the risk of lung cancer*. Submitted.

Mellemkjær L, Bigaard J, Tjønneland A, Christensen J, Thomsen B, Johansen C, Overvad K, Olsen JH. *Body composition and breast cancer in postmenopausal women: A Danish prospective cohort study*. (Submitted Obesity Res).

Ravn-Haren G, Vogel U, Olsen A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Thomsen BL, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A. *Association between Hgpx1Pro198Leu polymorphism, erythrocyte CPX activity, and breast cancer risk*. (Under revision Carcinogenesis).

Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen S, Overvad K, Thomsen BL. *Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark*. (Accepted Eur J Clin Nutr).

---

# Kost og brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten

Af Anja Olsen og Anne Tjønneland, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

---

## Introduktion

I år 2000 blev der, ved hjælp af fondsmidler bevilget af Det Læge- og Naturvidenskabelige Udvalg, Kræftens Bekæmpelse og programmet: Miljømedicinsk Forskning på Kræftområdet, som blev udmøntet af Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter, igangsat et forskningsprojekt (CEMIK), der bl.a. skulle belyse risikofaktorer for brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten (1). I denne artikel vil vi summere resultaterne af de analyser, som har beskæftiget sig med kost i relation til udviklingen af brystkræft.

Udgangspunktet for brystkræftstudiet var de 29.875 kvinder, der blev inkluderet i ”Kost, kræft og helbred” kohorten mellem 1993 og 1997. Vi fulgte kvinderne fra deres besøg på undersøgelsescentrene indtil den 31/12 2000, hvilket gav en gennemsnitlig opfølgningstid på 4,7 år. I den periode blev 434 kvinder diagnosticeret med brystkræft.

På nuværende tidspunkt er fire studier, omhandlende sammenhænge mellem kost og brystkræft, publiceret. Studierne omhandler: Indtag af frugt og grøntsager, indtag af vitamin A, E og C fra kost og kosttilskud, indtag af fisk samt indtag af kulhydrat.

## Frugt og grøntsager

Frugt og grøntsager har været tilskrevet en række sundhedsmæssige kvaliteter, blandt andet cancerforebyggelse. I forhold til brystkræft er det vanskeligt at komme med en entydig konklusion på baggrund af den epidemiologiske litteratur. Generelt er der ofte fundet beskyttende effekter i case-control studier, mens der ikke har kunnet påvises sammenhæng mellem indtag af frugt og grøntsager og brystkræftincidens i prospektive studier (2). Betyd-

ningen af frugt- og grøntsagsindtag har ikke tidligere været undersøgt i forhold til østrogen-receptor specifik brystkræft.

I ”Kost, kræft og helbred” kohorten fandt vi ingen sammenhæng mellem totalt indtag af frugt og grøntsager og generel brystkræftincidens (3), incidens rate ratio (IRR) = 1,02 (95 % CI: 0,98-1,06) for 100 gram/dag højere indtag. Efter opdeling af cases på baggrund af tumor østrogen-receptor status fandt vi en tendens til, at incidensen af østrogen-receptor positiv brystkræft var højere ved højere indtag af frugt, grøntsager og juice, mens incidensen af østrogen-receptor negativ brystkræft var lavere ved højere indtag. Associationerne nærmede sig dog kun signifikansgrænsen ( $p < 0,05$ ) når det totale indtag af frugt, grøntsager og juice blev inkluderet som én variabel; østrogen-receptor positiv brystkræft IRR = 1,05 (95 % CI: 1,00-1,10), østrogen-receptor negativ brystkræft IRR = 0,90 (95 % CI: 0,81-0,99), begge per 100 gram/dag.

## Vitamin A, E og C

De mulige kræftforebyggende effekter af frugt og grøntsager har i høj grad været tilskrevet det store indhold af antioxidative stoffer, der findes i frugt og grøntsager. Specielt har der været stor interesse om vitaminerne A (herunder beta-caroten), C og E (4). Den epidemiologiske litteratur omkring indtag af vitamin A, C og E og brystkræft blandt postmenopausale kvinder er begrænset, og resultaterne er ikke entydige (5-8). Vi valgte derfor at undersøge sammenhænge mellem indtag af disse vitaminer og brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten. Endvidere ønskede vi at undersøge, om vitaminernes betydnings afhang af kilden (kost eller kosttilskud).

---

Vi fandt ikke tydelige associationer mellem indtag af vitamin A eller E og brystkræft, mens incidensen af brystkræft var signifikant forhøjet blandt kvinder med høje indtag af vitamin C (9), IRR = 1,10 (95 % CI: 1,05-1,16) per 100 mg/dag højere indtag. Sammenhængen mellem vitamin C og brystkræft var upåvirket af justering for indtag af vitamin A og E samt justering for reproduktive forhold, tidligere fjernet benign brysttumor, længde på skoleuddannelse, brug af hormoner i forbindelse med overgangsalderen, BMI samt alkoholindtag. Ved opdeling i om indtaget af vitamin C stammede fra kost eller kosttilskud, fandt vi signifikant øget risiko ved begge kilder til vitamin C; også når de to vitamin C kilder blev justeret internt.

## Fisk

Fisk er en fødevarer, der bliver tillagt mange sundhedsmæssige kvaliteter. Derfor anbefales befolkningen i mange lande at spise fisk; i Danmark lyder anbefalingen på 200-300 gram fisk per uge (10). Fisk er en kilde til protein af høj kvalitet (indeholder alle essentielle aminosyrer), indeholder de fedtopløselige vitaminer A og D samt sporstoffer som selen og jod. Ydermere er fisk en vigtig kilde til polyumættede fede syrer, hvoraf specielt n-3 fedtsyre har været foreslået som kræftforebyggende (4). Den epidemiologiske litteratur er dog ikke entydig. Sammenhængen mellem fiskeindtag og risiko for brystkræft har ikke tidligere været undersøgt i et dansk, prospektivt materiale, ligesom sammenhængen med østrogen-receptor specifik brystkræft kun har været undersøgt i et tidligere studie (11).

Vi fandt en signifikant højere incidens af brystkræft blandt kvinder med høje indtag af fisk (12), IRR = 1,13 (95 % CI: 1,03-1,23) per 25 gram/dag højere indtag. Da vi stratificerede cases i forhold til østrogen-receptor status af deres tumor, fandt vi, at den øgede risiko alene var i forhold til østrogen-receptor positiv brystkræft IRR = 1,14 (95 % CI: 1,03-1,26). Der var ingen association med østrogen-receptor negativ brystkræft (IRR = 1,00 (95 % CI: 0,81-1,24)). Associationerne var beregnet for en

indtagelse af 25 gram/dag. For at undersøge om sammenhængen mellem fiskeindtag og brystkræft var relateret til fedtindholdet (som man kunne formode pga. n-3 hypotesen) eller tilberedningsmetoden (f.eks. dannelse af heterocycliske aminer ved stegning), opdelte vi fiskeindtaget i mager og fed fisk, ligesom vi undersøgte stegt, kogt og forarbejdet fisk separat. Vi fandt ingen tegn på, at sammenhængen mellem indtag af fisk og brystkræft varierede med fedtindhold eller tilberedningsmetode.

## Kulhydrater

Et højt indtag af simple kulhydrater har været sat i forbindelse med en øget risiko for brystkræft (13). Baggrunden for dette er, at indtag af simple kulhydrater muligvis øger niveauet af insulin-like growth factor 1 (IGF-1) i blodet. I *in vitro* forsøg har IGF-1 vist sig at virke som mutagen på brystceller (14-16). Endvidere har det været foreslået, at IGF-1 og østrogen har en synergistisk virkning ved stimulation af østrogenreceptorerne på tumorcellerne og derved stimulerer cellevekst og proliferation (17;18). I dette studie ønskede vi at undersøge betydningen af indtag af alle typer kulhydrater samt glykæmisk indeks og glykæmisk load for risikoen for at udvikle brystkræft i ”Kost, kræft og helbred” kohorten. Betydningen af kulhydratindtag, glykæmisk indeks eller glykæmisk load er ikke tidligere undersøgt i forhold til østrogen-receptor specifik brystkræft.

Indtag af kulhydrat var ikke associeret til brystkræftincidensen blandt kvinderne i kohorten (19). For totalt indtag af kulhydrat var IRR = 1,06 (95 % CI: 0,97-1,16), for 50 gram/dag højere indtag. Heller ikke når vi stratificerede i forhold til tumor østrogen-receptor status fandt vi nogen sammenhæng: Østrogen-receptor positiv brystkræft IRR = 1,02 (95 % CI: 0,92-1,14), østrogen-receptor negativ brystkræft IRR = 1,09 (95 % CI: 0,89-1,34), begge per 50 gram/dag. Opdeling af kulhydraterne i undertyper eller vurdering af de glykæmiske mål (glykæmisk indtag og glykæmisk load) viste heller ikke nogen tydelige associationer til brystkræftincidensen.



---

## Kommentarer

Resultaterne fra disse første publikationer omhandlende kost og risiko for brystkræft har styrket vores indsigt på en række områder.

At frugt og grøntsager ikke beskytter mod brystkræft er ikke i modstrid med resultaterne fra tidligere publicerede prospektive undersøgelser, men at vitamin C, der har været betragtet som et af de centrale kræftforebyggende stoffer i frugt og grøntsager, var associeret til en øget brystkræftincidens, var en overraskelse. Det har dog været foreslået, at vitamin C kan virke som en prooxidant under fysiologiske forhold (20), hvilket kan være en mulig forklaring på vores fund. Vitamin C i store doser er et hyppigt brugt kosttilskud, og konsekvenserne af en mulig kræftfremkaldende effekt kan derfor være alvorlige. Det her beskrevne studie er begrænset af en relativ kort opfølgingsperiode og begrænset statistisk styrke. Vi planlægger derfor snarest at gentage analyserne på vitamin C baseret på flere cases og længere opfølgningstid.

Vores hypotese var, at indtag af fisk, specielt fede fisk, skulle beskytte mod brystkræft. Og selvom denne hypotese primært var baseret på eksperimentelle studier, mens epidemiologiske studier generelt ikke har fundet nogen sammenhæng (21), var det et overraskende fund, at incidensen for brystkræft i vores undersøgelse var højere blandt kvinder med et højt fiskeindtag. Det er vanskeligt at komme med en meget klar konklusion på basis af vores studie. Sammenhængen mellem indtaget af fisk og brystkræft, specielt østrogen-receptor specifik brystkræft, bør undersøges i større studier.

Resultaterne fra kulhydratstudiet var i overensstemmelse med resultaterne fra tidligere prospektive studier, og vi kunne ikke påvise vores hypotese om, at høje indtag af kulhydrater øger risikoen for brystkræft. Vi fandt heller ikke støtte for hypotesen om, at IGF-1 og østrogen virker synergistisk i forhold til østrogen-receptorer. Måske skyldes vores manglende fund, at kulhydratindtag, glykæmisk indeks og glykæ-

misk load er for upræcise mål for blodets niveau af IGF-1.

De beskrevne studier er blot en lille del af de mulige sammenhænge, der formodes at eksistere mellem kost og brystkræft, og vi har en række nye studier på tegnebrættet. Blandt andet er betydningen af rødt kød et område, hvor litteraturen er inkonsistent, muligvis fordi informationer om tilberedningsmetoder og individuelle variationer i genetisk følsomhed er vigtige at medtage i analyserne; "Kost, kræft og helbred" kohorten åbner mulighed for at undersøge sådanne sammenhænge. Også betydningen af fuldkornsprodukter, specielt rugbrød, er interessant pga. af fuldkornets indhold af østrogenlignende stoffer.

## Referencer

1. Tjønneland AM, Overvad OK. *Diet, cancer and health - a population study and establishment of a biological bank in Denmark*. Ugeskr Laeger 2000;162(3):350-4.
2. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Lyon, France: IARCPress, 2003.
3. Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K et al. *Fruits and vegetables intake differentially affects estrogen receptor negative and positive breast cancer incidence rates*. J Nutr 2003;133(7):2342-7.
4. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington: World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research, 1997.
5. Graham S, Zielezny M, Marshall JR, Priore R, Freudenheim JL, Brasure JR et al. *Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State Cohort*. Am J Epidemiol 1992;136(11):1327-37.
6. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. *Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer*. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 1996; 144(2):165-74.

- 
7. Verhoeven DT, Assen N, Goldbohm RA, Dorant E, van 't V, Sturmans F et al. *Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study*. *Br J Cancer* 1997;75(1): 149-55.
  8. Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA et al. *Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6):547-56.
  9. Nissen SB, Tjønneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K et al. *Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women*. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):695-704.
  10. The Danish Veterinary and Food Administration. *More fish for more Danes*. *Foedevarenyt* 4, 2000.
  11. Hislop TG, Kan L, Coldman AJ, Band PR, Brauer G. *Influence of estrogen receptor status on dietary risk factors for breast cancer*. *CMAJ* 1988;138(5):424-30.
  12. Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Møller S et al. *Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate*. *J Nutr* 2003;133(11):3664-9.
  13. Burley VJ. *Sugar consumption and human cancer in sites other than the digestive tract*. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(4):253-77.
  14. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L et al. *Elevated insulin receptor content in human breast cancer*. *J Clin Invest* 1990;86(5):1503-10.
  15. Helle SI, Lonning PE. *Insulin-like growth factors in breast cancer*. *Acta Oncol* 1996;35 Suppl 5:19-22.
  16. Yu H, Shu XO, Li BD, Dai Q, Gao YT, Jin F et al. *Joint effect of insulin-like growth factors and sex steroids on breast cancer risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(10):1067-73.
  17. Lykkesfeldt A. *Growth regulations of human breast cancer cells by estrogens and anti-estrogens*. *Doctorial thesis*. Department of Tumor Endocrinology, Institute of Cancer Biology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark, 1997.
  18. Yee D, Lee AV. *Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer*. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(1):107-15.
  19. Nielsen TG, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A. *Dietary carbohydrate intake is not associated with breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal women*. *J Nutr* 2004;134.
  20. Carr A, Frei B. *Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?* *FASEB J* 1999;13(9):1007-24.
  21. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL et al. *Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies*. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):78-85.
-

---

## Kræft og arbejdsmiljø

*Af Johnni Hansen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse*

---

Erhvervsmæssige påvirkninger har været kendt som årsag til kræft gennem flere hundrede år. Det er endvidere netop forskning i kemikaliepåvirkninger i forbindelse med arbejdet, der indtil videre har bidraget mest til vores nuværende viden om kemikaliers kræftfremkaldende egenskaber. Størsteparten af de kemikalier, som i dag er dokumenteret eller mistænkte som kræftfremkaldende for mennesker, findes imidlertid også i miljøet uden for arbejdspladserne. Normalt er koncentrationen, og dermed risikoen, dog her væsentlig lavere end i arbejdsmiljøet. Til gengæld er der ofte langt flere personer i det eksterne miljø, der er udsat for sådanne kemikalier mv., f.eks. via drikkevand, indåndingsluft eller i fødevarer. Det har derfor brede samfundsmæssige perspektiver at vurdere om påvirkninger i visse typer arbejdsmiljø medvirker til kræft, også selvom det pågældende fag eller branche kun omfatter en forholdsvis begrænset del af befolkningen.

Historisk set blev de første kræftfremkaldende påvirkninger opdaget af opmærksomme læger, der bemærkede en usædvanlig høj forekomst af ofte relativt sjældne kræftformer inden for et bestemt fag eller ved en karakteristisk arbejdsproces. Eksempler herpå er kræft på pungen blandt skorstensfejere, næsekræft blandt møbelindustriarbejdere eller blærekræft hos farveriarbejdere. Disse klassiske eksempler på arbejdsmiljøpåvirkninger som årsag til kræft var på tidspunktet for opdagelsen så påfaldende, at hverken epidemiologiske metoder eller avanceret statistik i første omgang var nødvendig for at påvise en årsagssammenhæng. Opdagelserne blev samtidig hjulpet af, at arbejderne stadig var udsat for de pågældende årsagsfaktorer, da de blev syge. Arbejdsmiljøet er siden hen blevet væsentlig mere komplekst. Der skiftes hyppigt job og dermed arbejdsmiljøpåvirkninger. Endvidere indføres der løbende talrige nye menneskeskabte kemikalier i arbejdsmiljøet,

hvortil det kræftfremkaldende potentiale endnu ikke er kendt. Og endelig kendes der i dag til de fleste kræftsygdomme en række ”konkurrerende” såkaldte livsstilsbetingede årsager (f.eks. tobaksrygning, alkohol og sol), som dels findes ulige fordelt i forskellige erhverv, og dels ofte virker stærkere på kræfttrisikoen end arbejdsmiljøpåvirkningerne. Eksempelvis er tobaksrygning mere udbredt blandt ufaglærte mænd end blandt akademikere, ligesom alkohol er mere udbredt blandt veluddannede kvinder, sammenlignet med ufaglærte.

Blandt andet som følge af den relativt store fokus på kemikalier, og fordi der i den vestlige verden blev observeret et stadigt stigende antal kræfttilfælde, blev International Agency for Research on Cancer (IARC) oprettet under Verdenssundhedsorganisationen i 1965. Formålet hermed var oprindeligt primært at etablere en systematisk uafhængig vurdering af arbejdsmæssige kemikaliepåvirkninger. Senere blev også andre risikofaktorer omfattet, f.eks. tobaksrygning, alkohol, og virus mv. Indtil videre har vekslende arbejdsgrupper under IARC vurderet omkring 900 påvirkninger, og 90 heraf er vurderet som kræftfremkaldende for mennesker. I alt 30 af disse påvirkninger findes overvejende i arbejdsmiljøet. Den største udfordring fremover ligger formentlig i at få afgjort, om de over 300 påvirkninger, der indtil videre kun er fundet kræftfremkaldende i dyreforsøg mv., reelt også er kræftfremkaldende for mennesker. Størstedelen af disse dyrecarcinogener findes i forskellige dele af arbejdsmiljøet. Alene i Danmark blev der i 1980'erne anvendt over 200.000 tons af de kemikalier mv., der på daværende tidspunkt var dokumenteret som eller mistænkt for at være kræftfremkaldende for mennesker. Man regner imidlertid med, at der i den vestlige verden anvendes over 100.000 forskellige kemikalier, hvoraf de ca. 10.000 er forholdsvis almindeligt forekom-



---

mende i arbejdsmiljøet. Der er derfor nærmest uendelig lang vej endnu før den eventuelle kræftfremkaldende virkning af alle disse og nye fremtidige kemikalier er vurderet. Endvidere er det ofte en langvarig proces fra mistanke om kræftfremkaldende virkning hos mennesker opstår og indtil mistanken enten kan afkræftes eller bekræftes. Et eksempel herpå er formaldehyd, der i 1977 blev rapporteret som kræftfremkaldende i dyreforsøg, og som siden hen blev vurderet i alt fire gange af IARC. Det var imidlertid først i 2004, at den omfattende epidemiologiske dokumentation var tilstrækkelig overbevisende til at klassificere kemikaliet som "kræftfremkaldende for mennesker".

Den andel af kræftsygdomme, der overvejende kan tilskrives kendte risikofaktorer i arbejdsmiljøet er ofte estimeret til omkring 4-5 %; men usikkerheden herpå er stor. Da der er omkring 35.000 kræfttilfælde om året i Danmark vil det svare til at over 1.600 tilfælde skyldes kendte arbejdsmiljøpåvirkninger (i fortiden). Kræft i luft- og urinveje, hud og lever samt leukæmi er de kræftformer, som hyppigst er forårsaget af de arbejdsmiljøpåvirkninger, som vi i dag ved er kræftfremkaldende. Inden for visse kræftformer som f.eks. lungekræft er andelen af arbejdsbetingede tilfælde blandt mænd vurderet til omkring 20 %. Beregningerne af de arbejdsbetingede kræfttilfælde er imidlertid alene baseret på de arbejdsmiljøpåvirkninger, hvor man med sikkerhed ved, at der er en årsagssammenhæng med kræft hos mennesker. En ukendt andel af ovennævnte kemikalier, der er kræftfremkaldende i dyreforsøg, men hvor der ikke foreligger gode epidemiologiske undersøgelser, er formentlig også kræftfremkaldende for mennesker. Og hertil kommer nogle af de relativt nye påvirkninger, der slet ikke er undersøgt endnu. Set i lyset af at årsagen er ukendt for omkring to tredjedele af alle kræfttilfælde, er det derfor sandsynligt, at en del heraf skyldes forskellige endnu ikke identificerede arbejdsmiljøpåvirkninger.

Endvidere er langt hovedparten af den eksisterende dokumentation om arbejdsmiljø, kemikalier og kræft baseret på undersøgelser af mænd, selvom man fra forsøgsdyr har erfaret,

at samme påvirkning ikke nødvendigvis er kræftfremkaldende for begge køn. Endvidere opstår omkring en tredjedel af al kræft hos kvinder i organer, som mænd enten ikke har, eller hvor kræft er yderst sjælden (f.eks. brystkræft). Det er således derfor sandsynligt, at der indtil videre er overset påvirkninger, der kun eller især er kræftfremkaldende hos kvinder.

En nylig kortlægning af risikoen for 50 forskellige kræftformer (1970-97) fordelt på ansatte inden for Arbejdstilsynets 49 branchegrupper viste, at der stadigvæk er betydelig forskel på risikoen for både mænd og kvinder inden for selv denne relativt grove opdeling af arbejdsmiljøet. Ansatte inden for landbrug mv. og inden for kontorområdet har generelt en lav risiko for de fleste kræftformer. Omvendt forholder det sig for ansatte inden for bl.a. hotel- og restaurationsområdet, transporterhverv (herunder søfarende), jern- og metalindustri og inden for kemisk industri. I nogle tilfælde kendes forklaringen på de fundne øgede risici, f.eks. asbest og lungehindkræft på skibsværfter, eller et øget forbrug af alkohol og tobak inden for hotel- og restaurationsområdet. I de fleste tilfælde er de konkrete årsager til den forøgede kræftforekomst mere eller mindre ukendte. Effektiv forebyggelse i arbejdsmiljøet forudsætter imidlertid, at man kender den eller de konkrete årsager til kræft, således at årsagerne enten kan fjernes, eller at man, indtil det er muligt, tager de nødvendige forholdsregler for at beskytte personen mod påvirkningen, f.eks. i form af lukkede produktionssystemer mv. Derfor er det fortsat vigtigt med nye epidemiologiske undersøgelser af arbejdsmiljøpåvirkninger hos begge køn.

Arbejdsmarkedet er under konstant forandring i takt med ændring i teknologier og vækst i samfundets almene velstand. Stadig færre bliver udsat for de traditionelle kemikaliepåvirkninger i industrien, og eksponeringsniveauerne synes generelt at være faldende. Alligevel er det vurderet, at mere end hver femte arbejdstager i Den Europæiske Union, herunder i Danmark, udsættes for potentielle kræftfremkaldende påvirkninger i arbejdsmiljøet. Som følge af den samfundsmæssige forandring an-

---

sættes en voksende andel af arbejdsstyrken inden for transport-, samt i service- og plejesektoren. I forbindelse hermed kommer der løbende nye mistanker om kræft i forbindelse med arbejdet inden for disse vækstområder. Eksempler herpå er udsættelse for forurening fra den voksende transportsektor, stillesiddende arbejde, udendørs arbejde, stress samt nat- og skifteholdsarbejde mv. Der er således fortsat et behov for dels at holde øje med udviklingen i risikoen for kræft inden for de enkelte fag og brancher, og dels for gode epidemiologiske undersøgelser, der specifikt vurderer, om bestemte påvirkninger, f.eks. natarbejde eller udendørs arbejde mv., øger risikoen for kræft. Disse og mange andre ubesvarede spørgsmål om arbejdsmiljøpåvirkninger og kræft har vi, som følge af vores personnummersystem og gode registre om både erhverv og kræft, usædvanlig gode muligheder for at belyse i Danmark og i de andre nordiske lande.

## Litteratur

- Bjersing M, Hansen J, Schöller C, Thomsen P. 1992. *Kræftfremkaldende stoffer i Danmark. Forekomst, anvendelse og regulering af 240 stoffer*. 1989. København: Arbejdsmiljøinstituttet.
- Boffetta P. *Epidemiology of environmental and occupational cancer*. *Oncogene* 2004;23:6392-6403.
- Brandorff NP, Flyvholm MA, Beck ID, Skov T, Bach E. *National survey on the use of chemicals in the working environment: estimated exposure events*. *Occup Environ Med* 1995;52:454-63.
- Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, el Ghissassi F, Andrea U, Burge S, Chhabra R, Cocker J, Coggon D, Conolly R, Demers P, Eastmon D, Faustman E, Feron VJ, Gérin M, Goldberg M, Goldstein B, Grafström R, Hansen J, Hauptmann M, Huges K, Junghans T, Krewski D, Olin S, Reynier M, Shaham J, Soffritti M, Stayner L, Wolf D. *Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol*. *Environ Health Perspect* 2005;113:1205-1208.
- Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. *Natl Cancer Inst* 1981;66:1192-1308.
- Hansen J. *Light at night, shift work and breast cancer risk*. *Natl Cancer Inst* 2001;93:1513-5.
- Hansen J, Meersohn A. *Kræftsygelighed blandt danske lønmodtagere (1970-97) fordelt på Arbejdstilsynets 49 branche grupper*. 1-113. 2003. København, Arbejdstilsynet.
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, Hansen J, Kromhout H, Maqueda Blasco J, Mirabelli D, de la Orden Rivera V, Pannett B, Plato N, Savela A, Vincent R, Kogevinas M. *Occupational exposure to carcinogens in the European Union*. *Occup Environ Med* 2000;57:10-18.
- Monson RG. *Occupation*. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press. 1996. p 373-405.
- Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. *Listing occupational carcinogens*. *Environ Health Perspect* 2004;112:1447-59.

---

# Medfødte forskelle i følsomhed over for kræftfremkaldende påvirkninger hos danskere

Af Sanna L. Kjær<sup>1</sup>, Håkan Wallin<sup>2</sup>, Anja Olsen<sup>3</sup>, Bjørn A Nexø<sup>4</sup>, Anne Tjønneland<sup>3</sup>, Ole Raaschou-Nielsen<sup>3</sup>, Kim Overvad<sup>5</sup>, Ulla Vogel<sup>2</sup>

---

**Variation i evnen til at reparere DNA skader giver stor individuel forskel i kræftisiko for danskere. Denne artikel sammenfatter 4 års undersøgelser af betydningen af genetisk variation for risikoen for at få bryst-, lunge- og hudkræft. Resultaterne stammer fra en række projekter, som alle blev finansieret af ISMF.**

## Hvad er genetisk variation?

Hver tredje dansker får kræft. I udgangen af år 2000 levede 216.000 danskere med en kræftsygdom. Kræft er også den hyppigste dødsårsag for personer under 65 (Kræftens Bekæmpelse - kræft i tal). Medfødte variationer i arvematerialet kan bidrage til en øget risiko for kræft.

Menneskets arvemateriale, eller DNA, er opbygget af kun 4 forskellige nukleotider A, C, G og T. Basernes rækkefølge koder for gener, og disse gener indeholder al den information, der er nødvendig for at den enkelte organisme dannes og fungerer livet igennem. Vi har i alt 6 milliarder baser fordelt på 46 kromosomer (figur 1). Hvert enkelt kromosom svarer til én meget lang ”perlekæde” af baser med gennemsnitligt 130 millioner baser pr. kæde. Kromosomerne passer parvis sammen, og man arver det ene sæt kromosomer fra sin mor og det andet fra sin far. Alligevel er DNA sekvensen forskellig fra person til person i et ud af hver

tusinde nukleotid. Forskellene er oftest enkelt-nukleotid forskelle, men de kan også omfatte flere nukleotider.

## Enkelt-nukleotid forskelle, også kaldet SNPer

Enkelt-nukleotid variationer kaldes SNPer efter det engelske udtryk ”single nucleotide polymorphisms”, enkelt-nukleotid polymorfier. Oftest finder man kun to forskellige mulige nukleotider i en SNP som vist i figur 2. Det indebærer, at nukleotidændringen oprindeligt skete i et enkelt menneske, og at den så er blevet nedarvet og spredt gennem generationer. Nogle SNPer findes kun hos nogle få procent af befolkningen, mens andre bæres af næsten halvdelen af en befolkning. En SNP kan f.eks. være almindelig hos asiater, men meget sjælden hos kaukasiere. SNPer nedarves også som perler på en snor, og derfor nedarves en SNP noget forenklet sagt sammen med op til 130.000 andre SNPer. Man bør derfor være meget forsigtig når man udtaler sig om den biologiske effekt af en enkelt SNP.

Når man arver et kromosomsæt fra hver forælder, findes hvert enkelt gen og hver enkelt polymorfi altså i to udgaver. Hvis man arver to ens udgaver - kaldet alleler - så er man en homozygot bærer af den pågældende polymorfi. Men hvis de 2 alleler er forskellige, er man en heterozygot bærer af den pågældende SNP. Eller sagt med andre ord: man kan enten være homozygot eller heterozygot bærer af den pågældende allel.

---

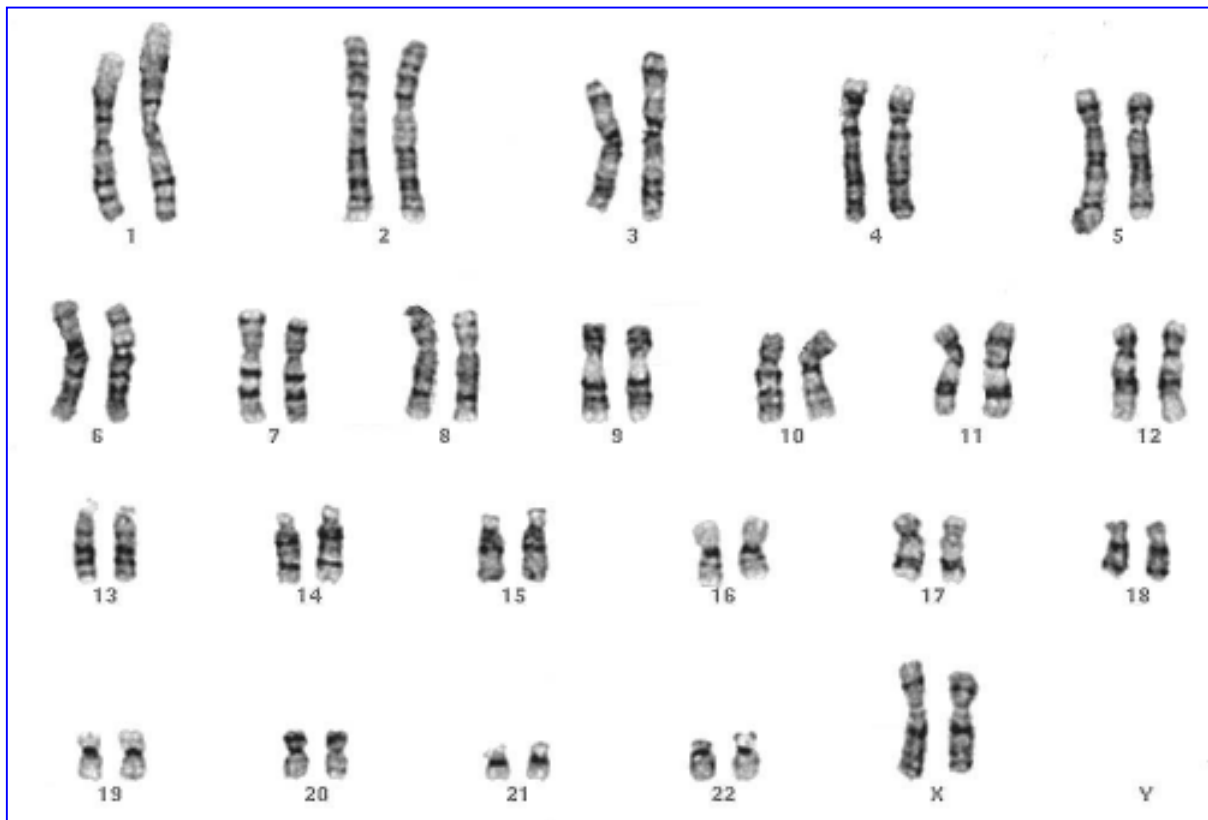
<sup>1</sup> Biologisk Institut, Københavns Universitet

<sup>2</sup> Arbejdsmiljøinstituttet

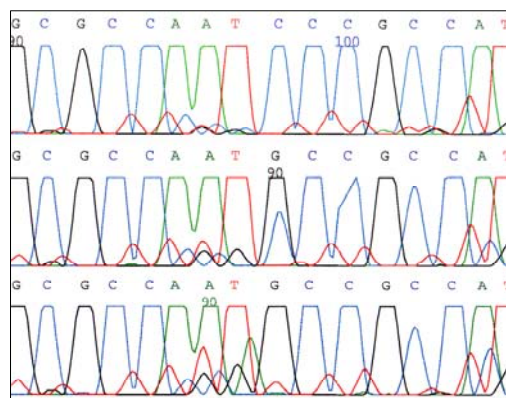
<sup>3</sup> Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

<sup>4</sup> Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

<sup>5</sup> Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital



Figur 1. Alle har 2 kopier af i alt 23 kromosomer. Her er et billede af en kvindes DNA (med to X kromosomer).  
 Kilde: <http://en.wikipedia.org/wiki/Chromosome>



Figur 2. En genetisk variation. Her har vi sekventeret polymorfien *OGGI* Ser326Cys hos 3 personer. Pilen markerer, hvor den genetiske variation er. Den øverste person bærer 2 Cer, hvilket svarer til, at vedkommende bærer 2 Ser-alleler, den midterste person er heterozygot og har et C og et G, mens den nederste person er homozygot variant med 2 Ger. (kilde: Nicklas Jacobsen).

Tabel 1. Genetisk variation i gener, der er involveret i oxidativt stress er ikke forbundet med risiko for bryst-, lunge- og hudkræft. Tabellen viser den relative risiko for kræft, hvis man er bærer af den pågældende polymorfi.

Kræftform	Polymorfi	Relativ risiko		
		Ingen risikoalleler	1 risikoallel	2 risikoalleler
Brystkræft	<i>OGGI</i> Ser326Cys	1.0	0.84 (0.64-1.10)	0.98 (0.52-1.86)
Hudkræft	<i>OGGI</i> Ser326Cys	1.0	0.98 (0.70-1.37)	1.09 (0.59-2.03)
Lungekræft	<i>OGGI</i> Ser326Cys	1.0	1.09 (0.75-1.57)	0.65 (0.30-1.41)
Brystkræft	<i>XRCCI</i> Arg399Gln	1.0	1.08 (0.82-1.44)	0.93 (0.60-1.44)
Hudkræft	<i>XRCCI</i> Arg399Gln	1.0	0.78 (0.09-6.72)	1.45 (0.40-8.22)
Lungekræft	<i>XRCCI</i> Arg399Gln	1.0	0.87 (0.60-1.27)	0.94 (0.55-1.60)

### Har det nogen betydning?

Det er ikke altid, at en SNP har nogen biologisk betydning. Der findes 5 millioner SNPer i genomet, men det er sandsynligvis kun 50.000 - 250.000 af dem, der har en biologisk effekt. Det skyldes, at mange af SNPerne findes i regioner, der ikke har nogen funktion, samt at der er mange ændringer, som ikke påvirker den biologiske funktion. Nogle polymorfier ændrer koden for en aminosyre, så et protein, som genet koder for, kommer til at indeholde en anden aminosyre på den position. En sådan aminosyreændring beskrives ved at angive gennavn, og derefter forkortelsen for aminosyren, position og forkortelsen for den nye aminosyre. *OGGI* Ser326Cys angiver derfor at i proteinet *OGGI* er aminosyre nummer 326 skiftet fra at være en serinrest til at være en cysteinrest.

### SNPer og sygdom

Reparation af DNA udgør et vigtigt forsvarsmiddel mod kræft. Det er velkendt, at f.eks. tobak og tjærestoffer kan give DNA skader. Kroppen har et indbygget forsvar mod disse skadelige påvirkninger i form af reparations-enzymmer, som kan fjerne og udbedre skaderne. Men SNPer i generne for disse enzymer kan medføre en nedsat reparationsevne, og meget tyder på, at kræfttrisikoen for nogle kræftfor-

mer øges, hvis man bærer flere af disse gener med nedsat funktion. Det virker også umiddelbart logisk, at en defekt i en meget basal cellulær reparationsmekanisme kan øge risikoen for mange forskellige kræftformer.

### Metode

For at kunne undersøge hvilke genetiske årsager, der kan være til udviklingen af kræft, er det nødvendigt at begrænse variationen af de miljømæssige påvirkninger, som kan bidrage til sygdommen.

Vi har brugt den store danske prospektive kohorte "Kost, kræft og helbred" fra Kræftens Bekæmpelse til vores undersøgelser. Her blev der indsamlet oplysninger og blodprøver fra mere end 57.000 danskere i alderen 50-65 år. Ingen af de medvirkende havde kræft på det tidspunkt, hvor prøverne blev indsamlet. Vi har efterfølgende identificeret 423 postmenopausale kvinder, der senere fik brystkræft, 317 personer, der fik hudkræft og 265 personer, der fik lungekræft. For hver kræftform har vi etableret en sammenligningsgruppe bestående af personer, der ligner de kræftframte mest muligt på nogle udvalgte parametre, men som ikke har fået kræft. For hudkræft blev personerne matchet på køn og alder, for brystkræft på alder, menopausal status og brug af hormoner i overgangsalderen, mens de for lungekræft også

Tabel 2. Polymorfier i *XPD*, som medvirker i reparation af store DNA skader, er forbundet med risiko for brystkræft, hudkræft og lungekræft. Tabellen viser den relative risiko for kræft, hvis man er bærer af den pågældende polymorfi.

Kræftform	Polymorfi	Relativ risiko		
		Ingen risikoalleler	1 risikoallel	2 risikoalleler
Brystkræft	<i>XPD Arg156Arg</i>	1.0	1.06 (0.78-1.45)	<b>1.48 (1.01-2.16)</b>
Hudkræft	<i>XPD Arg156Arg</i>	1.0	0.97 (0.67-1.41)	<b>1.59 (1.02-2.50)</b>
Lungekræft	<i>XPD Arg156Arg</i>	1.0	1.30 (0.87-1.94)	0.83 (0.51-1.37)
Brystkræft	<i>XPD Asp312Asn</i>	1.0	0.92 (0.68-1.26)	0.74 (0.49-1.12)
Hudkræft	<i>XPD Asp312Asn</i>	1.0	1.12 (0.80-1.57)	0.73 (0.42-1.28)
Lungekræft	<i>XPD Asp312Asn</i>	1.0	<b>1.48 (1.00-2.19)</b>	1.30 (0.80-2.11)
Brystkræft	<i>XPD Lys751Gln</i>	1.0	1.07 (0.80-1.44)	0.90 (0.61-1.33)
Hudkræft	<i>XPD Lys751Gln</i>	1.0	0.82 (0.58-1.15)	0.77 (0.47-1.25)
Lungekræft	<i>XPD Lys751Gln</i>	1.0	<b>1.64 (1.11-2.43)</b>	<b>2.01 (1.20-3.35)</b>

blev matchet på rygevarighed. Således blev f.eks. en ældre mandlig storryger med lungekræft sammenlignet med mænd på tilsvarende alder og rygeniveau, men uden lungekræft. Dernæst undersøgte vi, om de, der fik kræft, oftere var bærere af forskellige SNPer end de raske personer i sammenligningsgruppen.

### Focus på bestemte SNPer

Denne artikel sammenfatter resultaterne af 4 års undersøgelser af SNPer, som sidder i DNA reparationsgener. Resultaterne stammer fra en række projekter, som blev finansieret af ISMF.

Som allerede nævnt har kroppen et indbygget forsvar mod DNA skader i form af forskellige reparationssystemer, som hver reparerer forskellige typer af DNA skader. Vi har undersøgt betydningen af genetisk variation i nogle af de gener, der er involveret i 3 forskellige typer af DNA reparation; reparation af små DNA skader, af store DNA skader og af strengbrud.

### Reparation af små, oxidative skader

Vi har undersøgt betydningen af 2 SNPer i gener, der er involveret i reparationen af små, oxidative DNA skader. Begge SNPer giver anledning til aminosyreændringer, og andre har vist, at aminosyreændringerne gør, at enzymer, der indeholder den ændrede aminosyre, virker dårligere end det ”rigtige” enzym. Vores undersøgelser viste imidlertid, at de genetiske variationer i base excisions-generne ikke var associeret med hverken bryst-, lunge- eller hudkræft (tabel 1).

Vi fandt altså ingen påviselig sammenhæng mellem de undersøgte SNPer og kræft. Dette resultat kan fortolkes på mange måder. Den mest umiddelbare fortolkning er, at det pågældende gen ikke er vigtigt for udviklingen af kræft, men det kan også skyldes, at de nødvendige gen-miljø interaktioner ikke er til stede. En bærer af en risikoallel kan godt have en øget risiko for kræft under bestemte betingelser i forhold til andre, men hvis han ikke udsættes for sådanne omstændigheder, er hans risiko ikke større end vildtype bærerens.



Tabel 3. Polymorfier i *XPA* og *XPD*, som medvirker i reparation af store DNA skader, er forbundet med risiko for lungekræft. Tabellen viser den relative risiko for kræft, hvis man er bærer af risikoalleler.

Kræftform	Polymorfi	Relativ risiko		
		Ingen risikoalleler	1 risikoallel	2 risikoalleler
Lungekræft	<i>XPA A-23G</i>	1.0	1.26 (0.86-1.85)	1.72 (0.95-3.13)
Lungekræft	<i>XPC Lys939Gln</i>	1.0	0.99 (0.68-1.45)	1.49 (0.89-2.50)
		Ingen risikoalleler	3 risikoalleler	4 risikoalleler
Lungekræft	<i>XPC</i> og <i>XPD</i>	1.0	<b>2.07 (1.07-4.00)</b>	<b>3.85 (1.27-11.70)</b>
Lungekræft	<i>XPA</i> og <i>XPD</i>	1.0	Ikke udregnet	<b>8.51 (1.63-44.50)</b>

### Reparation af større DNA skader

Reparationssystemet "Nucleotide Excision Repair" (NER) er udviklet til både at finde og udbedre mange forskellige DNA skader, blandt andet sollysinducerede skader. En lang række genprodukter er involveret i denne type reparation, bl.a. *XPD*. *XPD* fungerer bl.a. som helicase, dvs. den er med til at skille de to DNA strenge fra hinanden, så reparationsenzymene kan komme til. Det har vist sig, at nedsat *XPD* funktion øger risikoen for en lang række kræftformer. Vi har undersøgt betydningen af 3 forskellige SNPer i *XPD* for risikoen for at få bryst-, lunge- og hudkræft.

Den første undersøgte polymorfi (*XPD Arg156Arg*) giver ikke anledning til en aminosyreændring, og man ved ikke, om den overhovedet har biologisk effekt. Man ved imidlertid, at den nedarves sammen med en række andre polymorfier, som potentielt kan have biologisk effekt. Homozygote bærere af *Arg156Arg* har øget risiko for hudkræft og brystkræft, men ikke lungekræft (tabel 2). De 2 andre undersøgte polymorfier, *Asp312Asn* og *Lys751Gln* resulterer i aminosyreændringer i proteinet, som efter al sandsynlighed nedsætter evnen til at reparere DNA skader. Polymorfierne er ikke forbundet med øget risiko for bryst- og hudkræft (tabel 2), men de er forbundet med øget risiko for lungekræft. Således har f.eks. homozygote bærere af *Gln*-varianten af *XPD Lys751Gln* dobbelt så stor risiko for at få lungekræft som bærere af den almindelige *Lys*-

variant, selvom de har røget lige så længe. I Danmark tilhører 10 % af befolkningen denne risikogruppe.

De første polymorfistudier tydede altså på, at genetiske variationer, der nedsatte DNA reparationsevnen af store DNA skader, medførte øget risiko for lungekræft. Vi undersøgte derefter betydningen af at have nedsat kapacitet i dele af nukleotid excisionsreparationsvejen. DNA reparationsenzymene *XPA* og *XPC* medvirker begge i lokaliseringen af de store DNA skader. Vi undersøgte en polymorfi i hver af de gener, der koder for de to enzymer. Begge polymorfier er forbundet med nedsat DNA reparationsevne. Hver for sig var der ingen af polymorfierne, der var forbundet med øget risiko for lungekræft (tabel 3), men hvis man så på de personer, der både var bærere af risikoallelen for *XPD Lys751Gln* og *XPC Lys939Gln*, så havde bærere af 3 risikoalleler fordoblet risiko for at få lungekræft, mens bærere af 4 risikoalleler havde næsten 4 gange øget risiko for at få lungekræft sammenlignet med personer, der ikke havde nogle risikoalleler (tabel 3). For *XPA* var billedet lidt mere indviklet, idet det viste sig, at *XPA* polymorfien kun var forbundet med øget risiko for lungekræft hos personer, der samtidigt var bærere af risikoallelen af *XPD Lys751 Gln*. Bærere af 2 risikoalleler af begge gener havde 8,5-gange øget risiko for at få lungekræft sammenlignet med bærere af to kopier af den almindelige variant af polymorfierne, der havde røget lige så længe.

Tabel 4. En polymorfi i *XRCC3*, som indgår i reparation af dobbeltstrengsbrud, er forbundet med øget risiko for lungekræft. Tabellen viser den relative risiko for kræft, hvis man er bærer af *XRCC3* polymorfien.

Kræftform	Polymorfi	Relativ risiko		
		Ingen risikoalleler	1 risikoallel	2 risikoalleler
Brystkræft	<i>XRCC3</i> Thr241Met	1.0	1.01 (0.75 – 1.35)	0.89 (0.59 – 1.35)
Hudkræft	<i>XRCC3</i> Thr241Met	1.0	1.46 (1.04-2.05)	0.86 (0.52-1.43)
Lungekræft	<i>XRCC3</i> Thr241Met	1.0	<b>1.54 (1.05-2.26)</b>	<b>1.46 (0.87-2.47)</b>

### Reparation af dobbeltstrengsbrud

Dobbeltstrengsbrud betyder, at begge DNA strengene i en DNA streng brydes. Dobbeltstrengsbrud forårsages f.eks. af tobaksrøg, røntgenstråling og sollys. Vi har undersøgt betydningen af en polymorfi i genet *XRCC3*, der medvirker i reparationen af dobbeltstrengsbrud, for risikoen for at få brystkræft, hudkræft og lungekræft. Polymorfien giver anledning til en aminosyreændring og andre studier har vist, at bærere af den variante allel har højere DNA-addukt niveau end bærere af den almindelige allel, hvilket kan tolkes som at deres DNA reparation fungerer lidt dårligere. Både homozygote og heterozygote bærere af risikoallellen har ca. 50 % øget risiko for lungekræft sammenlignet med personer med to kopier af den almindelige allel (tabel 4).

### Hvilken betydning har dette for dig og mig?

Resultaterne viser, at nedsat evne til at reparere store DNA skader, som f.eks. dannes af tjærestoffer fra tobaksrøg og luftforurening, øger risikoen for at få lungekræft, mens det ikke synes at have så stor betydning for brystkræft og hudkræft.

Hvis man ser på én genetisk variation ad gangen, så har homozygote bærere, som udgør ca. 10 % af befolkningen, 1,5 til 2 gange større risiko for at få lungekræft end den halvdel af befolkningen, der har to kopier af den almindelige variant. Hvis man ser på 2 polymorfier ad gangen, er der kun 1 % af befolkningen, der er

homozygote bærere af begge risikoalleler. Til gengæld har denne ene procent 3-8 gange forhøjet risiko for lungekræft sammenlignet med bærere af de almindelige alleler. Man kan så beregne, at 1 promille vil være homozygote bærere af 3 risikoalleler, og disse personer vil have endnu større risiko for at få lungekræft ved den samme udsættelse for kræftfremkaldende stoffer.

Undersøgelserne viser altså, at det ikke er helt tilfældigt, hvem der får kræft, og at der er stor individuel forskel på følsomheden over for kræftfremkaldende påvirkninger. Det betyder, at det eksempelvis er farligere at ryge for nogle end for andre. Ligeledes vil f.eks. udsættelse for svejserøg eller dieseludstødningspartikler i arbejdsmiljøet være farligere for nogle end for andre.

Vi har her fundet, at polymorfier i 4 gener er forbundet med øget risiko for især lungekræft. Der findes en række andre polymorfier med samme effekt i andre dele af cellens metabolisme som f.eks. metabolismen af fremmedstoffer. Derfor vil en lille del af befolkningen være meget mere følsomme over for kræftfremkaldende stoffer i miljø og arbejdsmiljø end resten af befolkningen. Der er et stort forebyggelsespotentialer i arbejdsmiljøet, idet en nordisk undersøgelse har vist, at 12 % af alle lungekræfttilfælde hos mænd kan undgås ved at fjerne kræftfremkaldende påvirkninger i arbejdsmiljøet (Olsen JH et al. *Summary of avoidable cancers in the Nordic countries*. APMIS Suppl 1997;76;141-6).



---

## Tak

Forfatterne vil gerne takke ISMF for fondsstøtte til projekterne, CEMIK, Genetisk variation i gener involveret i oxidativt stress som risikofaktor for brystkræft, ASK og DRAGE.

## Følgende artikler beskriver resultaterne:

Vogel U, Nexø BA, Olsen A, Thomsen B, Jacobsen NR, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. *No association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:170-1.

Nexø BA, Vogel U, Olsen A, Ketelsen T, Bukowy Z, Thomsen BL, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. *A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of postmenopausal breast cancer at an early age.* Carcinogenesis 2003;24:899-904.

Jacobsen NR, Nexø BA, Olsen A, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Vogel U. *No association between the DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:584-5.

Vogel U, Laros I, Jacobsen NR, Thomsen BL, Bak H, Olsen A, Bukowy Z, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Two regions in chromosome 19 q13.2-3 are associated with risk of lung cancer.* Mut Res 2004;546:65-74.

Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. *No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer.* Biochemical Genetics 2004;42:453-60.

Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. *No association between OGG1 Ser326Cys and risk of basal cell carcinoma.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1680-1.

Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Vogel U. *XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer.* Cancer Letters 2004;213:67-72.

Vogel U, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer.* Cancer Letters 2005;222:67-74.

Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. *Effect of polymorphisms in chromosome 19q13.2-3 on the risk of basal cell carcinoma among Caucasians after age 50.* Cancer Detection and Prevention 2005;29:209-14.

---

# Undersøgelse af genetisk følsomhed for kræft og kræftrisiko ved rustfrit stålsvejsning

*Af Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet*

---

## Formål

Formålet med undersøgelseerne er at belyse betydningen af individuel følsomhed for resultaterne af målinger af kromosomskader og DNA reparation og registreret sygelighed og kræftdødelighed i en kohorte af rustfrit stålsvejsere og kontrolpersoner, startet i 1987. Disse danske undersøgelser inddrages endvidere i det europæiske projekt ”CancerRiskBiomarkers”.

## Baggrund

Over 200 personer, som har deltaget i projektet ”Screening for mutagene og potentielt carcinogene arbejdsmiljøfaktorer. Svejsning i rustfrit stål” i 1987 (1), indgår i en nordisk/europæisk kromosomkohorte bestående af arbejdsmæssigt eksponerede personer, analyseret for kromosomskader. Studier af sammenhængen mellem et højt antal kromosomskader hos individer og øget risiko for cancerudvikling er belyst ved gentagne kørsler i de europæiske cancerregistre, nationalt og med en samlet opgørelse for hele kohorten. Der er påvist en klar sammenhæng mellem høj frekvens af kromosomaberrationer og forøget cancerhyppighed (2-4).

Spørgsmålet var derefter, om det var muligt at finde en sammenhæng mellem eksponering for kræftfremkaldende påvirkninger, kromosomaberrationer og cancerrisiko. Et nested case-control studie med grundig eksponeringsvurdering af alle cases og en række matchede kontrolpersoner kunne ikke påvise sammenhæng mellem tobaksrygning og udsættelse for kræftfremkaldende stoffer i arbejdsmiljøet (5). Et højt niveau af kromosomaberrationer kunne associeres med øget cancerhyppighed, uafhængigt af disse eksponeringer. Studierne pegede derfor på individuelle følsomhedsmarkører som væsentlige prædiktorer for øgede

kromosomaberrationer og øget cancerrisiko. De følsomhedsmarkører, der på dette tidspunkt ansås for væsentlige og indgik i mange studier, var såkaldte lav-penetrans markører for bl.a. metabolisme af fremmedstoffer og DNA reparation. I andre biomarkør studier har man således fundet sammenhæng mellem forhøjede niveauer af biomarkører som kromosomskader og polymorfier i enzymer, som medvirker i metabolismen af kræftfremkaldende stoffer, bl.a. fase 2-enzymene glutathion S-transferase og N-acetyltransferase (6-9). Endvidere har en række studier peget på øget kræftrisiko i grupper af individer med flere af disse polymorfier (10).

Yderligere undersøgelse af såvel det danske materiale, såvel som den resterende del af det europæiske materiale, indgik derfor i EU projektet CancerRiskBiomarkers. I dette projekt gennemføres bl.a. analyser af mulig sammenhæng mellem genetisk bestemte omsætninger af fremmedstoffer og reparation af skader på arveanlæg i forhold til niveau af kromosomskade og risiko for cancerudvikling. DNA analyseres for følgende genotyper GSTM1, GSTT1, ERCC og NAT2. I det europæiske studie indgår cancer cases (11 fra Danmark) og et højere antal matchede kontroller (40 i Danmark). Matchningen er sket på baggrund af alder, rygevaner og arbejde.

Prøvemateriale til disse analyser på det danske materiale er velbevaret og det er ikke nødvendigt at indsamle nye blodprøver. En anden fordel ved det danske materiale er, at det er velkarakteriseret og indeholder målinger af DNA reparation ved Unscheduled DNA syntese, en fænotype, hvilket muliggør en sammenligning mellem genotyper og fænotype.

---

## Materiale og metoder

DNA fra 201 personer, som blev analyseret for DNA reparation ved hjælp af metoden "Unscheduled DNA synthese" er gemt siden 1987, frosset i 0,4 M phosphatbuffer. Dette DNA er oprenset ved hjælp af Millipore Microcon YM-30 Centrifugal Filter Devices, hvortil DNA først er bundet og siden udvasket. Det isolede DNA er oprenset med henblik på multiplisering ved hjælp af primere for det specifikke gen og binding med den fluorescerende intercalator SYBr Green eller specifikke prober. Det såkaldte LightCycler system er anvendt, hvor fluorescens og smeltepunkt giver specifikke signaler efter en række amplificeringer af DNA.

Genotyper for GSTM1 og GSTT1 er bestemt ud fra modificering af en metode, beskrevet af Ko et al (11). Genotypen for NAT2 er bestemt ved hjælp af et kit, udviklet af Roche Molecular Biochemicals, som er i brug flere steder i Danmark. Bestemmelse af genotypen for reparationsenzymet ERCC 1 på LightCycler er udført som beskrevet i (12).

## Etiske forhold

Den videnskabetiske komité godkendte projektet i 1987, godkendte tillægsprotokol i 1997, som vedrørte en spørgeskemaundersøgelse af deltagerne, og har i 2001 godkendt supplerende laboratorieanalyser.

Betydningen af resultaterne af laboratorieanalyserne i forhold til risiko for den enkelte er ukendt, hvorfor det ikke anses for etisk korrekt at melde tilbage til enkeltpersoner. Resultater fra grupper af personer vil blive publiceret således, at det ikke er muligt at identificere enkeltpersoner.

Projektet er initieret på Arbejds miljøinstituttet, men efter projektleder Lisbeth E. Knudsens ansættelse på København Universitet er projektet flyttet hertil. Datatilsynet har godkendt register på universitetet.

## Resultater

DNA isoleringen fra de gemte prøver var mere kompliceret end forudset og udbyttet var lille i nogle prøver. Dertil kommer, at oprensningmetoden, anvendt i 1987 i forbindelse med bestemmelse af DNA reparation, gjorde brug af binding af DNA til hydroxylapatit, hvilket bryder DNA i stykker, således at det ikke var genomisk, men fragmenteret DNA, der kunne isoleres. Dette behæftede koncentrationsbestemmelserne af DNA i de endelige isolater med nogen usikkerhed og der var meget lidt DNA i nogle af prøverne. Det var derfor ikke muligt at bestemme alle genotyper i alle prøver. For bestemmelserne af genotyperne GSTM1 og GSTT1, der er deletioner, således at genet ikke findes, kan negative udslag være en følge af mangel på materiale. Alle negative bestemmelser af GSTM1 og GSTT1 er derfor gentaget med større koncentration af prøvemateriale. For NAT2 bestemmelserne gav det lille prøvemateriale tilsvarende problemer med detektion af signal i en række af prøverne.

Tabel 1 viser hyppigheden af polymorfier i GSTM1, GSTT1, ERCC1 og NAT2 i materialet af prøver fra deltagere i undersøgelsen fra 1987 (1). ERCC1 er i Hardy Weinberg ligevægt (Hardy Weinberg testen viser, at der er ligevægt mellem allelerne, som bestemmer genotypen, dvs. at det ikke er en specielt selekteret population).

Tabel 1. Polymorfi hyppighed i studiepopulationen.

Genotype/Antal (frekvens)	GSTM1	GSTT1	ERCC1	NAT2
	0 102 (50,7 %)	0 69 (34,3 %)	aa 82 (43,4 %)	0 66 (43,1%)
	1 99 (49,3 %)	1 132 (65,7 %)	ag 34 (18,0 %)	1 87 (56,9 %)
			gg 73 (38,6 %)	
I alt	201	201	189	153

Til test af hypotesen om genotypens effekt på biomarkørerne analyseres SCE (sister chromatide exchanges), HFC (high frequency cells) og CA (chromosome aberrations) i forhold til genotyperne GSTM1 og T1, hvor værdien 1 står for genets tilstedeværelse og 0 står for mang-

lende gen. Disse analyser viser ingen signifikante fund ud over signifikant højere værdier af såvel CA, SCE som HFC for kombinationen GSTM1=0, ryger og svejsere.

Tabel 2. Fordelingen af SCE, HFC og CA i grupper af svejsere og ikke svejsere og undergrupper af rygere og ikke rygere.

SCE mean+-SD(n)	Svejsere		Ikke svejsere	
	Rygere	Ikke rygere	Rygere	Ikke rygere
SCE M1=1	7.99±0.87 (36)	6.83±1.11 (22)	7.64±1.57 (22)	7.51±1.29 (9)
SCE M1=0	7.65±0.91 (23)	7.03±1.09 (27)	8.58±1.12 (23)	7.59±0.83 (14)
SCE T1=1	7.90±0.84 (39)	6.92±1.06 (35)	8.10±1.31 (24)	7.61±1.02 (16)
SCE T1=0	7.79±1.01 (20)	7.02±1.21 (14)	8.14±1.59 (21)	7.44±1.04 (7)
SCE M1 og T1=1	8.97 ±0.77 (24)	6.76±0.96 (17)	7.38±0.96 (13)	7.40±1.28 (7)
SCE M1 og T1=0	6.78±1.37 (6)	7.66±1.29 (6)	8.05±0.74 (10)	7.53±0.80 (3)

HFC mean+-SD(n)	Svejsere		Ikke svejsere	
	Rygere	Ikke rygere	Rygere	Ikke rygere
M1=1	21.5 ±9.2 (36)	9.8±9.8 (22)	17.3±14.8 (22)	16.6±13.2 (9)
M1=0	17.4±9.8 (23)	12.4±9.9 (27)	25.7±12.1(23)	12.8±8.3 (14)

CA mean+-SD(n)	Svejsere		Ikke svejsere	
	Rygere	Ikke rygere	Rygere	Ikke rygere
M1=1	2.15±1.48 (34)	1.21±1.08 (19)	1.47±1.43 (19)	2.5±2.35 (6)
M1=0	2.22±1.51 (23)	1.81±1.98 (26)	2.00±1.38 (24)	1.17±1.47 (12)
T1=1	2.28±1.58 (39)	1.78±1.79 (32)	1.82±1.40 (22)	1.85±2.08 (13)
T1=0	1.94±1.26 (18)	1.00±1.23 (18)	1.71±1.45 (21)	1.00±1.00 (5)
M1og T1=1	2.30 ±1.63 (24)	1.07±0.88 (15)	1.45±1.29 (11)	2.0±2.68 (6)
M1og T1=0	2.20±1.64 (5)	1.00±0.70 (5)	1.70±1.49 (10)	0 (2)

---

Endvidere er der testet for en sammenhæng mellem genotype for ERCC-1 og fænotype målt ved Unscheduled DNA syntese, hvor der

er signifikant højere reparationsaktivitet i genotype aa.

Tabel 3.

Genotype	DNA reparation målt som indbygget 3H-thymidin i DNA efter behandling med NAAAF(1)	Reparationskapacitet målt som forhold mellem reparation og skade detekteret ved binding af NAAAF til DNA
aa n=76	397±116*	34.7±17.6
gg n=27	345±100	32.8±18.4
ag n=62	348±119	31.4±16.6

DNA reparation i gruppen af personer med genotypen aa er signifikant højere end DNA reparation i gruppen med genotype gg eller ag. Der er anvendt Mann Whitney test.

Data om mulig sammenhæng mellem kræftudvikling og genotype ved undersøgelser af cancertilfælde og matchede kontroller indgår i den europæiske kohorte, hvor pooling af data muliggør statistiske analyser med større styrke. Disse er under gennemførelse og vil blive rapporteret særskilt senere.

## Diskussion

Oprensning af DNA fra arkiverede prøver viste sig mere besværlig end forudset, hvilket vanskeliggjorde nogle af genotype bestemmelserne. Negative resultater af bestemmelserne af genotyperne GSTM1 og GSTT1, der begge er deletioner, blev således gentaget. Værdien nul forekommer 101 gange for M1 og 59 gange for T1. 29 gange forekommer det at M1 og T1 har værdien nul samtidig. Umiddelbart ser der ikke ud til at være en sammenhæng mellem forekomsten af nul hos M1 og forekomsten af nul hos T1 eller omvendt. Fordelingen af genotyper svarer også til tidligere rapporterede danske data. Genotypebestemmelserne for de fire genotyper anses derfor for valide.

Yderligere verifikation kunne fås ved homolog rekombination af DNA til genomisk DNA, som foreslået af Thomas Helleday et al. Man kunne også indsamle nye prøver fra et udvalg af de personer, der deltog i undersøgelsen og verificere genotypebestemmelsen. Den sidste mulighed vil kræve fornyet henvendelse til et antal personer 20 år efter deltagelse, men muliggøre yderligere follow-up i forhold til studiet i 1997, som udelukkende var spørgeskema- og registerbaseret (13). Dette ville give data til en analyse i udviklingen af arbejdsmiljø inden for branchen.

Den fundne sammenhæng mellem genotypen aa i ERCC1, som sættes i sammenhæng med nukleotid excision repair og fænotypen i unscheduled DNA repair analyse med det store såkaldte bulky adduct NAAAF (N-acetoxyacetylaminoflouran) er ikke tidligere rapporteret i humanstudier. Mere udbyggede statistiske analyser resterer til belysning af betydningen af dette fund.

Resultaterne af analyserne bekræfter tidligere studier af sammenhæng mellem genotype GSTM1-nul og øgede niveauer af cytogenetiske biomarkører hos rygere og arbejdsmæssigt eksponerede.

Konklusionen er, at det er muligt at anvende arkiveret DNA. De i litteraturen rapporterede

---

sammenhænge med øgede niveauer af cytogenetiske parametre ved eksponering for tobak hos personer med GSTM1 nul genotype findes. Der findes en sammenhæng mellem genotype for nucleotid excision repair (ERCC-1) og fænotype målt ved Unscheduled DNA syntese.

## Referenceliste

1. Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jernes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K, Wilhardt P, Wulf HC, Zebitz U. *Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders*. Mutat Res 1992;279:129-43.
2. Bonassi S, Abbondandolo A, Camurri L, Dal Prà L, De Ferrari M, Degrossi F, Forni A, Lamberti L, Lando C, Padovani P, Sbana I, Vecchio D, Puntoni R. *Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans. Preliminary results of an Italian cohort study*. Cancer Genet Cytogenet 1995;79:133-5.
3. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen I-L, Heim S, Högstedt B, Knudsen L, Lambert B, Linnainmaa K, Mitelman F, Nordenson I, Reuterwall C, Salomaa S, Skerfving S, Sorsa M. *Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage*. Cancer Res 1994;54:2919-22.
4. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brogger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C. *Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH)*. Cancer Res 1998;58:4117-21.
5. Bonassi S, Hagmar L, Stromberg U, Montagud AH, Tinnerberg H, Forni A, Heikkila P, Wanders S, Wilhardt P, Hansteen IL, Knudsen LE, Norppa H. *Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health*. Cancer Res 2000;60:1619-25.
6. Autrup H. *Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response*. Mutat Res 2000;464:65-76.
7. Knudsen LE, Norppa H, Gamborg MO, Nielsen PS, Okkels H, Soll-Johanning H, Raffin E, Järventaus H, Autrup H. *Chromosomal aberrations induced by urban air pollution in humans: influence of DNA-repair and polymorphisms of glutathione-S-transferase and N-acetyltransferase 2*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:303-10.
8. Norppa H. *Cytogenetic markers of susceptibility: influence of polymorphic carcinogen-metabolising enzymes*. Environ Health Perspect 1997;105(suppl 4):829-35.
9. Knudsen LE, Loft S, Autrup H. *Risk assessment. The importance of genetic polymorphisms in man*. Mutat Res 2001;282:83-8.
10. Boffetta P, Caporaso N, Cuzick J, Lang M, Vineis P. *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*. IARC Scientific Publications no 148. Lyon 1999.
11. Ko Y, Koch B, Harth V, Sachinidis A, Their R, Vetter H, Bolt HM, Bruning T. *Rapid analysis of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms using real-time polymerase chain reaction*. Pharmacogenetics 2000;10:271-4.
12. Laska MJ, Nexø BA, Vistisen K, Poulsen HE, Loft S, Vogel U. *Polymorphisms in RAI and in genes of nucleotide and base excision repair are not associated with risk of testicular cancer*. Cancer Lett 2005;225(2):245-51.
13. Knudsen LE, Burr H. *Opfølgende undersøgelser af danske rustfrit stålsvejsere, tidligere undersøgt i 1987*. Ugeskr Laeger 2003;165/29:2882-6.



---

# Studier af sammenhæng mellem helbredsudfald og størrelsesdifferentierede partikler i København

Af Finn Palmgren<sup>1</sup> og Steffen Loft<sup>2</sup>

---

## Baggrund

Helbredseffekter af partikulær luftforurening er gennem mange år undersøgt ved hjælp af epidemiologiske studier, der især viser sammenhæng med kardiopulmonær mortalitet og morbiditet (1;5;6). Sådanne undersøgelser udføres oftest som tidsseriestudier, der kan vise akutte effekter i forbindelse med udsving i forureningsniveau inden for et geografisk område. For at undersøge den samlede effekt af langtidseksposering benyttes typisk kohortestudier, hvor der er eksponeringsgradienter mellem forskellige geografiske områder. For begge typer af undersøgelser har der helt overvejende været anvendt målinger af bybaggrunds-nivauer af luftforurening til at karakterisere eksponeringen i et område.

Vurdering af effekt på samlet dødelighed i forbindelse med partikulær luftforurening hviler på to store amerikanske kohorteundersøgelser med henholdsvis 6 byer og 51 byområder. Den sidste er langt den største med ca. 500.000 deltagere og er for nylig opdateret (5). Denne opdatering viser først og fremmest, at partikler mindre end 2,5 µm er ansvarlige for effekterne.

Tidsseriestudier viser samstemmende, at en stigning i partikler målt i bybaggrund følges af stigninger i symptomer, indlæggelser og dødelighed i forbindelse med lunge- og hjertesygdomme. En ny europæisk undersøgelse, hvor der dog kun er målt PM<sub>10</sub>, viser, at der optræder overdødelighed op til 40 dage efter en dag med øget luftforurening (7).

Eksperimentelle undersøgelser og et begrænset antal tidsseriestudier peger på, at de ultrafine partikler er væsentligst i helbredssammenhæng. Eksperimentelle undersøgelser viser, at ultrafine i forhold til fine og grove partikler deponeres betydeligt mere totalt set og ikke mindst perifert i lungerne og forårsager mere inflammation, muligvis pga. de meget små partiklers store overflade. Tidsseriestudier er udført i Erfurt i Tyskland, Helsinki og Amsterdam. De viser øget anfaldsfrekvens og medicinforbrug hos voksne astmapatienter, EKG forandringer hos hjertepatienter og øget dødelighed af især hjertesygdom i forbindelse med stigninger i niveauet af ultrafine partikler i bybaggrund (8), mens ændringer i partikelfraktioner med større diameter havde mindre betydning. I studiet fra Erfurt kunne effekterne sammenholdes med forskellige størrelsesfraktioner af partiklerne.

## Formål

Indledende målinger af størrelsesdifferentierede ultrafine partikler i København med henblik på tidsseriebaserede undersøgelser af helbredseffekter i København. Formålet er endvidere at skabe grundlag for etablering af mere langsigtede undersøgelser i det omfang, der kan skaffes midler hertil.

Med etablering af kontinuerlig måling af størrelsesdifferentierede ultrafine partikler sammen med PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>x</sub> og CO i bybaggrund og på gadestationer i København skabes de bedste betingelser for at gennemføre tidsseriebaserede undersøgelser af helbredseffekter i København.

---

<sup>1</sup> Afdeling for Atmosfærisk Miljø, Danmark  
Miljøundersøgelser

<sup>2</sup> Institut for Folkesundhedsvidenskab,  
Københavns Universitet

---

## Gennemførelse

Med hjælp af midlerne fra ISMF har vi etableret måling af størrelsesfraktionerede ultrafine partikler. Disse målinger suppleres af målinger under DMUs partikelprojekt (3;4), Det Landsdækkende Luftkvalitetsmåleprogram (LMP IV) (2) og Københavns Kommunes målinger på H.C. Andersens Boulevard (9), således at der i en periode har været komplette serier af ovennævnte målinger på en bybaggrundsstation og en gadestation. Endvidere er der udviklet de nødvendige statistiske værktøjer og modeller til helbredsrelaterede undersøgelser. Disse er blevet afprøvet på indlæggelser for hjertesygdomme og lungesygdomme i Stor-københavn i perioden 1999-2004.

Vi finder interessante sammenhænge mellem på den ene side daglige koncentrationer af PM<sub>10</sub> i bybaggrund og NO<sub>x</sub>, CO og total antal ultrafine partikler målt på gadestationer og på den anden side indlæggelser for hjerte- og lungesygdomme i de følgende dage. Det bekræfter, at der kan forventes opnået vigtige resultater i fremtidige tidsserieundersøgelser, der, foruden den kemiske sammensætning, fokuserer på størrelsesfordelingen af de ultrafine partikler.

Målinger af alle luftforureningsparametrene indgår endvidere i en tidsserieundersøgelse knyttet til daglige luftvejssymptomer registreret i de første 3 leveår i COPSAC kohorten på 400 børn med atopisk risiko. Der finder vi også interessante sammenhænge mellem på den ene side daglige koncentrationer af PM<sub>10</sub> i bybaggrund og NO<sub>x</sub>, CO og total antal ultrafine partikler målt på gadestationer, og på den anden side luftvejssymptomer i de følgende dage i de første 1½ leveår. Disse undersøgelser er finansieret af Miljøstyrelsen. I analyser af de følgende 1½ leveår vil målinger af ultrafine partikler i bybaggrund være særdeles vigtige.

## Det fortsatte arbejde

I fremtiden vil vi gennemføre undersøgelser af sammenhænge mellem indlæggelser og dødelighed af hjertesygdom og lungesygdom og andre udfald (efterhånden som data bliver tilgæn-

gelige i Landspatientregisteret, Dødsårsagsregisteret, Fødselsregisteret og Receptregisteret) og udsving i partikelniveauer. Omfanget afhænger naturligvis af tilførsel af midler. Vi har også mulighed for at udføre case-cross-overstudier for en begrænset del af befolkningen, hvor man i princippet sammenligner eksponering forud for helbredsudfald med eksponering i en kontrolperiode. Sådanne undersøgelser kan indgå i fremtidige fælleseuropæiske studier som ULTRA (om ultrafine partikler) og APHEAII (som dog indtil nu kun har haft PM<sub>10</sub> som fællesnævner; (7)). Især sammenligninger med Erfurt, Helsinki, Amsterdam og London, hvor tilsvarende undersøgelser er i gang, vil være interessante.

Målingerne vil blive fortsat over en periode på ca. 3 år med støtte fra Miljøstyrelsen og ovennævnte måleprogrammer. Endvidere vil helbredsrelaterede undersøgelser blive fortsat under andre projekter, bl.a. AIRPOLIFE.

## Referencer

1. Dockery D, Pope C, Xu X, Spengler J, Ware J, Fay M, Ferris B, Speizer F. *An association between air pollution and mortality in six US cities.* N Engl J Med 1993;329:1753-9.
2. Kemp K, Ellermann T, Palmgren F, Wählin P, Berkowicz R, Brandt J. *The Danish Air Quality Monitoring Programme. Annual Summary for 2004.* National Environmental Research Institute, Roskilde, Denmark. 66 pp. NERI Technical Report No. 544, 2005. <http://technical-reports.dmu.dk>
3. Miljøstyrelsen, 2005. *Luftforurening med partikler i Danmark.* Miljøprojekt 1021. <http://www.mst.dk/default.asp?Sub=http://www.mst.dk/udgiv/publikationer/2005/87-7614-720-7/html/>
4. Palmgren F, Wählin P, Berkowicz R, Ketzel M, Illerup JB, Nielsen M, Winther M, Glasius M, Jensen B. *Aerosols in Danish Air (AIDA). Mid-term report 2000-2002.* National Environmental Research Institute, Roskilde, Denmark. 94 pp. NERI Technical Report No. 460, 2003. <http://technical-reports.dmu.dk>



- 
5. Pope CA III, Burnette RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. *Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution.* JAMA 2002;287: 1132:41.
  6. Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM et al. *Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults.* Am J Respir Crit Care Med Mar 1995;151(3 Pt 1):669-74.
  7. Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi. *The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multiplicity assessment of mortality displacement.* Epidemiology 2002;13: 87-93.
  8. Wichmann HE, Peters A. *Epidemiological evidence of the effects of ultrafine particle exposure.* Phil Trans R Soc Lond A 2000;358: 2751-69.
  9. Wählin P, Palmgren F. Partikler i luften i København. Københavns Kommune. 2004.  
<http://www.miljoe.kk.dk>

---

# Organiske klorerede miljøforureninger og risiko for brystkræft

*Af Ole Raaschou-Nielsen, Anja Olsen og Anne Tjønneland, Kræftens Bekæmpelse*

---

**Artiklen baserer sig på resultater først publiceret i *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (2005;14:67-74).**

## Introduktion

Brystkræft er den hyppigste maligne kræftform blandt kvinder i Danmark og andre dele af den vestlige verden. Hyppigheden er fordoblet i Danmark siden 1950'erne og ca. 1 ud af 10 kvinder udvikler brystkræft (1). Østrogen påvirker udviklingen af brystkræft og miljø- og livsstilfaktorer spiller også en væsentlig rolle (2). Imidlertid kan kun en mindre del af brystkræfttilfældene forklares ved kendte risikofaktorer (1;3).

Organiske klorerede forbindelser (organokloriner) i miljøet omfatter pesticider, herbicider, insekticider, polyklorerede biphenyl (PCB) og dioxiner/furaner. De fleste af disse stoffer er stærkt lipofile, svært biologisk nedbrydelige og akkumulerer gennem fødekæden. Man regner med, at kost er den væsentligste kilde til eksponering af mennesker. Nogle af organoklorinerne har halveringstider i humant væv på op til flere årtier. Akkumulering i humant fedtvæv og det faktum at stofferne udskilles via modermælken understreger tilstedeværelsen af stofferne i brystvæv. Både DDT og andre klorerede pesticider samt flere PCB'er er vist kræftfremkaldende i dyreforsøg. Hypotesen at organokloriner fremkalder brystkræft er baseret dels på de carcinogene effekter i dyreforsøg og dels på svage østrogenlignende effekter af mange af stofferne, bl.a. DDE (en metabolit af DDT), dieldrin og endosulfan samt mange PCB'er og især PCB'ernes hydroxylerede metabolitter. Derudover er der tidsmæssig overensstemmelse mellem stoffernes spredning i miljøet og stigningen i hyppigheden af brystkræft i store dele af verden.

En række epidemiologiske case-control studier har undersøgt koncentrationer af organokloriner i blod eller fedtvæv fra kvinder med brystkræft og har sammenlignet med koncentrationer i kvinder uden brystkræft. Resultaterne fra disse studier er langtfra entydige. Det retrospektive case-control design er behæftet med en vis usikkerhed, bl.a. fordi sygdommen måske kan påvirke den målte koncentration og fordi koncentrationen måles efter udvikling af sygdommen. Der er store individuelle forskelle på halveringstider for disse stoffer, så dem, der har lave koncentrationer efter sygdomsudviklingen, havde det ikke nødvendigvis i den tidligere periode, hvor sygdommen opstod. Det prospektive design, hvor koncentrationer af organokloriner måles i blod- eller fedtprøver fra før sygdommen opstod, har ikke de samme usikkerheder.

Der var indtil det i denne artikel omtalte studie publiceret 9 prospektive studier, hvoraf 5 ikke viste sammenhæng mellem brystkræft og DDT/DDE og PCB'er (4-8) mens fire viste sammenhæng med DDE og PCB'er (9), DDE blandt afroamerikanske kvinder (10), dieldrin (11) og DDT og enkelte PCB'er (12). Seks af de 9 studier havde mindre end 200 cases og ingen havde målt organokloriner i fedtvæv, som er det primære depotvæv. Især fundet af dieldrin som risikofaktor fik stor mediebevågenhed i Danmark, da resultatet er fra en dansk undersøgelse (11).

## Materiale og metoder

Vi anvendte data og biobank fra den danske befolkningsundersøgelse "Kost, kræft og helbred" (KKH), hvor 29.875 kvinder mellem 50 og 64 år blev inkluderet mellem 1993 og 1997. Kvinderne boede i og omkring København og Århus. Blandt de kvinder, der var postmeno-

---

pausale ved inklusionen, fandt vi 434, der i det danske cancerregister var registreret med en nyopstået brystkræft i perioden mellem inklusion i studiet og indtil 31. december 2000. Median opfølgningstiden var 5 år. For hver af disse cases udvalgte vi en tilfældig kontrol blandt de postmenopausale kvinder i KKH, dog således, at kontrollen matchede cases på alder og brug af hormon substitutionsterapi. For disse 434 matchede case-control par søgte vi fedtvævsprøver i KKHs biobank, hvor de havde været lagret ved -150 grader Celcius siden inklusionstidspunktet. Der var fedtvævsprøver for både case og matchet kontrol for 409 case-control par, og disse blev inkluderet i vores studie af organokloriner. Vi indhentede information om østrogen-receptor status for brystcancerne fra en klinisk database over brystcancer i Danmark (13). Østrogen stimulerer væksten af østrogen-receptor positive, men ikke østrogen-receptor negative brystcancer.

Der blev målt 18 forskellige PCBer og 14 forskellige klorerede pesticider på det canadiske laboratorium Le Centre de Toxicologie, Institut National de Santé Public de Québec, der har stor erfaring i sådanne målinger. Kun organokloriner med mere end 50 % af prøverne over detektionsgrænsen indgik i de videre analyser. Vi beregnede desuden en sum-koncentration af PCBer.

Data blev analyseret ved hjælp af betinget logistisk regression, både som risiko for de tre øverste kvartiler, sammenlignet med den laveste kvartil, og som en lineær trend, hvor organoklorin koncentrationen blev betragtet som en kontinuert variabel.

## Resultater

Der var en tendens til lidt højere koncentrationer af pesticiderne blandt kontroller end blandt cases (op til ca. 10 %), men koncentrationen af PCBer var stort set ens for cases og kontroller. Kvinder med østrogen-receptor positiv brystkræft havde i gennemsnit 5-10 % højere koncentrationer end kvinder med østrogen-receptor negativ brystkræft, dog ikke for cis-nonaklor og dieldrin. Tabel 1 viser et mønster af

lavere risiko for brystkræft i forbindelse med høje koncentrationer af alle de klorerede pesticider, bortset fra cis-nonaklor og dieldrin, og mange af fundene er signifikante. Der var en tilsvarende tendens, dog svagere, for flere af pesticiderne i forhold til østrogen-receptor positiv brystkræft, dog uden signifikant trend. For østrogen-receptor negativ brystkræft var der en statistisk signifikant og markant (80-90 %) lavere risiko i forbindelse med høje koncentrationer af DDE,  $\beta$ -hexaklorcyklohexan, oxyklordan, trans-nonaklor og hexaklorbenzen. Der var ingen signifikant sammenhæng mellem PCBer og risikoen for brystkræft generelt eller østrogen-receptor positiv brystkræft. Til gengæld sås et meget konsistent mønster med lavere risiko for østrogen-receptor negativ brystkræft i forbindelse med høje koncentrationer af PCBer.

Vi fandt de mest markante forskelle i risikomønster mellem østrogen-receptor positiv og negativ brystkræft for DDE og PCBer. Vi stratificerede derfor DDE og PCB koncentrationer ved hjælp af to markører for tumor progression, nemlig tumorstørrelse og spredning til lymfeknuder. Tabel 2 viser højere gennemsnitskoncentrationer af DDE og PCB i fedtvæv fra kvinder med mindre tumorer og tumorer uden spredning til lymfeknuder.

## Diskussion

Resultaterne viser ingen øget risiko for brystkræft i forbindelse med høje koncentrationer i fedtvæv af klorerede pesticider eller PCBer. Resultaterne støtter derfor ikke hypotesen, at miljøforureninger med svage hormonlignende effekter øger risikoen for brystkræft. Vores resultat er i den henseende i overensstemmelse med hovedparten af den videnskabelige litteratur vedrørende organokloriner og brystkræft. Vi fandt imidlertid et konsistent mønster af betydelig lavere risiko for østrogen-receptor negativ brystkræft i forbindelse med højere koncentrationer af de fleste af de undersøgte organokloriner. Enkelte andre studier har også rapporteret et sådan omvendt risikomønster (7;8;14). I lighed med vores studie har andre studier også fundet lavere organoklorinkoncen-

Tabel 1. Rate ratio (RR) for brystkræft for den øverste kvartil (K4) af organoklorin koncentrationer sammenlignet med laveste kvartil, med 95 % sikkerhedsinterval (95 % CI). Desuden p-værdi for linear trend. Resultaterne er justeret<sup>1</sup>

Organoklorin		All brystcancere		Østrogen-receptor positiv brystcancer		Østrogen-receptor negativ brystcancer	
		RR	95 % CI	RR	95 % CI	RR	95 % CI
DDE	K4	0.7	0.5-1.2	1.1	0.6-1.8	0.1	0.0-0.5
	p-trend	0.29		0.82		0.005	
DDT	K4	0.6	0.3-1.0	0.6	0.3-1.1	0.5	0.1-2.1
	p-trend	0.19		0.18		0.85	
β-hexaklorcyklohexan	K4	0.5	0.3-0.9	0.6	0.3-1.0	0.2	0.1-0.8
	p-trend	0.007		0.08		0.02	
Oxyklordan	K4	0.5	0.3-0.9	0.6	0.3-1.1	0.1	0.0-0.7
	p-trend	0.03		0.09		0.04	
Cis-nonaklor	K4	1.5	0.8-2.7	1.5	0.7-3.0	1.4	0.2-9.9
	p-trend	0.82		0.94		0.29	
Trans-nonaklor	K4	0.7	0.5-1.2	0.9	0.5-1.5	0.2	0.1-0.9
	p-trend	0.05		0.29		0.02	
Dieldrin	K4	0.9	0.5-1.6	0.9	0.5-2.0	0.7	0.1-5.7
	p-trend	0.99		0.55		0.42	
Hexaklorbenzen	K4	0.5	0.3-0.9	0.6	0.4-1.1	0.2	0.0-0.6
	p-trend	0.002		0.08		0.004	
Sum af PCBer	K4	1.1	0.7-1.7	1.4	0.8-2.5	0.3	0.1-0.9
	p-trend	0.44		0.50		0.007	

<sup>1</sup> Justeret for uddannelse, BMI, indtag af alkohol, antal børnefødsler, alder ved første fødsel, varighed af amning, forbrug af hormonsubstitutionsterapi og tidligere godartet brystsygdom.

trationer i kvinder med østrogen-receptor negativ brystkræft end i kvinder med østrogen-receptor positiv brystkræft (15-18).

Selvom vi gennemførte mange statistiske tests og enkelte af vores signifikante fund derfor kan være en tilfældighed, er det meget konsistente mønster af en omvendt association for østrogen-receptor negativ brystkræft næppe tilfældigt. Fortolkningen af vores fund er imidlertid ikke klar. Man kunne opstille den hypotese, at organokloriner i de målte koncentrationer har en direkte beskyttende effekt mod brystkræft via svage antiøstrogene effekter af nogle af stofferne eller andre stoffer, der korre-

lerer (f.eks. dioxiner). Et eksperimentelt studie antydede faktisk en cancerpræventiv effekt af lave koncentrationer af DDT (19). Alternativt kan det være, at lave koncentrationer målt i fedtvæv fra midt-1990erne reflekterer en genetisk betinget høj individuel evne til at metabolisere disse stoffer, som igen kunne have forårsaget høje koncentrationer af mere skadelige metabolitter. Hydroxylerede metabolitter af DDE og flere PCBer har stærkere østrogene effekter end DDE og PCBerne selv. En tredje fortolkning kunne være, at induktionen af den metaboliske aktivitet, som nogle af organoklorinerne forårsager, kan mindske koncentrationer

Tabel 2. Gennemsnitskoncentrationer af DDE og PCBer ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  fedt) i kvinder med brystkræft stratificeret på indikatorer for tumor progression.

Tumor karakteristik	DDE		Sum PCBer	
	mean	P for forskel	mean	P for forskel
Diameter	<18 mm	651	0.82	888
	$\geq 18$ mm	638		846
Spredning til lymfeknuder	Nej	669	0.20	885
	Ja	595		831

nen af andre stoffer, som øger risikoen for brystkræft. Det kunne f.eks. være induktion af cytochrome P450A1, som er involveret i metabolisme af blandt andet endogene hormoner.

Det er ikke klart om østrogen-receptor negativ brystkræft er en fremskreden form af østrogen-receptor positiv brystkræft, eller om der er tale om to forskellige kræftformer med forskellige risikofaktorer. Patienter med østrogen-receptor negativ brystkræft har en dårligere prognose end patienter med østrogen-receptor positiv brystkræft, og tumorer mister deres østrogenafhængighed efterhånden som de udvikler sig. Dette kunne tyde på, at østrogen-receptor negativ brystkræft er en udviklet form for østrogen-receptor positiv brystkræft. Hvis organokloriner hæmmer udvikling fra østrogen-receptor positiv til østrogen-receptor negativ status ville man netop se en "mangel" på østrogen-receptor negative cases blandt kvinder med høje koncentrationer af organokloriner, som det var tilfældet i vores studie. Vores fund af højere DDE og PCB koncentrationer blandt kvinder med mindre tumorer og tumorer uden spredning til lymfeknuder (tabel 2) støtter hypotesen, at disse organokloriner kan hæmme udviklingen af tumorer i brystet.

Vi ser ingen oplagte fejlkilder, der kan forklare vores fund, men studiet har en række styrker, bl.a. det prospektive design, måling af organokloriner i fedtvæv taget før diagnosen, de mange personer, der indgår i studiet og præcise oplysninger fra de danske registre om cancerdiagnoser og civilstatus (død, udrejst, mv.). Selektion bias er usandsynlig, fordi cases og kontroller kom fra samme studie population og vi justerede analyserne for kendte risikofaktorer for brystkræft.

Vi konkluderer, at resultaterne ikke støtter hypotesen, at persistente organokloriner øger risikoen for brystkræft blandt postmenopausale kvinder. Vi så derimod et konsistent mønster af betydelig lavere risiko for østrogen-receptor negativ brystkræft blandt kvinder med højere organoklorin koncentrationer. Fortolkningen af dette fund er ikke klar og fundet bør eftervises i fremtidige studier.

Referencer

## Referencer

1. Oksbjerg S, Mellekjoer L, Johansen C. *Incidence and mortality of breast cancer among women in Denmark 1943-1992*. Ugeskr Laeger 1997;7134-40.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. *Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. N Engl J Med 2000; 78-85.
3. Olsen JH, Andersen A, Dreyer L, Pukkala E, Tryggvadottir L, Gerhardsson d V, Winther JF. *Summary of avoidable cancers in the Nordic countries*. APMIS Suppl 1997;141-6.
4. Wolff MS, Zeleniuch-Jacquotte A, Dubin N, Toniolo P. *Risk of breast cancer and organochlorine exposure*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;271-7.

- 
5. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang HY, Hoffman SC, Strickland PT, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW. *Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;525-32.
  6. Dorgan JF, Brock JW, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HE Jr, Schussler N, Taylor PR. *Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA).* *Cancer Causes Control* 1999;1-11.
  7. Ward EM, Schulte P, Grajewski B, Andersen A, Patterson DG, Jr., Turner W, Jellum E, Deddens JA, Friedland J, Roeleveld N, Waters M, Butler MA, DiPietro E, Needham LL. *Serum organochlorine levels and breast cancer: a nested case-control study of Norwegian women.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;1357-67.
  8. Laden F, Hankinson SE, Wolff MS, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hunter DJ. *Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the Nurses' Health Study.* *Int J Cancer* 2001;568-74.
  9. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. *Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer.* *J Natl Cancer Inst* 1993;648-52.
  10. Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelstein J, Orentreich N. *Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women.* *J Natl Cancer Inst* 1994;589-99.
  11. Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. *Organochlorine exposure and risk of breast cancer.* *Lancet* 1998;1816-20.
  12. Hoyer AP, Jorgensen T, Grandjean P, Hartvig HB. *Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark).* *Cancer Causes Control* 2000;177-84.
  13. Fischerman K, Mouridsen HT. *Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Structure and results of the organization.* *Acta Oncol* 1988;593-6.
  14. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber JP. *Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;55-63.
  15. Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauve L, Morin J, Brisson J. *High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer.* *J Natl Cancer Inst* 1994;232-4.
  16. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Owens PH, Zahm SH, Zhang B, Dubrow R, Ward B, Carter D, Boyle P. *Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in Connecticut.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;407-11.
  17. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Tessari J, Ward B, Carter D, Owens PH, Boyle P, Dubrow R, Archibeque-Engle S, Dawood O, Zahm SH. *Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl) ethylene.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;167-74.
  18. Wolff MS, Berkowitz GS, Brower S, Senie R, Bleiweiss IJ, Tartter P, Pace B, Roy N, Wallenstein S, Weston A. *Organochlorine exposures and breast cancer risk in New York City women.* *Environ Res* 2000;151-61.
  19. Tsuda H, Fukushima S, Wanibuchi H, Morimura K, Nakae D, Imaida K, Tatematsu M, Hirose M, Wakabayashi K, Moore MA. *Value of GST-P positive preneoplastic hepatic foci in dose-response studies of hepatocarcinogenesis: evidence for practical thresholds with both genotoxic and nongenotoxic carcinogens. A review of recent work.* *Toxicol Pathol* 2003;80-6.
-

---

# Miljømedicinsk forskning på kræftområdet 2000-2002

## Abstracts





Projektets titel:	<b>Arv, Sol og Kræft (ASK)</b>
Projektleders navn og institution:	Bjørn Andersen Nexø, Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet
Projektdeltagere:	Arbejdsmiljøinstituttet: Ulla Vogel, Håkan Wallin Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Anja Olsen, Anne Tjønneland Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital: Kim Overvad
Projektets formål:	At undersøge sammenhængen mellem risiko for basal celle karcinom (BCC) og strukturen på kromosom regionen 19q13.2-3 blandt danskere efter det fyldte 50. år.
Projektbeskrivelse:	Der undersøgte 322 BCC cases og 322 kontroller nested i Kræftens Bekæmpelses populationsbaserede prospektive kohorte "Kost, kræft og helbred". Syv polymorfier i generne XPD, RAI, ASE-1 og ERCC1 blev undersøgt ved real-time PCR.
Projektforløb og resultater:	<p>Vi har undersøgt forekomsten af basal celle karcinom i relation til et antal enkelt nukleotid polymorfier (SNPer) i kromosom regionen 19q13.2-3. Et case-control studie omfattende 322 tilfælde af basal celle karcinom og et lignende antal kontroller var indbygget i en populationsbaseret prospektiv undersøgelse omfattende 57.053 danskere (alder 50-64 år ved inklusionen), alle boende i København eller Aarhus.</p> <p>Vi fandt at A-allelen af polymorfien <i>XPD</i> Arg156Arg var associeret med let forhøjet risiko for basal celle karcinom (rate ratio (RR) = 1.59; 95 % konfidens interval (CI) = 1.02 - 2.50 for homozygote bærere) og at sammenhængen var stærkest i det yngste aldersinterval blandt studiepersonerne (50 - 55 år) (RR = 2.33; 95 % CI = 1.03 - 5.28).</p> <p>Polymorfierne <i>XPD</i> Asp312Asn og <i>XPD</i> Lys751Arg var ikke associeret med risiko for basal celle karcinom, ej heller var polymorfierne i de andre undersøgte gener. Det kan ikke udelukkes, at der her er tale om et udslag af masse-signifikans, men resultaterne stemmer overens med tidligere fund, der viste, at <i>XPD</i> Arg156Arg er en risikofaktor for basal celle karcinom blandt yngre personer.</p>
Publikationer fra projektet:	<p>Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. <i>Effect of polymorphisms in XPD, RAI, ASE-1 and ERCC1 on the risk of basal cell carcinoma among Caucasians after age 50.</i> Cancer Detect Prev 2005;29:09-14.</p> <p>Jacobsen NR, Nexø BA, Olsen A, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Vogel U. <i>No association between the DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer.</i> Cancer, Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12;584-5.</p> <p>Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. <i>No association between GPX Pro198Leu and risk of basal cell carcinoma.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13;1412-13.</p> <p>Vogel U, Olsen A, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA. <i>No association between OGG1 Ser326Cys and risk of basal cell carcinoma.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13;1680-1.</p>

Projektets titel:	<b>Biomarkører for arbejdsmæssig udsættelse for diesel</b>
Projektleders navn og institution:	Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.
Projektdeltagere:	Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Annie Jensen, Mette Sørensen. Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup Estonian Institute of Experimental and Clinical Medicine, Tallinn: Vladimir Muzyka MRC Toxicology Unit, Leicester: Peter Farmer MRC Environmental Epidemiological Unit, Southampton: David Coggon, Jason Poole Regional Institute of Hygiene, Ostrava: Lubos Dobias Universitetsklinikum Essen: Frank Seiler University of Nijmegen: Paul Scheepers University of Würzburg: I. Zwirner Baier, G. Neumann.
Projektets formål:	Diesel anvendes i stigende grad som motorbrændstof, men der er mistanke om skadelige effekter i form af øget kræftisiko, specielt som følge af udsættelse for partikler. Det er derfor af stor betydning at undersøge dosis-respons sammenhænge med en række biomarkører, som kan anvendes ved vurdering af eksponering og biologiske effekter i befolkningsgrupper. Også til evalueringen af effekten af forebyggende tiltag er det nødvendigt at have biomarkør reference mål. BIOMODEM er et europæisk netværk om diesel afgang, etableret med det formål at udveksle information og deltage i fælles projekter. Det aktuelle projekt vedrører karakterisering af kræftisiko ved dieseludsættelse ved anvendelse af biomarkører på 100 estiske minearbejdere, hvor ISMF har støttet med finansiering af apparatur til og arbejdskraft ved analyser for DNA skader på de indsamlede prøver.
Projektbeskrivelse:	Oplysninger om undersøgelsespersonernes arbejds- og livsstilsforhold er indsamlet ved interviews og luft-, urin- og blodprøver er indsamlet og oparbejdet efter en på forhånd gennemprøvet protokol. Prøverne er analyseret for en række biomarkører for eksponering, effekt og metabolisme af partiklerne i projektet: Eksponeringsmålingerne omfatter: - "Air sampling of (total, inhalable and respirable) particulate matter" - "Particle-associated 1-nitropyrene (1-NP), Particle associated PAH" - "Analysis of elemental carbon, "Real-time monitoring of particle-bound PAH". Disse analyseres i Holland og Tjekkiet. I urin måles metabolitten 1-hydroxypyren som mål for PAH udsættelse (Holland og Tjekkiet), metabolitterne trans,trans-muconsyre og phenylmercaptursyre som mål for benzenudsættelse (Danmark) og koffeinmetabolitter som mål for enzymaktiviteter (Holland). I blodprøverne måles hæmoglobinaddukter (Tyskland), DNA skade og reparation (Danmark), porphyrin-DNA interaktioner (Estland) samt genotyper for CYP1A1, 2E1, 2D6, glutathion S-transferase M1 og T1 samt N-acetyltransferaser (Danmark).

<p>Projektførløb og resultater:</p>	<p>Prøverne er analyseret og valide resultater er opnået, omend COMET har højere værdier end normalt i denne type af studier, når der som her analyseres på frosne celler. Der er fundet øget DNA skade i Comet assay i "underground workers" sammenlignet med "surface workers". "Underground workers", som var rygere, havde signifikant højere DNA skade end ikke rygere. "Underground workers", som var rygere, havde også signifikant højere DNA skade sammenlignet med "surface workers", der var rygere. Der var ikke forskel hos ikke rygerne, som havde høje niveauer af skader. Målingerne viste en dog klar sammenhæng med udsættelsestid underground, og tobaksrøg bidrog ligeledes med en klar dosis sammenhæng.</p> <p>Målinger af benzenmetabolitterne phenylmercaptursyre og trans,trans-muconsyre er ligeledes foretaget af Københavns Universitet og resultaterne af disse målinger understøtter, at gruppen af ikke rygende "surface workers" var eksponerede, hvilket jo er noget uheldigt i forhold til risikovurdering af dieseludsættelse i forhold til tobaksrygning.</p> <p>Resultaterne af BIOMODEM er formidlet til undersøgelsesdeltagerne og ledelsen ved et møde på virksomheden i Estland, hvor Lisbeth E. Knudsen deltog. Der har endvidere været afholdt et afsluttende møde om BIOMODEM, arrangeret af Lisbeth E. Knudsen og en række eksternt indbudte foredragsholdere bidrog til givtige diskussioner af resultaterne. En række af ISMFs medlemmer deltog i mødet.</p> <p>Projektet har givet værdifulde erfaringer med tværeurøpæisk feltarbejde med prøveindsamling i Østeuropa. Nødvendigheden af detaljerede protokoller og træningskurser inden prøveindsamlingen påbegyndes er således klart demonstreret. Der er også opnået erfaringer om transport af udstyr og prøver på tværs af landegrænser. Disse erfaringer vil blive kommunikeret i form af en artikel, for derved at blive tilgængelige for andre projekter.</p> <p>Prøverne er indsamlet efter godkendelse af den videnskabetiske komité i Estland med mulighed for analyse for eksponering, effekt og metabolisme ved hjælp af biomarkører. Data er anonymiserede for de deltagende laboratorier og der er ikke givet individuel tilbagemelding på analyseresultater. De resterende blod- og urinprøver kan kun analyseres med markører nævnt i ansøgningen.</p>
<p>Publikationer fra projektet:</p>	<p>Scheepers PTJ, Coggon D, Knudsen LE, Anzion R, Autrup H, Bogovski S, Bos RP, Dahmann D, Farmer P, Martin EA, Micka V, Muzyka V, Neumann H-G, Poole J, Schmidt-Ott A, Seiler F, Volf J, Zwirner-Baier I. <i>BIOMarkers for Occupational Diesel Exhaust Exposure Monitoring (BIOMODEM) - A study in underground mining</i>. Toxicology Letters 2002; 134:305-17.</p> <p>Sørensen M, Poole J, Autrup H, Muzyka V, Jensen A, Loft S, Knudsen LE. <i>Benzene exposure assessed by metabolite excretion in Estonian oil shale mineworkers: Influence Glutathione S Transferase polymorphisms</i>. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(11).</p> <p>Knudsen LE, Gaskell M, Martin EA, Poole J, Jensen A, Autrup H, Farmer PB. <i>Genotoxic damage in mine-workers exposed to diesel exhaust, and the effects of glutathione transferase genotypes</i>. Mutat Res 2005;583(2):120-32.</p> <p>Knudsen LE, Jensen A, Loft S, Autrup H, Poole J. <i>Urinary muconic acid and phenyl mercapturic acid excretion in Estonian shale oil mine workers depend on GST genotypes</i>. Int J Occup Environ Health 2001;7(3):S39.</p>

Projektets titel:	<b>CEMIK - Center for Miljørelateret Kræft</b>
Projektleders navn og institution:	Steffen Loft, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektdeltagere:	<p>Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Lisbeth E. Knudsen, Peter Møller, Anja Wellejus  Arbejdsmedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital og Hovedstadens Prospektive Befolkningsundersøgelser: Finn Gyntelberg  Arbejds miljøinstituttet: Niklas Jacobsen, Ulla Vogel, Håkan Wallin  Danmarks Fødevareforskning: Bahram Daneshvar, Lars Dragsted, Gitte Haren  Danmarks Miljøundersøgelser: Ole Hertel, Martin Hvidberg, Steen Solvang Jensen  Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Jane Christensen, Johnni Hansen, Anja Olsen, Ole Raaschou-Nielsen, Halla Skuladottir, Mette Sørensen, Connie Stripp, Birthe Thomsen, Anne Tjønneland  Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet: Bjørn Andersen Nexø  Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup  Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitets-hospital: Kim Overvad</p> <p>CEMIK har haft en bestyrelse bestående af: Steffen Loft (formand), Anne Tjønneland, Ole Raaschou-Nielsen, Herman Autrup, Ulla Vogel, Ole Hertel og Finn Gyntelberg.</p>
Projektets formål:	<p>Undersøge miljørelaterede årsager til kræft i bryst og lunger, med udgangspunkt i etablerede befolkningsundersøgelser.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) at identificere miljørelaterede risikofaktorer for udvikling af brystkræft. De centrale hypoteser var: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oxidativt stress, som følge af energirig kost, udsættelse for hormonforstyrrende stoffer og/eller andre miljøfaktorer som opløsningsmidler og forbrændingsprodukter (PAH), øger risikoen for brystkræft,</li> <li>b) evnen til omsætning af østrogener og fremmedstoffer og til DNA reparation modificerer risikoen knyttet til disse faktorer og</li> <li>c) en kost, der er rig på frugt og grønt, beskytter mod brystkræft gennem styrkelse af organismens antioxidative forsvar.</li> </ol> </li> <li>2) I relation til lungekræft var det formålet at belyse hypoteserne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) udsættelse for trafikgenereret luftforurening øger risikoen for lungekræft,</li> <li>b) en kost, der er rig på frugt og grønt, og fysisk aktivitet beskytter mod lungekræft og</li> <li>c) måling af biomarkører for eksponering i kombination med bestemmelse af genetisk betingede evner til metabolisme af fremmedstoffer og DNA reparation kan anvendes til at identificere følsomme personer med høj risiko for senere at udvikle lungekræft.</li> </ol> </li> </ol>

<p>Projektbeskrivelse:</p>	<p>Ad formål 1. Se abstract side 57 med titlen ”Miljørelaterede årsager til kræft i brystet (CEMIK brystkræft)” for beskrivelse af design i brystkræftprojektet.</p> <p>Hertil kommer yderligere en undersøgelse, hvor de to metabolitter af østrogen 2-hydroxyøstradiol/østron (2OHE) og 16-<math>\alpha</math>-hydroxyøstradiol (16-<math>\alpha</math>-OHE) blev målt med ELISA i urin opsamlet ved indgang i projektet fra kvinderne. Urinprøverne blev endvidere anvendt til måling af evnen til omdanne østrogener til disse metabolitter via omdannelsesprodukter fra koffein og oxidativ DNA skade ved udskillelse af et reparationsprodukt, hvor der til begge blev benyttet væskrokromatografi.</p> <p>Ad formål 2. Se abstract side 72 med titlen ”Udsættelse for luftforurening og risiko for lungekræft”.</p>
<p>Projektforløb og resultater:</p>	<p>Ad formål 1. Se abstract side 57 med titlen ”Miljørelaterede årsager til kræft i brystet (CEMIK brystkræft)” for beskrivelse af forløb og resultater for det øvrige brystkræftprojekt.</p> <p>Herudover viste høj udskillelse af 2OHE i undersøgelsen vedrørende østrogenmetabolitter sig, i modsætning til hvad man hidtil har troet, at være associeret med høj risiko for brystkræft, mens udskillelsen af 16-<math>\alpha</math>-OHE ikke havde større betydning. Dette er vigtigt, da flere produkter, især i USA, promoveres som beskyttende mod brystkræft ved at øge dannelsen af 2OHE fra østrogener i kroppen, hvilket altså ikke kan være rigtigt. Analyser af DNA reparationsprodukter og koffeinmetabolitter pågår stadig.</p> <p>Ad formål 2. Se abstract side 72 med titlen ”Udsættelse for luftforurening og risiko for lungekræft”.</p>
<p>Publikationer fra projektet:</p>	<p>Der henvises til abstracts for de i CEMIK indgående delprojekter relateret til formål 1 ”Miljørelaterede årsager til kræft i brystet” og formål 2 ”Udsættelse for Luftforurening og Risiko for Lungekræft”.</p> <p>Herudover er der for undersøgelsen vedr. østrogenmetabolitter publiceret:</p> <p>Wellejus A, Olsen A, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Loft S. <i>Urinary hydroxyestrogens and breast cancer risk among postmenopausal women</i>. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 2005;14:2137-42.</p>

Projektets titel:	<b>Flavonoids – a new biomarker for intake of fruits and vegetables. Validation of food frequency questionnaire by biomarkers.</b>
Projektleders navn og institution:	Salka E. Rasmussen, Danmarks Fødevarerforskning
Projektdeltagere:	Danmarks Fødevarerforskning (DFVF): Anette Bysted, Hanne Frederiksen, Jette Jakobsen, Kirstine Struntze Krogholm, Anni Schou. Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS), Amtssygehuset i Glostrup: Torben Jørgensen, Lis Kristoffersen, Ulla Toft.
Projektets formål:	<p>At undersøge anvendeligheden af biomarkører til måling af frugt og grønt indtag i sammenligning med traditionelle kostregistreringsmetoder.</p> <p>Projektet er et tværfagligt projekt, der udføres i samarbejde mellem Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS), Amtssygehuset i Glostrup, og Danmarks Fødevarerforskning (DFVF).</p> <p>I projektet undersøges det, om flavonoider er en brugbar biomarkør for indtaget af frugt og grønt, som et led i befolkningsundersøgelsen 'Inter99', der ledes af FCFS. I Inter99 kohorten registreres kost og livsstil på 6.784 deltagere, og det anvendte fødevarerfrekvensspørgeskema skal nu valideres på 250 udvalgte personer vha. kosthistoriske interviews og tillægsspørgsmål om indtaget af frugt og grønt. Hertil anvendes for første gang flavonoid biomarkørmålinger til at validere indtaget af frugt og grønt.</p>
Projektbeskrivelse:	<p>I Danmark er de hyppigste dødsårsager kræft og hjertekarsygdom. Mange studier tyder på, at frugt og grønt kan forebygge både kræft og hjertekarsygdom, men det er endnu uvist, hvilke stoffer i frugt og grønt, der har de beskyttende effekter. Viden om kostens sygdomsforebyggende egenskaber er derfor afgørende for at kunne ændre vores levevis.</p> <p>En mulig biomarkør for indtaget af frugt og grønt er en stofgruppe kaldet flavonoiderne. Flavonoiderne er en gruppe af polyphenoliske forbindelser, der findes vidt udbredt i frugt og grønt. Mange studier har vist, at disse stoffer har potentialet til at forebygge kræft og hjertekarsygdom pga. deres antioxidative og antiinflammatoriske egenskaber. Der findes en række forskellige flavonoider i frugt og grønt, og det samlede indtag ligger på 50-150 mg flavonoider dagligt. Til sammenligning med andre antioxidanter i kosten indtager vi omkring 80 mg vitamin C og kun ca. 2 mg <math>\beta</math>-karoten pr. dag.</p> <p>Formålet med projektet kan opdeles i følgende delmål:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. At udføre kosthistoriske interviews og give tillægsspørgsmål vedr. indtaget af frugt og grønt, indsamle døgn- og morgen spoturin samt faste blodprøver fra 250 personer rekrutteret fra Inter99 kohorten.</li> <li>2. At analysere indholdet af flavonoider i de biologiske prøver vha. LC/MS.</li> <li>3. At databehandle kostdata.</li> <li>4. At måle carotenoider i plasma (den traditionelle biomarkør for frugt og grønt indtag).</li> </ol>



---

	5. At validere fødevarefrekvensspørgeskemaet brugt i Inter99 kohorten med de målte biomarkører, kosthistorisk interviews og tillægsspørgsmål vedr. indtaget af frugt og grønt og sammenligne anvendeligheden af de forskellige markører.
Projektførløb og resultater:	<p>Der er i alt 266 personer fra Inter99 kohorten, der har deltaget i de kosthistoriske interviews og besvaret tillægsspørgsmål vedr. indtaget af frugt og grønt. Samtlige døgn- og morgen spoturiner fra disse 266 personer er blevet analyseret for indholdet af flavonoider, og indholdet af carotenoider er målt i alle plasmaprøver.</p> <p>Sammenligningen af kostdata med data fra biomarkørmålingerne er endnu i gang, og resultaterne fra studiet forventes publiceret primo 2006.</p>
Publikationer fra projektet:	Krogholm KS, Haraldsdóttir J, Knuthsen P, Rasmussen SE. <i>A randomised, diet-controlled intervention study on the use of urinary flavonoids, 4-pyridoxic acid and potassium as biomarkers for the intake of fruits and vegetables.</i> J Nutr 2004;134:445-51.

---

Projektets titel:	<b>Genetisk følsomhed for kræft</b>
Projektleders navn og institution:	Lisbeth E. Knudsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektdeltagere:	Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Michala Tved EU-projektet CancerRiskBiomarkers, Arbejds miljøinstituttet Finland: Hannu Norppa
Projektets formål:	Formålet med undersøgelserne er at belyse betydningen af individuel følsomhed (genotyper for omsætning af fremmedstoffer) for resultaterne af målinger af kromosomskader og DNA reparation, sygelighed og kræftdødelighed i en kohorte af rustfrit stålsvejsere og kontrolpersoner, startet i 1987.
Projektbeskrivelse:	<p>200 personer, som har deltaget i projektet ”Screening for mutagene og potentielt carcinogene arbejdsmiljøfaktorer. Svejsning i rustfrit stål” i 1987 (1), indgår i en nordisk/europæisk kromosomkohorte bestående af arbejdsmæssigt eksponerede personer, analyseret for kromosomskader. Studier af sammenhængen mellem højt antal kromosomskader hos individer og øget risiko for cancerudvikling er belyst ved gentagne kørsler i de europæiske cancerregistre, nationalt og med en samlet opgørelse for hele kohorten. Der er påvist en klar sammenhæng mellem høj frekvens af kromosomaberrationer og forøget cancerhyppighed (2-4).</p> <p>Spørgsmålet har derefter været, om det var muligt at finde sammenhæng mellem eksponering, kromosomaberrationer og cancerisiko. Et nested case-control studie med grundig eksponeringsvurdering af alle cases og en række matchede kontrolpersoner kunne ikke påvise sammenhæng mellem tobaksrygning og udsættelse for kræftfremkaldende stoffer i arbejdsmiljøet (5). Et højt niveau af kromosomaberrationer var således associeret med øget cancerhyppighed, uafhængigt af eksponeringer. Studierne pegede derfor på individuelle følsomhedsmarkører som væsentlige prædiktorer for øgede kromosomaberrationer og øget cancerisiko.</p> <p>I andre biomarkørstudier har man fundet sammenhæng mellem forhøjede niveauer af kromosomskader og polymorfier i enzymer, som medvirker i metabolismen af kræftfremkaldende stoffer, bl.a. fase 2-enzymene glutathion S-transferase og N-acetyltransferase. Endvidere har en række studier peget på øget kræftisiko ved flere af disse polymorfier.</p> <p>Der ønskes derfor yderligere undersøgelser i det danske materiale, såvel som i den resterende del af det europæiske materiale, af, om genetisk bestemte omsætninger af fremmedstoffer og reparation af skader på arveanlæg har indflydelse på niveau af kromosomskade og dermed risiko for cancerudvikling. Fordelen ved det danske materiale i forhold til tidligere studier er, at det er velkarakteriseret og det indeholder også målinger af DNA reparation og fænotype, hvilket muliggør en sammenligning mellem genotyper og fænotyper.</p> <p>1. Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, Jelnes JE, Jensen GE, Jensen JC, Lundgren K, Lundsteen C, Pedersen B, Wassermann K, Wilhardt P, Wulf HC, Zebitz U. <i>Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders</i>. Mutat Res 1992;279:129-43.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Bonassi S, Abbondandolo A, Camurri L, Dal Prá L, Ferrari M De, Degrassi F, Forni A, Lamberti L, Lando C, Padovani P, Sbana I, Vecchio D, Puntoni R. <i>Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans. Preliminary results of an Italian cohort study.</i> Cancer Genet Cytogenet 1995;79:133-5.</li> <li>3. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen I-L, Heim S, Högstedt B, Knudsen L, Lambert B, Linnainmaa K, Mitelman F, Nordenson I, Reuterwall C, Salomaa S, Skerfving S, Sorsa M. <i>Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage.</i> Cancer Res 1994;54:2919-22.</li> <li>4. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brogger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C. <i>Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH).</i> Cancer Res 1998;58:4117-21.</li> <li>5. Bonassi S, Hagmar L, Stromberg U, Montagud AH, Tinnerberg H, Forni A, Heikkila P, Wanders S, Wilhardt P, Hansteen IL, Knudsen LE, Norppa H. <i>Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently of exposure to carcinogens. European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health.</i> Cancer Res 2000;60:1619-25.</li> </ol>
Projektforløb og resultater:	DNA fra 198 personer var tilgængeligt for oprensning og et mindre antal prøver kunne anvendes ved analyser for genotyper for GSTM1, GSTT1, NAT2 samt ERCC1.
Publikationer fra projektet:	Resultaterne af de opfølgende analyser indgår i kommende publikationer fra CancerRiskBiomarkers.

Projektets titel:	<b>Genetisk variation i gener involveret i oxidativt stress som risikofaktor for brystkræft</b>
Projektleders navn og institution:	Ulla Vogel, Arbejdsmiljøinstituttet
Projektdeltagere:	Arbejdsmiljøinstituttet: Håkan Wallin Danmarks Fødevareforskning; Lars Dragsted, Gitte Ravn-Haren Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Anja Olsen, Anne Tjønneland Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet: Bjørn A. Nexø Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital: Kim Overvad
Projektets formål:	Formålet med projektet var at undersøge, om polymorfier i gener, der er involveret i oxidativt stress, er en risikofaktor for brystkræft.
Projektbeskrivelse:	Det har været foreslået, at oxidativt stress er en risikofaktor for brystkræft. OGG1 fjerner visse typer af oxidative skader fra DNA. En kendt polymorfi i genet giver anledning til et aminosyreskift i codon 326, hvor en serinrest udskiftes med en cysteinrest. Det ændrede enzym vides at have lavere reparationsaktivitet. På samme måde giver en kendt polymorfi i GPX1 genet anledning til en aminosyreændring i codon 198, hvor en prolinrest udskiftes med en leucinrest, hvilket også vides at ændre enzymaktiviteten. Glutathionperoxidase neutraliserer hydrogenperoxid og andre peroxider i cellen og nedsætter dermed det oxidative stress. Det var derfor nærliggende at undersøge, om de 2 polymorfier, der er associeret med nedsat forsvar over for oxidative skader, er associeret med brystkræft.
Projektforløb og resultater:	Nedsat reparationsforsvar over for oxidative skader var ikke associeret med risiko for brystkræft (1). Derimod fandt vi nogle meget spændende resultater med GPX. Gitte Ravn-Haren og Lars Dragsted havde målt GPX aktivitet i erythrocytter i blod og vi viste, at GPX aktiviteten i blod faldt ca. 5 % pr. kopi af det ændrede GPX gen (2). Samtidig var GPX polymorfien associeret med risiko for brystkræft og lav GPX aktivitet var marginalt associeret med risiko for brystkræft.  Alt i alt tyder resultaterne på, at nedsat reparation af oxidative skader ikke har betydning for brystkræft, hvorimod nedsættelse af GPX aktiviteten, der nedsætter det oxidative stress i cellen, er en risikofaktor for brystkræft.
Publikationer fra projektet:	1. Vogel U, Nexø BA, Olsen A, Thomsen B, Jacobsen NR, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. 2003. <i>No association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk</i> . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:170-1. 2. Ravn-Haren G, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Vogel U. <i>Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study</i> . 2005. Submitted.

Projektets titel:	<b>Interventionsundersøgelse af vitamin C og anthocyaniners effekt på oxidative DNA skader og antioxidante forsvarsmekanismer hos mennesker.</b>
Projektleders navn og institution:	Peter Møller, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektdeltagere:	Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektets formål:	Projektet havde til formål at undersøge, om indtagelse af antioxidanter nedsætter niveauet af oxidative DNA skader og styrker det antioxidative forsvarssystem i lymfocytter hos mennesker. Der blev undersøgt for disse effekter i to undersøgelser, hvoraf den ene var blandt sunde mennesker, der fik solbærekstrakt eller anthocyanin (et væsentlig indholdsstof i solbær med antioxidant virkning), og den anden undersøgelse var blandt rygere, som indtog vitamin C.
Projektbeskrivelse:	I to antioxidant interventionsstudier blev niveauet af oxidative DNA skader i lymfocytter undersøgt. Det ene forsøg var baseret på indtagelse af solbærekstrakt eller antocyanin (et antioxidant i solbærekstrakt) blandt 60 raske finske forsøgspersoner. I det andet forsøg blev effekten af vitamin C i forskellige tabletformuleringer (langsom og almindelig frigivelse af vitamin C sammen med almindelig frigivelse af vitamin E) undersøgt hos 50 storrygende mænd.
Projektforløb og resultater:	Indtagelse af solbærekstrakt og antocyanin var ikke forbundet med reduceret niveau af oxidative DNA skader i lymfocytter. Forsøgspersonerne drak 500-1000 ml ekstrakt per dag, hvilket er en relativ høj dosis af anthocyanin, som ikke optages særlig godt fra tarmen. Enkelte forsøgspersoner fik ubehag (kvalme) af indtagelsen, og det kan ikke udelukkes, at dosis var for høj. Derimod var der en kraftig reduktion af oxidative DNA skader blandt storrygende mænd efter indtagelse af vitamin C. Dette var specielt udtalt for den gruppe af mænd, der spiste tabletter med langsom frigivelse af vitamin C. Det er værd at bemærke, at langsom frigivelse af vitamin C fra tabletterne simulerer de forhold, hvorunder vitamin C i føden optages. Disse forsøgsresultater samt en kritisk vurdering af andre antioxidant interventionsstudier, der har anvendt oxidative DNA skader som biomarkør i lymfocytter, viser, at indtagelse af antioxidanter har ringe betydning hos raske forsøgspersoner. Blandt forsøgspersoner med oxidativt stress som følge af lav antioxidant indtagelse eller høj eksponering for skadelige stoffer (f.eks. rygere) ses en beskyttende effekt af antioxidanter. Størst beskyttelse synes at opnås hvis antioxidanter indtages i tabletter med langsom afgivelse.
Publikationer fra projektet:	Møller P, Viscovich M, Lykkesfeldt J, Loft S, Jensen A, Poulsen HE. <i>Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers.</i> Eur J Nutr 2005;43:267-74.  Møller P, Loft S, Alfthan G, Freese R. <i>Oxidative DNA damage in circulating mononuclear blood cells after ingestion of blackcurrant juice or anthocyanin-rich drink.</i> Mutat Res 2004;551:119-26.

Projektets titel:	<b>Kost og DNA reparationsevne</b>
Projektleders navn og institution:	Ulla Vogel, Arbejdsmiljøinstituttet
Projektdeltagere:	Arbejdsmiljøinstituttet: Jette Bornholdt, Håkan Wallin Danmarks Fødevareforskning: Lars Dragsted, Max Hansen, Rikke Lindecrona, Anne-Marie Mølck Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Steffen Loft, Peter Møller, Lotte Risom Institut for Miljø og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup Klinisk Farmakologisk Afdeling, Rigshospitalet: Henrik Enghusen Poulsen
Projektets formål:	Formålet med projektet er at undersøge, om udtrykket af DNA reparationsgener påvirkes af kosten og af udsættelse for mutationsfremkaldende påvirkninger. Tidligere publicerede resultater tyder på, at almindelige kostelementer som mættet fedt og raffineret sukker påvirker mRNA mængden af DNA reparationsenzymmer (som så igen påvirker DNA reparationsevnen).
Projektbeskrivelse:	I HEAPOD projektet (Health effects of air pollutants and diet-interactions in cellular stress), som var finansieret af Forskningsrådet, måltes effekten af DNA skadende påvirkninger i kombination med kost på rotter i kontrollerede forsøg med mange doser, hvor en række endepunkter som DNA reparationsaktivitet, DNA skadeniveau og mutationsfrekvens måles. Dette projekt udnyttede således en enestående mulighed for at kunne korrelere den målte ekspresion af DNA reparationsgener med kost, dosis af mutationsfremkaldende påvirkning og en række andre mål for mutagene påvirkninger og oxidativt stress.
Projektforløb og resultater:	Ekspressionen af DNA reparationsgenerne ERCC1, OGG1 og MPG blev kvantificeret i lever og tyktarm i rotter, der havde spist dieseludstødningspartikler, stegemutagen og/eller sukker. ERCC1 er involveret i reparation af store DNA skader, mens OGG1 og MPG er involveret i reparation af oxidative skader.  Vi fandt, at rotter, der havde spist dieseludstødningspartikler, havde et højere niveau af gen-ekspresion af ERCC1 og OGG1 i lever og colon (2,3). Ved lavere doser af dieseludstødningspartikler fandt vi kun øget ekspresion i lever. Hos alle dyr fandt vi DNA skader i tyktarm og lever målt med comet-metoden, men ingen mutationer. Det kan tyde på, at dieseludstødningspartikler giver anledning til en øget ekspresion af DNA reparationsgener. DNA reparationsenzymmerne reparerer DNA skaderne, som derfor ikke resulterer i mutationer.  Ved lave doser af sukker og stegemutagener fandt vi ingen påvirkninger af genekspresionen af ERCC1, MPG og OGG1 (1). Ved højere doser fandt vi, at ekspresionen af ERCC1 og OGG1 var lavere i lever hos sukkerdoserede dyr (4). Det kunne være en af grundene til at sukker giver øget mutationsfrekvens i tyktarm.
Publikationer fra projektet:	1. Møller P, Hansen M, Autrup H, Bornholdt J, Vogel U, Mølck A-M, Wallin H, Dragsted LO, Poulsen HE, Loft S. <i>Dietary low-dose sucrose modulation of IQ-induced genotoxicity in the colon and liver of Big Blue™ rats</i> . Mutat Res 2003; 527:91-7.



---

	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="453 315 1410 443">2. Dybdahl M, Risom L, Møller P, Autrup H, Wallin H, Vogel U, Bornholdt J, Daneshvar B, Dragsted L, Weimann A, Poulsen HE, Loft S. <i>DNA adduct formation and oxidative stress in colon and liver of Big Blue® rats after oral administration of diesel particles</i>. Carcinogenesis 2003;24:1759-66.</li><li data-bbox="453 456 1410 584">3. Risom L, Møller P, Hansen M, Autrup H, Bornholdt J, Vogel U, Wallin H, Poulsen HE, Dragsted LO, Loft S. <i>Dietary low-dose sucrose modulation of diesel-induced genotoxicity in the colon and liver of Big Blue® rats</i>. Arch Toxicology 2003;77:651-6.</li><li data-bbox="453 598 1410 723">4. Hansen M, Hald MT, Autrup H, Vogel U, Bornholdt J, Moller P, Molck AM, Lindecrona R, Poulsen HE, Wallin H, Loft S, Dragsted LO. <i>Sucrose and IQ induced mutations in rat colon by independent mechanism</i>. Mutat Res 2004;554: 279-86.</li></ol>
--	--

Projektets titel:	<b>Kræftforekomst i en population udsat for luftbåren dioxin</b>
Projektleders navn og institution:	Arne Poulstrup, Embedslægeregion Jylland Syd og Fyn
Projektdeltagere:	Henrik L. Hansen, Embedslægeinstitutionen for Vejle Amt
Projektets formål:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- at efterprøve muligheden for at anvende rutine helbredsdata og populationsdata, kontrolleret for migration, til undersøgelse af kræftforekomst i en population udsat for luftbåren dioxin fra en punktkildeforurener</li> <li>- at vurdere eventuel indvirkning af luftbåren dioxin på den totale kræftincidens i den udsatte population</li> </ul>
Projektbeskrivelse:	<p>Det er hensigten at belyse den totale kræftincidens i en befolkningsgruppe, der lever i nærheden af en dioxinforurenende virksomhed og som vil blive identificeret via en eksponeringsmodeller. Denne incidens vil blive sammenholdt med den totale kræftincidens for resten af Kolding Kommune og hele Vejle Amt (den ikke eksponerede befolkningsgruppe).</p> <p>Til at afgrænse den eksponerede befolkning og koble den med helbredsdata vil blive anvendt Geografisk Informations Systemer (GIS), der er en elektronisk lagring og visualisering af geografiske data, eller data, der har et geografisk element, f.eks. en persons adresse.</p>
Projektforløb og resultater:	<p>Den nye GIS-baserede metode viste sig hensigtsmæssig til den nødvendige afgrænsning af den eksponerede befolkning i tid og rum. En OML-baseret spredningsmodel (Operativ Meteorologisk Luftkvalitetsmodel) viste sig anvendelig som et rimelig nøjagtigt værktøj til simulering af dioxinekspositionen på baggrund af de ret sparsomme dioxinmålinger.</p> <p>Resultatet af den endelige analyse af den totale kræftforekomst (minus hudkræft) i området, viste, at der ikke har været eller er en øget forekomst. Til belysning af resultatet har været anvendt tre forskellige statistiske modeller, og alle viste, at forekomsten i den eksponerede befolkning har været på samme niveau eller under forekomsten i den danske befolkning i samme tidsperiode.</p> <p>Forventede resultater:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfaring med anvendelsen af rutine populations- og helbredsdata i økologiske epidemiologiske undersøgelser.</li> <li>- Erfaring med at anvende historiske adresser i en GIS-model.</li> <li>- Erfaring med anvendelsen af to forskellige celletyper (størrelse og komposition).</li> <li>- Alders- og kønsjusterede kræftincidenser i ovennævnte celletyper.</li> </ul> <p>Faktiske resultater:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der blev opnået betydelige erfaringer og fremskridt i afklaringen af problemstillingerne med at anvende populations- og helbredsdata, ligesom problemerne omkring anvendelsen af historiske cpr-data blev afdækket og løst. Modellen viste sin styrke og anvendelighed i en aktuel forureningssag og kunne på meget tilfredsstillende vis afklare incidensudviklingen af total kræft (minus hudcancer) i diverse forureningszoner rundt om punktkilden.</li> </ul>

---

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Men det lykkedes ikke inden for nævnte tidsramme at udvikle egnede cellestørrelser til afprøvning. Dette arbejde fortsættes dog såvel hos den engelske som den irske samarbejdspartner i EUROHEIS.</li><li>- Det lykkedes derfor heller ikke at teste anvendelsen af alders- og kønsjusterede kræftdata i nævnte celletyper. Det må afvente udviklingen på cellemodel området.</li></ul>
Publikationer fra projektet:	<p>Poulstrup A, Hansen HL. <i>Use of GIS and Exposure Modelling as Tools in a Study of Cancer Incidence in a Population Exposed to Airborne Dioxin</i>. Environmental Health Perspectives 2004;112(9):1032-6.</p> <p>Endvidere findes et abstrakt på EUROHEIS hjemmeside: <a href="http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/euroheis/homepage.htm">www.med.ic.ac.uk/divisions/60/euroheis/homepage.htm</a> under ”reports”: "Final Report, August 2002", side 9-11.</p>

Projektets titel:	<b>Kræftsygelighed blandt danske søfarende</b>
Projektleders navn og institution:	Per Sabro Nielsen, Forskningsenheden for Maritim Medicin ved Syddansk Universitet Esbjerg
Projektdeltagere:	Forskningsenheden for Maritim Medicin ved Syddansk Universitet Esbjerg: Linda Kærlev Embedslægeinstitutionen for Vejle Amt: Henrik Hansen Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Johnni Hansen
Projektets formål:	At kortlægge kræftsygeligheden blandt danske søfarende, herunder at belyse risikoen i forhold til skibstype og job.
Projektbeskrivelse:	Søfarende har et potentielt farligt arbejdsmiljø, og visse undergrupper af søfarende har været udsat for kræftfremkaldende påvirkninger i arbejdsmiljøet, f.eks. under vedligeholdelse af skibene, fra udstødningsskiver på vogndæk og fra transporteret gods. Nye målinger af benzen transporteret på danske tankskibe (benzen er dokumenteret som årsag til leukæmi) har eksempelvis vist overskridelse af den tilladte grænseværdi for benzen på flere hundrede gange nær ved tankene, og en overskridelse på 3-5 gange af ”grænseværdien” i opholdsrum.  Undersøelsesgruppen var på 44.631 søfarende (33.340 mænd og 11.291 kvinder), som er registreret i Søfartsstyrelsens Edb-register med hensyn til CPR-nummer, jobtype og det forhyrede skibs kendingsbogstaver for hver ansættelsesperiode. På basis af sidstnævnte blev hver ansættelse kategoriseret i forhold til skibstype (f.eks. passagerfærge eller tankskib), Hver person blev fulgt op med hensyn til kræft i perioden 1986-2002 via en personnummer styret kobling med Cancerregistret. Den relative risiko for hver af 50 kræftsygdomme blev estimeret ved hjælp af den Standardiserede Incidens Ratio (SIR) med den generelle danske befolkning som reference.
Projektforløb og resultater:	De mandlige søfarende havde øget SIR for især de tobaks- og alkoholrelaterede kræftformer. Kvindelige søfarende havde ligeledes en øget forekomst af kræftformer forbundet med tobaksrygning, og en overhyppighed af kræft i endetarm. Der var hverken hos mænd eller kvinder øget forekomst af leukæmi. Kræftsygeligheden var inhomogen fordelt i forhold til job titel og skibstype. SIR for lungekræft blandt mandlige søfarende varierede eksempelvis fra 1.2 (95 % CI 0,9-1,7) blandt maskinofficerer til 4,1 (2,1-7,4) blandt søfarende, der arbejdede med vedligeholdelses- og reparationsarbejde.
Publikationer fra projektet:	Kaerlev L, Hansen J, Hansen HL, Nielsen PS. <i>Cancer morbidity among Danish seafarers. A population-based cohort study</i> , OEM 2005 (in press).
	Søfartens Arbejdsmiljøråd takkes for hjælp med klassifikation af skibstyper og programmør Andrea Mehrsohn for databehandling mv.

Projektets titel:	<b>Miljørelaterede årsager til kræft i brystet (CEMIK brystkræft)</b>
Projektleders navn og institution:	Anne Tjønneland, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Jane Christensen, Anja Olsen, Ole Raaschou-Nielsen, Connie Stripp, Birthe Thomsen Arbejds miljøinstituttet: Ulla Vogel Danmarks Fødevareforskning: Lars Dragsted Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Steffen Loft Institut for Miljø og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitets-hospital: Kim Overvad
Projektets formål:	At belyse miljørelaterede risikofaktorer for brystkræft.
Projektbeskrivelse:	I undersøgelsen indgik 434 postmenopausale kvinder, som blev diagnosticeret med brystkræft blandt de 29.875 kvinder, der deltog i projektet "Kost, kræft og helbred" i perioden mellem dataindsamlingen fra 1993-1997 og frem til 31/12 2000. Projektet omfattede et samarbejde mellem en lang række forskningsinstitutioner. Eksponeringsoplysningerne omfattede dels spørgeskemaoplysninger om kost og livsstil, dels analyse af blodprøver, indsamlet ved baseline, herunder polymorfier af DNA reparationsgener og metabolismegener, endogene hormonniveauer, østrogenmetabolitter, IGF og IGFBP (insulinlike growth factor-binding protein), enterolacton, aktivitet af antioxidanter i røde blodlegemer, oxidation af lipider og proteiner, DNA reparationsprodukter samt organochloriner i fedtvævet. Til de analyser, som krævede biologisk materiale, blev der anvendt et "nested case-control" design, hvor en kontrol blev udvalgt til hver case, mens de øvrige analyser blev udført, som traditionelle kohorteanalyser.  Projektgruppen modtog også støtte til projektet fra Kræftens Bekæmpelses Læge og Naturvidenskabelige forskningsudvalg (DLNU).
Projektforløb og resultater:	Analyser vedrørende kostens betydning for udviklingen af brystkræft viste, at frugt og grønt ikke har en generel beskyttende effekt mod brystkræft, dog fandt vi, at der var en beskyttende effekt for østrogen-receptor negativ brystkræft. Vi undersøgte indtagelsen af A, C og E vitamin fra både kost og kosttilskud, og fandt, at en høj C vitamin indtagelse øgede risikoen for brystkræft, mens A og E vitamin ikke havde betydning. Risikoen for brystkræft steg med 10 % per 10 gram alkohol. Der fandtes ikke forskel på risikoen for de forskellige typer af alkohol, ligesom drikkefrekvens og drikkestart ikke fandtes at have betydning. Brug af hormoner i menopausen var associeret med en fordobling af risikoen for brystkræft, når man sammenlignede med kvinder, der aldrig havde brugt HRT. En høj koncentration af enterolacton i plasma viste sig at beskytte mod specielt østrogen-receptor negativ cancer. Der fandtes ingen positiv association mellem indholdet af organochloriner i fedtvævet og risikoen for brystkræft. En specifik haplotype på kromosom 19 viste sig at være associeret til risikoen for tidlig brystkræft, mens andre polymorfier i DNA reparationsgener ikke var associeret med brystkræft. Polymorfien GPX1 Pro198Leu var associeret med

	<p>nedsat GPX aktivitet og øget risiko for brystkræft. Der fandtes ingen association mellem IGF og de tilhørende bindingsproteiner og risikoen for brystkræft blandt postmenopausale kvinder.</p> <p>Det endogene niveau af en række hormoner, bl.a. Estrone, Estrone Sulphate, total estradiol og biotilgængeligt E2 er blevet målt og publikationer er under udarbejdelse.</p>
<p>Publikationer fra projektet:</p>	<p>Published:</p> <p>Tjønneland A, Thomsen BL, Stripp C, Christensen J, Overvad K, Mellemkjær L, Grønbæk M, Olsen JH. <i>Alcohol drinking patterns and risk of postmenopausal breast cancer in Denmark. A prospective cohort study.</i> Cancer Causes &amp; Control 2003;14:277-84.</p> <p>Vogel U, Nexø BA, Thomsen B, Jacobsen N, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. <i>No association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk.</i> Cancer Epid Biomarkers Prev 2003;12:170-1.</p> <p>Nexø BA, Vogel U, Olsen A, Ketelsen T, Bukowy Z, Thomsen BL, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. <i>A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of postmenopausal breast cancer at an early age.</i> Carcinogenesis 2003;24:899-904.</p> <p>Olsen A, Tjønneland A, Thomsen B, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S, Olsen JH. <i>Fruits, vegetables and breast cancer incidence rate among postmenopausal women according to estrogen receptor status, a prospective study.</i> J Nutr 2003;133:2342-7.</p> <p>Jacobsen NR, Nexø BA, Olsen A, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Vogel U. <i>No association between the DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:584-85.</p> <p>Nissen SB, Tjønneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K, Dragsted LO, Thomsen B. <i>Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women.</i> Cancer, Causes Control 2003;14:695-704.</p> <p>Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Stripp C, Overvad K, Olsen JH. <i>Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study.</i> J Nutr 2003;134:173-8.</p> <p>Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Møller S, Tjønneland A. <i>Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate.</i> J Nutr 2003;133:3664-9.</p> <p>Nielsen T, Olsen A, Christensen J, Overvad KL, Tjønneland A. <i>Dietary carbohydrate intake is not associated with breast cancer incidence rate ratio among postmenopausal Danish women.</i> J. Nutr 2005: January.</p> <p>Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, Mellemkjær L. <i>Hormone replacement therapy and incidence rate ratio of breast cancer: a prospective cohort study in Denmark.</i> Cancer 2004;100:2328-37.</p> <p>Olsen A, Bach Knudsen KE, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K, Møller S, Tjønneland A. <i>Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:2084-9</p> <p>Grønbæk H, Flyvbjerg A, Mellemkjær L, Tjønneland A, Christensen J, Toft Sørensen H, Overvad K. <i>Serum Insulin-Like Growth Factors, Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1759-64.</p>



	<p>Accepted and submitted:</p> <p>Mellemkjær L, Bigaard J, Tjønneland A, Christensen J, Thomsen B, Johansen C, Overvad K, Olsen JH. <i>Body composition and breast cancer in postmenopausal women: A Danish prospective cohort study</i>. (Submitted Obesity Res).</p> <p>Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen S, Overvad K, Thomsen BL. <i>Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark</i>. (Accepted Eur J Clin Nutr).</p> <p>Ravn-Haren G, Vogel U, Olsen A, Dragsted LO, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Thomsen BL, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A. <i>Association between Hgpx1Pro198Leu polymorphism, erythrocyte CPX activity, and breast cancer risk</i>. (Under revision Carcinogenesis).</p>
--	--

Projektets titel:	<b>Organiske klorerede miljøforureninger og risiko for brystkræft hos postmenopausale kvinder</b>
Projektleders navn og institution:	Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Anja Olsen, Jørgen H. Olsen, Anne Tjønneland Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital: Kim Overvad Flere udenlandske samarbejdspartnere.
Projektets formål:	At undersøge mulige sammenhænge mellem organiske klorerede forbindelser og udvikling af brystkræft.
Projektbeskrivelse:	Blandt de 29.875 kvinder i den danske "Kost, kræft og helbred" (KKH) undersøgelse identificerede vi 409 kvinder, der havde udviklet brystkræft og udvalgte 409 kontrol kvinder uden brystkræft. Vi målte koncentrationen af 14 klorerede pesticider og 18 polyklorerede biphenyler (PCBer) i en fedtvævsprøve taget ved inklusion i KKH undersøgelsen mellem 1993 og 1997. Vi analyserede for sammenhæng mellem målte koncentrationer af organokloriner og risiko for udvikling af brystkræft ved hjælp af betinget logistisk regression.
Projektforløb og resultater:	Projektet forløb planmæssigt. Resultaterne viste ingen øget risiko for brystkræft blandt kvinder med højere koncentration af nogen af de målte pesticider eller PCBer. Der var lavere risiko for østrogen-receptor negativ brystkræft blandt kvinder med højere koncentrationer af de fleste organiske klorerede forbindelser. Fortolkningen af denne omvendte association er usikker.
Publikationer fra projektet:	Raaschou-Nielsen O, Pavuk M, LeBlanc A, Dumas P, Weber J-P, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Olsen JH. <i>Adipose organochlorine concentrations and risk of breast cancer among postmenopausal Danish women</i> . <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2005;14:67-74.

Projektets titel:	<b>Pesticider og kræft risiko: Genopfølgning af en kohorte af ansatte i gartneribranchen.</b>
Projektleders navn og institution:	Eva Støttrup Hansen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektdeltagere:	Arbejdsmedicinsk Klinik, Viborg Amt: Flemming Lander Epidemiologi/Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet: Jens Lauritsen
Projektets formål:	At bidrage til belysning af, om udsættelse for pesticider øger risikoen for hhv. bløddelssarkomer, non-Hodgkin lymfomer, kronisk lymfatisk leukæmi og mammacancer.
Projektbeskrivelse:	<p>Ifølge WHO's kræftforskningsagentur (IARC) er erhvervsmæssig udsættelse for insekticider sandsynligvis kræftfremkaldende (klassifikation: 2A), mens en række specifikke pesticider er klassificeret i kategori 2B (muligvis kræftfremkaldende for mennesker). Langt den overvejende del af enkeltstofklassifikationerne baserer sig primært på dyreforsøg. Flere af de pesticider, som IARC har klassificeret i kategori 2B, har været anvendt i Danmark gennem en årrække. Det drejer sig om følgende stoffer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Amitrol (herbicide), anvendt 1958-1989</li> <li>b) Klor-phenoxy forbindelser (herbicide), anvendt siden 1956, visse (bl.a. 2,4-D) anvendes fortsat</li> <li>c) DDT (insekticide), anvendt 1956-1984</li> <li>d) Lindan (insekticide og fungicide), anvendt 1960-1994</li> </ul> <p>Siden midten af 1980'erne har epidemiologiske undersøgelser af erhvervsrelateret cancer rapporteret en øget forekomst af bløddelssarkomer, lungekræft og maligne neoplasmer i blod- og lymfedannende væv blandt personer med erhvervsmæssig udsættelse for pesticider. Især er bløddelssarkomet, der er en særdeles sjælden cancerform, blevet knyttet til udsættelse for herbicide af klor-phenoxy-typen.</p> <p>De polyklorerede insekticider mistænkes for at øge risikoen for mammacancer. Man har således fundet et øget serumniveau af Dieldrin hos kvinder, der senere udviklede mammacancer og i dyreforsøg har man set, at DDT øger forekomsten af østrogenafhængige cancere.</p> <p>Gartnere og væksthusearbejdere regnes herhjemme for at være den erhvervsgruppe, der er mest massivt udsat for et bredt spektrum af pesticider. Udsættelsen sker ved inhalation (og ingestion), især ved sprøjtning og pudring, samt ved hudkontakt med koncentrerede bekæmpelsesmidler og ved håndtering af nyligt sprøjtede planter, jord og plantedele (en del pesticider penetrerer godt gennem intakt hud).</p> <p>Opfølgingsundersøgelsen omfatter en kohorte af ansatte gartnere og væksthusearbejdere, nærmere bestemt samtlige personer, som pr. 01.04.1975 var medlemmer af en af Specialarbejderforbundets i alt ti gartnerklubber.</p>

	<p>Kohorten består af omtrent lige mange faglærte gartnere og ufaglærte (tillærte) gartnerarbejdere, typisk med et langvarigt tilknytningsforhold til gartneribranchen. Personerne har primært været beskæftiget i væksthushusholdninger, planteskoler, kommunale park- og vejafdelinger og kirkegårde og lignende. Kvinderne har især været beskæftiget i væksthushusholdninger, mens mændene har været mere ligeligt fordelt over samtlige brancheområder. De ansatte ved kirkegårde samt i kommunale park- og vejafdelinger har primært været udsat for herbicider, ofte i betydelig mængde. Udsættelsen i væksthushusholdningerne har omfattet jorddesinfektionsmidler, fungicider og - i begrænset mængde - insekticider, mens udsættelsen i planteskoler har omfattet alle typer pesticider.</p> <p>Kohorten består af 4.015 personer (3.156 mænd og 859 kvinder). Disse personer er fulgt fra og med 01.04.1975 frem til udgangen af august 2004 med hensyn til overlevelse, udvandring, forsvinden og cancerincidens. Hver person i kohorten har bidraget med risikotid frem til den først forekommende af følgende hændelser: Død, udvandring, "forsvinden" (fra den officielle danske vitalstatistik), eller slutcensurering pr. 31.08.2004. Den observerede cancerincidens i kohorten er sammenlignet med den "forventede" cancerincidens, idet den samlede danske befolkning er benyttet som sammenligningsgrundlag.</p>
<p>Projektførelse og resultater:</p>	<p>Uforudsete praktiske vanskeligheder medførte, at projektets tidsplan flere gange måtte revideres, især som følge af forsinket levering af cancerdata efter det danske cancerregisters overflytning til Sundhedsstyrelsen. I løbet af 2004 lykkedes det imidlertid at få de nødvendige rådata i hus, hvorefter vi kunne gå i gang med at fremskaffe personressourcer til databehandlingen. På nuværende tidspunkt (oktober 2005) er dataoprensningen afsluttet, mens dataanalyserne pågår.</p> <p>Projektet omfatter godt 95.500 risikoår fordelt med 82 % på mænd og 18 % på kvinder. Kohortens samlede cancerincidens var på 809 cases fordelt med 671 cases (83 %) blandt mænd og 138 (17 %) blandt kvinder.</p>
<p>Publikationer fra projektet:</p>	<p>Der foreligger endnu ingen publikationer fra projektet.</p>

Projektets titel:	<b>Pilotprojekt om ekspressionsarrays: effekt af frugt og grønt.</b>
Projektleders navn og institution:	Ulla Vogel, Arbejds miljøinstituttet
Projektdeltagere:	Danmarks Fødevareforskning: Lars Dragsted, Britta Krath, Gitte Ravn-Haren Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Steffen Loft
Projektets formål:	Formålet med projektet var at afprøve ekspressionsarrays som redskab i et pilotforsøg, hvor effekten af at spise 600 g frugt og grønt på genekspressionen i fuldblod undersøges. I pilotprojektet ville vi lave arrays på 6 mænd, der havde spist 600 g frugt og grønt om dagen i 3 uger og sammenligne med 6 mænd, der ikke havde spist frugt og grønt i de 3 uger.
Projektbeskrivelse:	I et større kostforsøg har vi undersøgt effekten af at spise 600 g frugt og grønt om dagen i forhold til intet frugt og grønt med eller uden et supplement af anti-oxidanter og mineraler i tabletform på en række markører for oxidativt stress, DNA skade, DNA reparationsenzymmer og hjertekarsygdomsmarkører, herunder kolesterolfractioner. RNA blev isoleret fra 9 blodprøver taget før, under og efter interventionsforsøget fra 43 forsøgspersoner.
Projektforløb og resultater:	<p>Det viste sig desværre, at RNA oprenset fra blod ikke egner sig til ekspressionsarrays, sandsynligvis fordi RNAet let bliver forurenset med jern fra de røde blodlegemer. Jernet hæmmer PCR reaktionerne. Vi valgte derfor at kvantificere ekspressionen med real-time PCR, som er en mere robust teknik. Vi udvalgte en række gener, som vi mente kunne være påvirket af indtaget af frugt og grønt.</p> <p>Vi har kvantificeret genekspressionen af GPX, GCLC, FRA-1 og AhRR. GPX koder for glutathion peroxidase, som neutraliserer peroxider i cellen. GPX ekspressionen var upåvirket af indtaget af frugt og grønt, selvom vi tidligere har fundet, at aktiviteten af det enzym, genet koder for, var forøget ved indtag af frugt og grønt. GCLC, der koder for det enzym, der producerer glutation til GPX var derimod signifikant påvirket af kostændringerne og var højere ved interventionens ophør i de grupper, der fik vitaminsupplement eller frugt og grønt, end hos placebogruppen. Den faktiske forøgelse ved slutprøven var dog meget beskeden, omkring 2 %, så ændringerne kan meget vel være tilfældige. FRA-1, der er et repressor, som styrer bl.a. GCLC var ikke forskelligt udtrykt i de tre grupper. AhRR, der er en anden repressor, var signifikant påvirket af kostændringen. Her var den væsentligste forskel, at placebogruppen reagerede anderledes end de to øvrige efter interventionens ophør. Igen er den faktiske ændring meget lille og kan meget vel være en tilfældighed.</p> <p>Samlet set har vi derfor ikke kunnet påvise ændringer i genekspression, der kan bidrage til at forklare de sundhedsmæssige virkninger af frugt og grønt på risiko for livsstilssygdomme.</p>
Publikationer fra projektet:	Dragsted LO, Krath BN, Ravn-Haren G, Vogel U, Vinggaard AM, Jensen PB, Loft S, Rasmussen SE, Sandstrom BM, Pedersen A. <i>Biological Effects of Fruit and Vegetables</i> . Proc Nutr Soc 2005. Submitted.

Projektets titel:	<b>Polymorfi i GSTT1, GSTM1 og XPD, gen-ryge interaktion og risiko for lungekræft ved forskelligt udvalgte sammenligningsgrupper.</b>
Projektleders navn og institution:	Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Kræftens Bekæmpelse: Mette Sørensen, Birthe Thomsen, Anne Tjønneland Arbejds miljøinstituttet: Ulla Vogel Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Per Kragh Andersen, Ana Lopez Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitets-hospital: Kim Overvad
Projektets formål:	At undersøge om valg af sammenligningsgruppe påvirker resultaterne, når sammenhængen mellem GSTT1, GSTM1 og XPD polymorfier og risiko for lungekræft analyseres.
Projektbeskrivelse:	I et tidligere ISMF-støttet studie (CEMIK) har vi analyseret risiko for lungekræft i forbindelse med polymorfier i GSTT1, GSTM1 og XPD gener blandt 250 lungekræft cases og en kontrolgruppe på 250 personer, identificeret blandt deltagerne i den danske "Kost, kræft og helbred" (KKH) kohorte. Blandt medlemmerne i KKH kohorten udvalgte vi to nye sammenligningsgrupper på hver 250 personer. Den ene nye sammenligningsgruppe blev matchet til cases på rygestatus (nuværende, tidligere og aldrig rygere) og den anden nye sammenligningsgruppe blev ikke matchet på rygning overhovedet. Den oprindelige sammenligningsgruppe var matchet på rygevarighed. Vi bestemte GSTT1, GSTM1 og XPD genotyper og analyserede risiko for lungekræft i forbindelse med polymorfierne ved anvendelse af hver af disse sammenligningsgrupper.
Projektforløb og resultater:	Udvælgelse af sammenligningsgrupper og bestemmelse af genotyperne forløb planmæssigt. GSTT1 null genotypen var associeret med en øget risiko for lungekræft i sammenligningsgruppen, der var matchet på varighed, hvorimod analyserne, der var baseret på sammenligningsgrupperne, der var matchet på rygestatus, og gruppen uden rygematch viste en tendens til at GSTT1 null genotypen beskyttede. For GSTM1 var der ingen effekt af polymorfien i nogle af sammenligningsgrupperne. Analyser baseret på alle tre sammenligningsgrupper indikerede en øget risiko for lungekræft i forbindelse med variant allelet i XPD. Effekten var dog kun signifikant når vi anvendte sammenligningsgruppen, der var matchet på varighed.  Resultaterne for GSTT1 viser tydeligt, at valg af sammenligningsgruppe kan have stor betydning for resultatet, men på basis af vores empiriske tilgang er det ikke muligt at afklare, om de forskellige resultater skyldes forskellen i rygematch eller om de skyldes tilfældigheder i valg af kontrolgruppe - som kan være på spil i enhver udvælgelse af kontrolgruppe. Vi har derfor indledt et samarbejde med Biostatistisk afdeling, Københavns Universitet, for ved hjælp af simulationsstudier at vurdere betydningen af rygematch i valg af kontrolgrupper. Dette arbejde pågår stadig (september 2005).
Publikationer fra projektet:	Afventer resultater fra samarbejdspartner.

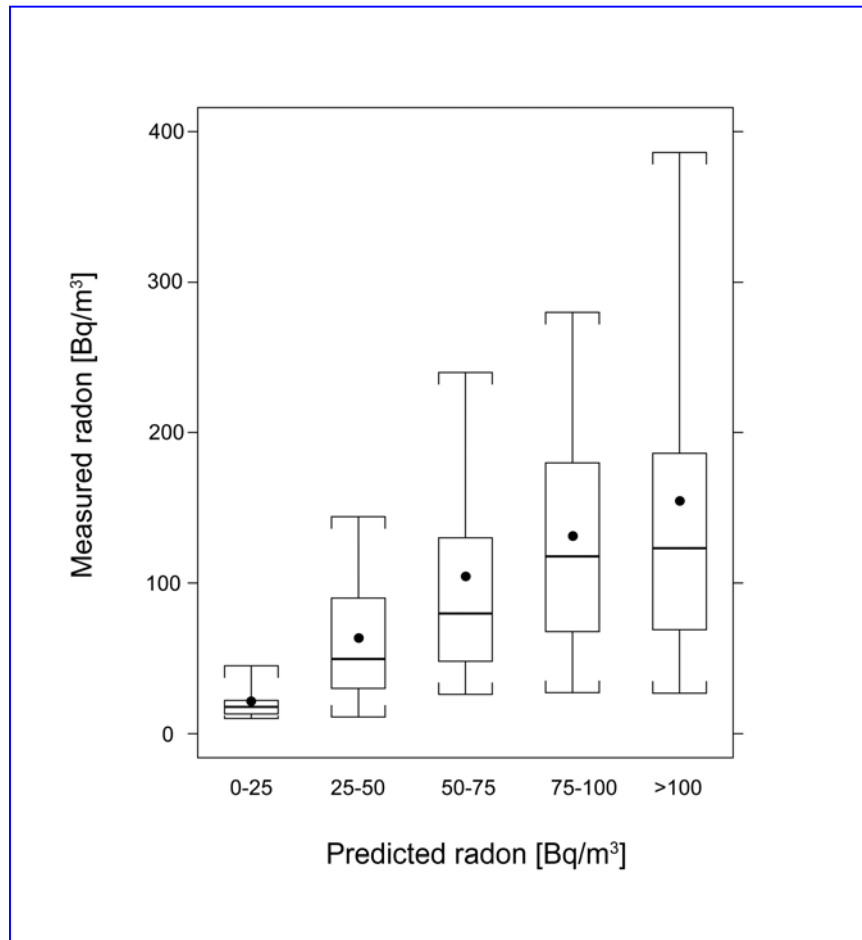
Projektets titel:	<b>Polymorfier i DNA reparationsgener og bryst- og lungekræft</b>
Projektleders navn og institution:	Ulla Vogel, Arbejdsmiljøinstituttet
Projektdeltagere:	Arbejdsmiljøinstituttet: Håkan Wallin Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Anja Olsen, Ole Raaschou-Nielsen, Anne Tjønneland Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet: Bjørn A. Nexø Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitets-hospital: Kim Overvad
Projektets formål:	At undersøge om bærere af polymorfier i DNA reparationsgener har øget risiko for bryst- og lungekræft.
Projektbeskrivelse:	Vi etablerede to nastede kohorter i den store populationsbaserede ”Kost, kræft og helbred” kohorte. Den ene var en case-kontrol kohorte af 423 postmenopausale kvinder med brystkræft matchet 1:1 til postmenopausale kvinder matchet på alder, menopause status og brug af hormoner i overgangsalderen. Den anden var en case-kohorte undersøgelse af 257 lungekræft patienter matchet til en sub-kohorte/sammenligningsgruppe på 267 personer. Cases og sammenligningsgruppe blev matchet på køn, alder og rygevarighed. Dernæst blev der isoleret genomisk DNA fra lymphocytter, der havde været opbevaret siden ”Kost, kræft og helbred” blev etableret. Derefter blev en lang række genotyper i og omkring DNA reparationsgener bestemt.
Projektforløb og resultater:	Projektet forløb planmæssigt.  Vi undersøgte flere forskellige polymorfier, der er forbundet med let nedsat DNA reparationsevne. Vi fandt, at alle de polymorfier, der nedsatte evnen til at reparere store DNA skader og strengbrud på DNA strengen, var forbundet med øget risiko for lungekræft (3;5;6). Derimod var der ingen øget risiko for lungekræft forbundet med nedsat evne til at reparere oxidative DNA skader (4).  Nedsat DNA reparationskapacitet var ikke associeret med risiko for brystkræft (1;2).  Vi undersøgte også betydningen af polymorfier i og omkring genet RAI, som sandsynligvis er involveret i kontrol af transkriptionsfaktoren NF- $\kappa$ B, og dermed i kontrol af programmeret celledød (apoptose). Vi fandt, at polymorfier i og omkring RAI var stærkt associeret med risiko for både bryst og lungekræft hos kvinder, mens der kun var svag effekt hos mænd (1;3).
Publikationer fra projektet:	1. Nexø BA, Vogel U, Olsen A, Ketelsen T, Bukowy Z, Thomsen BL, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A. <i>A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of postmenopausal breast cancer at an early age.</i> Carcinogenesis 2003;24;899-904. 2. Jacobsen NR, Nexø BA, Olsen A, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Vogel U. <i>No association between the DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism and risk of skin cancer and breast cancer.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12;584-5.



---

	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="454 309 1410 427">3. Vogel U, Laros I, Jacobsen NR, Thomsen BL, Bak H, Olsen A, Bukowy Z, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. <i>Two regions in chromosome 19 q13.2-3 are associated with risk of lung cancer.</i> Mutat Res 2004;546:65-74.</li><li data-bbox="454 450 1410 539">4. Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. <i>No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer.</i> Biochemical Genetics 2004;42:453-60.</li><li data-bbox="454 562 1410 651">5. Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Vogel U. <i>XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer.</i> Cancer Letters 2004; 213:67-72.</li><li data-bbox="454 674 1410 752">6. Vogel U, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. <i>Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer.</i> Cancer Letters 2005;222:67-74.</li></ol>
--	---

Projektets titel:	<b>Radon i boligen og risiko for børnekræft</b>
Projektleders navn og institution:	Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse: Peter Gravesen Danmarks Tekniske Universitet: Morten Lind Forskningscenter Risø: Claus E. Andersen Kort- og Matrikelstyrelsen: Helle Primdal Andersen Statens Institut for Strålehygiejne: Kaare Ulbak
Projektets formål:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. At udvikle en model, der kan beregne radonkoncentrationer i danske boliger ud fra data, som er tilgængelige i nationale danske registre, samt at validere modellen.</li> <li>2. At undersøge, om børn der bor i boliger med høje radonkoncentrationer har øget risiko for at udvikle kræft.</li> </ol>
Projektbeskrivelse:	<p>Vi anvendte det danske cancerregister til at identificere 2.358 børn, der havde udviklet leukæmi, CNS tumor eller lymfom mellem 1968 og 1994. Fra CPR-registeret udvalgte vi 6.618 kontrolbørn uden cancer. Ved hjælp af CPR registeret og folkeregistre identificerede vi bopælsadresser fra 9 måneder før fødslen til diagnostidspunktet - og en tilsvarende periode for kontrolbørnene. Vi anvendte geografiske informationssystemer (GIS) til at give adresserne geografiske koordinater og vi anvendte digitale jordartskort til at bestemme jordartstypen ved adresserne. Bygnings- og Boligregisteret (BBR) blev anvendt til at indhente oplysninger om boligtype, kælderforhold, bygningsmaterialer, antal etager, m.v. Vi udviklede en regressionsmodel til beregning af radon ved at sammenholde område, jordarts- og bygningsoplysninger med resultater fra mere end 3.000 radonmålinger, der tidligere var foretaget i danske hjem. Modellen blev valideret ved at sammenligne beregnede koncentrationer med målinger i 758 andre danske hjem.</p> <p>Modellen blev anvendt til at beregne radon i de hjem, hvor børn med kræft og kontrolbørn havde boet. Ved hjælp af betinget logistisk regression beregnes risiko for børnekræft i forbindelse med høje radonkoncentrationer i hjemmet.</p>
Projektforløb og resultater:	Projektet er forløbet efter planen, bortset fra forsinkelse i udvikling af modellen til beregning af radon og efterfølgende forsinkelse af analyse af risiko for børnekræft. Radonmodellen er nu udviklet og valideret med succes (figur 1). Der er beregnet radon på adresserne og de statistiske-epidemiologiske analyser af risiko for børnekræft foregår i øjeblikket (september 2005).
Publikationer fra projektet:	Andersen CE, Raaschou-Nielsen O, Andersen HP, Lind M, Gravesen P, Thomsen BL, Ulbak K. <i>Prediction of radon-222 in Danish dwellings using geology and house construction information from central databases</i> . 2005 Submitted.



Projektets titel:	<b>Risiko for brystkræft blandt danske sygeplejersker</b>
Projektleders navn og institution:	Johnni Hansen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Andrea Meersohn Richard G. Stevens, Farmington, USA
Projektets formål:	At belyse risikoen for brystkræft ved forskellige aspekter af arbejde uden for normal dagarbejdstid blandt danske sygeplejersker, herunder betydningen af bl.a. tidspunktet for barnefødsler.
Projektbeskrivelse:	Der er rejst mistanke om, at skiftende arbejdstider, der indebærer arbejde aften, nat og tidlig morgen, kan øge risikoen for brystkræft. Den mulige forklaring herpå er, at (uregelmæssig) udsættelse for lys om natten nedsætter produktionen af hormonet melatonin, der eksperimentelt er vist at beskytte mod brystkræft. Der er endvidere mistanke om, at risikoen modificeres af tidspunktet for eventuel barnefødsel og af kvindens normale døgnrytme. Sygeplejersker har gennem det meste af erhvervsforløbet i varierende omfang skiftende arbejdstider og udgør derfor en værdifuld erhvervsgruppe til belysning af forskellige aspekter af arbejde uden for normal dagarbejdstid, der har voksende omfang.
Projektforløb og resultater:	På basis af data fra Dansk Sygeplejeråds medlemskartotek er der etableret en kohorte af sygeplejersker, der var i live 1. april 1980 (N=83.880). Medlemmerne er alle koblet med CPR-registret med henblik på at indhente informationer om vitalstatus og dato for eventuel død eller udvandring. Kvinderne er fulgt op i Cancerregistret, og ved udgangen af 2003 var der i alt registreret 9.665 sygeplejersker med kræft (1,5 mill. personår), heraf 2.750 med brystkræft. Der er inden for kohorten foretaget en nested case-control undersøgelse af kvindelige sygeplejersker, der er født i 1935 eller senere, og som er diagnosticeret med brystkræft i perioden 2002-3 (N=311). Hver sygeplejerske er individuelt matched med 3 sygdomsfri kontrolpersoner (incidence density princippet). Disse i alt 1.244 sygeplejersker er inviteret til at medvirke i telefoninterviews med henblik på at indhente livslang information om detaljerede arbejdsforhold, herunder om arbejdstider og belysning, døgnrytme, reproduktion og om andre dokumenterede og mistænkte risikofaktorer for brystkræft. Dataindsamlingen sluttede i juli 2005. Der er i alt foretaget 1.170 interviews. Kun 11 % af sygeplejerskerne ønskede ikke at deltage i undersøgelsen. Datamaterialet er under oprensning og analyse.
Publikationer fra projektet:	Johnni Hansen. <i>Risk of breast cancer after night and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark</i> . Cancer Causes and Control 2005;10. (In press). Flere artikler er under udarbejdelse.

Projektets titel:	<b>Risiko for kræft blandt buschauffører i Danmarks største byer - en prospektiv kohorteundersøgelse.</b>
Projektleders navn og institution:	Johnni Hansen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Andrea Meersohn Arbejdsmedicinsk Klinik, Hillerød Sygehus: Bo Netterstrøm
Projektets formål:	At belyse risikoen for kræft blandt bybuschauffører, med særlig fokus på kræftformer, der menes associeret med trafikforurening.
Projektbeskrivelse:	<p>Udsættelse for luftformig trafikforurening er under mistanke for at øge risikoen for en række kræftformer, især kræft i luft- og urinveje. Erhvervschauffører har ofte en både langvarig og høj udsættelse herfor.</p> <p>I 1977 blev der foretaget en spørgeskemaundersøgelse blandt alle 2.465 fuldtidsansatte mandlige buschauffører, der var ansat i busselskaberne i København (Distrikt 1), Odense og Århus. I alt 2.045 chauffører (83 %) besvarede spørgeskemaet. Gennemsnitsalderen ved indgangen i kohorten var knap 45 år, og 30 % var ”aldrig-rygere”. De indhentede spørgsmål omfattede dels information knyttet til selve chaufførjobbet, psykosociale forhold og dels kendte og mistænkte risikofaktorer for kræft og hjertekarsygdomme mv., f.eks. tobaksrygning og alkohol.</p>
Projektforløb og resultater:	<p>I de oprindelige data fandtes kun information om chaufførernes erhverv frem til 1978. Derfor blev alle chauffører via CPR-nummeret koblet med ATP-registret med henblik på at indhente informationer om erhvervshistorie efter spørgeskemaundersøgelsens afslutning og frem til udgangen af 2003, hvor kun 23 (1,1 %) af mændene fortsat var ansat som chauffør. Herved kunne den samlede varighed af ansættelsen som chauffør beregnes. Endvidere blev der fra CPR-registret indhentet information om vitalstatus og dato for evt. udvandring, forsvinding eller død. Alle 2.045 mænd blev fulgt i Cancerregistret fra 1979 til 2003. I alt 544 kræfttilfælde blev registreret i perioden (44.427 personår). Den relative risiko for alle kræftformer under et var signifikant øget (1,24; 1,13-1,34) sammenlignet med andre mænd i Danmark med samme aldersfordeling. Tilsvarende var risikoen øget for kræft i lunger (1,4; 1,1-1,6) og urinveje (1,7; 1,3-2,1). Risikoen for begge kræftformer synes at vokse med varigheden af ansættelse som chauffør, der varierede fra 0 til 44 år (median 12 år). Den relative risiko for lungekræft blandt chaufførerne tenderer til at være størst i Århus og mindst i København. Endelig er den relative risiko for hudkræft øget (1,3; 1,1-1,6), mens den relative risiko for prostatakræft kun er signifikant øget for chauffører med over 20 års beskæftigelse i faget (1,5; 1,1-2,0). Det konkluderes, at chaufførernes udsættelse for trafikforurening formentlig har bidraget til den øgede relative risiko for kræft i lunger og især urinveje.</p>
Publikationer fra projektet:	Der foreligger endnu ingen videnskabelige publikationer fra projektet.

Projektets titel:	<b>Studier af sammenhæng mellem helbredsudfald og størrelses-differentierede partikler i København</b>
Projektleders navn og institution:	Finn Palmgren, Afdelingen for Atmosfærisk Miljø, Danmarks Miljøundersøgelser
Projektdeltagere:	Afdelingen for Atmosfærisk Miljø, Danmarks Miljøundersøgelser: Peter Wåhlin Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Steffen Loft
Projektets formål:	Indledende målinger af størrelsesdifferentierede ultrafine partikler i København med henblik på tidsseriebaserede undersøgelser af helbredseffekter i København. Formålet er endvidere at skabe grundlag for etablering af mere langsigtede undersøgelser i det omfang, der kan skaffes midler hertil.
Projektbeskrivelse:	<p>Eksperimentelle undersøgelser og et begrænset antal tidsseriestudier peger på, at de ultrafine partikler er væsentligst i helbredssammenhæng. Eksperimentelle undersøgelser viser, at ultrafine i forhold til fine og grove partikler deponeres betydeligt mere totalt set og ikke mindst perifert i lungerne og forårsager mere inflammation. Projektet har derfor omfattet etablering af kontinuerlig måling af størrelsesdifferentierede ultrafine partikler sammen med eksisterende målinger af PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>x</sub> og CO i bybaggrund og på gadestationer i København for at skabe grundlag for gennemførelse af tidsseriebaserede undersøgelser af helbredseffekter i København. Projektet har kun omfattet de første måleserier over ca. 1 år, men samtidig er der søgt midler til fortsættelse af målingerne.</p> <p>Med hjælp af midlerne fra ISMF har vi udviklet de nødvendige statistiske værktøjer og modeller. Disse er blevet afprøvet på indlæggelser for hjertesygdomme og lungesygdomme i Storkøbenhavn i perioden 1999-2004. Der finder vi interessante sammenhænge mellem daglige koncentrationer af PM<sub>10</sub> i bybaggrund og NO<sub>x</sub>, CO og ultrafine partikler målt på gadestationer og indlæggelser i de følgende dage. Det bekræfter, at der kan forventes opnået vigtige resultater i fremtidige tidsserieundersøgelser, der foruden den kemiske sammensætning fokuserer på størrelsesfordelingen af de ultrafine partikler.</p>
Projektforløb og resultater:	Målingerne er etableret som planlagt under dette projekt med støtte fra DMUs partikelprojekt, det Landsdækkende Luftkvalitetsmåleprogram (LMP IV) og Københavns Kommunes målinger på H.C. Andersens Boulevard. Indtil videre er det lykkedes at fortsætte målinger af ultrafine partikler med andre eksterne midler over en kortere periode. De første indledende tidsseriestudier er påbegyndt og vil blive fortsat i det omfang, der kan skaffes midler.
Publikationer fra projektet:	Miljøstyrelsen. <i>Miljøprojekt nr. 1021</i> . 2005.

Projektets titel:	<b>Udsættelse for luftforurening og risiko for lungekræft</b>
Projektleders navn og institution:	Ole Raaschou-Nielsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Helle Bak, Jane Christensen, Johnni Hansen, Halla Skuladottir, Mette Sørensen, Birthe Thomsen, Anne Tjønneland Arbejdsmiljøinstituttet: Nicklas Jacobsen, Ulla Vogel, Håkan Wallin Danmarks Miljøundersøgelser: Ole Hertel, Martin Hvidberg, Steen Solvang Jensen Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Steffen Loft. Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet: Bjørn A. Nexø Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus og Århus Universitetshospital: Kim Overvad
Projektets formål:	At belyse hypoteserne 1) at trafikgenereret luftforurening øger risikoen for lungekræft, 2) at livsstilsfaktorer som frugt og grønt i kosten og fysisk aktivitet beskytter mod lungekræft og 3) at biomarkører og genetiske variationer i gener, der styrer metabolisme og DNA reparation, kan anvendes som prædiktorer for udvikling af lungekræft.
Projektbeskrivelse:	Vi identificerede 800 lungecancer cases blandt deltagerne i de store københavnske befolkningskohorter og udvalgte en kontrolgruppe af tilsvarende størrelse. Data om rygning, kost, uddannelse, BMI, erhverv, mv. blev indhentet fra kohorternes databaser. Ved hjælp af CPR registeret og telefoninterviews blev der oparbejdet adressehistorik fra 1960 og fremefter og rygeoplysninger blev opdateret. Der er udviklet en model til beregning af luftforurening ved adresserne og trafikdata for disse adresser er p.t. (september 2005) ved at blive indhentet fra landets kommuner. For 250 cases og 250 kontroller blev der anvendt blodprøver fra "Kost, kræft og helbred" kohortens biobank til at analysere for polymorfier i metabolisme- og DNA reparationsgener, bulky DNA addukter og biomarkører for oxidativ skade blev målt i urinprøver fra biobanken.
Projektforløb og resultater:	Projektet er forløbet planmæssigt, bortset fra forsinkelse i udvikling af beregningsmodellen til luftforurening samt indhentning af inputdata til modellen. Vi har indtil videre fundet, at 1) et højt indhold af frugt og grønt synes at have en beskyttende effekt mod lungecancer, 2) fysisk aktivitet ikke synes at påvirke risikoen for lungecancer, 3) bulky DNA addukter målt i lymfocytter er svagt associeret til lungecancer, 4) der ikke er en overall sammenhæng mellem 8-oxodG og m7Gua målt i urin og lungecancer, men at 8-oxodG var en prædiktor for lungecancer blandt aldrig rygere, 5) polymorfier i DNA reparationsgenerne XPD, XPC, XPA og XRCC3 er associeret med risiko for lungekræft, mens polymorfier i gener kodende for base excision repair proteiner ikke var associeret med risiko for lungekræft, 6) GSTT1 nul-genotypen var associeret med en øget risiko for lungekræft, mens vi for de øvrige målte polymorfier i metabolismegener ikke fandt nogen overall sammenhæng med risiko for lungekræft (GSTA1, GSTM1, GSTM3, GSTP1, NQO, NAT2 og CYP1B), 7) på grund af forsinkelse i bestemmelse af luftforurening ved deltageres adresser venter vi stadig på resultaterne for luftforurening.



---

Publikationer fra projektet:

- Vogel U, Laros I, Jacobsen NR, Thomsen BL, Bak H, Olsen A, Bukowy Z, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Two regions in chromosome 19 q13.2-3 are associated with risk of lung cancer*. *Mutat Res* 2004;546:65-74.
- Skuladottir H, Tjønneland A, Overvad K, Stripp C, Christensen J, Raaschou-Nielsen O, Olsen JH. *Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer?* *Lung Cancer* 2004;45:1-10.
- Jacobsen NR, Raaschou-Nielsen O, Nexø B, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Vogel U. *XRCC3 polymorphisms and risk of lung cancer*. *Cancer Lett* 2004;213:67-72.
- Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. *No association between base excision repair gene polymorphisms and risk of lung cancer*. *Biochemical Genetics* 2004;42:453-60.
- Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Genetic polymorphisms in CYP1B1, GSTA1, NQO1 and NAT2 and the risk of lung cancer*. *Cancer Lett* 2005;221:185-90.
- Vogel U, Overvad K, Wallin H, Tjønneland A, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O. *Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer*. *Cancer Lett* 2005;222:67-74.
- Bak H, Christensen J, Thomsen BL, Tjønneland A, Overvad K, Loft S, Raaschou-Nielsen O. *Physical activity and risk for lung cancer in a Danish cohort*. *Int J Cancer* 2005;116:439-45.
- Sørensen M, Autrup H, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *A genetic polymorphism in prostaglandin synthase 2 (8473, t - C) and the risk of lung cancer*. *Cancer Letters* 2005;226:49-54.
- Bak H, Autrup H, Thomsen BL, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Loft S. *Bulky DNA adducts as risk indicator of lung cancer in a Danish cohort*. *Int J Cancer*. In press.
- Loft S, Svoboda P, Kasai H, Tjønneland A, Vogel U, Møller P, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. *Urinary excretion of guanine nucleotide damage products and the risk of lung cancer*. Submitted.

Projektets titel:	<b>Østrogeninduceret oxidativ DNA skade i testikelceller</b>
Projektleders navn og institution:	Steffen Loft, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
Projektdeltagere:	Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet: Anja Wellejus Arbejdsmiljøinstituttet: Jette Bornholdt, Ulla Vogel Statens Institut for Folkehelse, Oslo, Norge: Richard Wiger, Gunnar Brunborg
Projektets formål:	Projektet har haft til formål at medvirke til forståelsen af mekanismer bag de eventuelle kræftfremkaldende og reproduktionsforstyrrende effekter af miljøfremmede østrogene stoffer via DNA skade.
Projektbeskrivelse:	Mængden af oxidativ DNA skade i forskellige stadier af sædcelleudviklingen og regulering af forsvarsenzymer blev undersøgt efter <i>in vitro</i> eksponering af isolerede testikelceller fra rotter for østrogenet etinyløstradiol. DNA skade blev målt som strengbrud og oksideret guanin ved hjælp af enkeltcellegelelektroforese. De forskellige udviklingsstadier af sædceller og andre celler i testiklerne blev adskilt ved deres DNA indhold.
Projektforløb og resultater:	Resultaterne viste, at det var muligt at genfinde effekten af ethinyløstradiol i form af oxidation af guanin i DNA. Ligesom for den tidligere benyttede HPLC metode fandtes effekten ved lave ethinylestradiolkoncentrationer (10 nM), som kan være relevante i mange eksponeringssammenhænge. Ved sammenligning af de forskellige cellepopulationer viste det sig, at det er celler med halvt DNA indhold, der bliver ramt af DNA skaden, mens de andre celler ikke viste tegn på øget skade. Sædcellerne modnes gradvist i testiklerne, hvilket indebærer nuklear kondensation - hvorved DNA pakkes i en langt mere kompakt facon end i andre celletyper og overskydende cytoplasma frigøres. Disse forandringer letter sædcellerne bevægelse og gør dem mindre sårbare over for ydre skade, men betyder samtidig, at DNAet er vanskeligere at reparere og at mængden af cytoplasmatiske antioxidant enzymer formindskes under de sene faser af udviklingen. Netop pga. de store morfologiske ændringer er disse celler formentlig mere modtagelige over for østrogen-induceret DNA skade, hvilket kan have betydning for sædkvalitet og afkom. Ekspressionen af DNA reparationsenzymet for oksideret guanin viste ingen ændring efter østrogen eksponering. Dette hænger formentlig sammen med den meget korte eksponeringstid på kun 30 minutter. I litteraturen findes meget hurtige ændringer af visse gener efter østrogen eksponering - inden for 15-20 minutter - men dette omfatter tilsyneladende ikke DNA reparation.
Publikationer fra projektet:	Wellejus A, Bornholdt J, Vogel UB, Risom L, Wiger R, Loft S. <i>Cell-specific oxidative DNA damage induced by estrogen in rat testicular cells in vitro</i> . Toxicol Lett 2004; 150:317-23.

Projektets titel:	<b>Årsager til kræft blandt ansatte i kødindustrien</b>
Projektleders navn og institution:	Johnni Hansen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning: Eva Elkjær og Andrea Meersohn
Projektets formål:	En række undersøgelser fra flere lande har relativt konsistent vist, at ansatte på slagterier mv. har en øget risiko for visse kræftformer, f.eks. kræft i lunger, mavesæk, livmoderhals, lymfekræft og leukæmi. Årsagerne hertil er ikke kendte, men undersøgelser peger på eksponeringer i arbejdsmiljøet, f.eks. virus, bakterier, kulde, nitrit og forbrændingsprodukter (PAH). De fleste hidtidige undersøgelser har været relativt små, og kun få har inkluderet kvinder. Det er undersøgelsens formål at estimere risikoen for specifikke kræftformer for både mandlige og kvindelige slagteriarbejdere i Danmark, samt vurdere årsagerne hertil såvel i som udenfor arbejdsmiljøet.
Projektbeskrivelse:	<p>Projektet består af to delundersøgelser:</p> <p>I) Kohorteundersøgelse af alle mænd (N=130.979) og kvinder (N=71.932), der i perioden fra 1964-2002 har været ansat i kødindustrien i Danmark. Kohorten er dannet ud fra informationer om ansættelser på konkrete slagtevirksomheder mv., og er udtrukket fra registret for Arbejdsmarkedets Til-lægspension. På basis heraf er personerne kategoriseret inden for delbrancherne: Slagtning af a) svin, b) kreaturer, c) fjerkræ, samt d) tarmrenserier, e) destruktionsanstalter, f) kødtilberedning i øvrigt, og g) blandet ansættelse. Relative risici (inkl. 10 års "latenstid") blev for hver af 50 kræftsygdomme estimeret for perioden 1968-2002 ved hjælp af standardiserede incidens ratio (SIR) med den generelle danske befolkning som reference.</p> <p>II) Case-kohorteundersøgelse af bl.a. livmoderhalskræft, leukæmi og lymfekræft. Ved hjælp af telefoninterviews på individniveau indhentes en lang række detaljerede informationer om livsstils- og arbejdsmiljøpåvirkninger i og uden for slagteribranchen.</p>
Projektføreløb og resultater:	Blandt mænd og kvinder blev der i alt registreret henholdsvis 10.008 og 5.861 kræfttilfælde baseret på i alt ca. 4.3 millioner personår. SIR for alle kræftformer samlet er 1,03 for både mænd og kvinder. SIR for lungekræft er 1,26 (1,21-1,32) for mænd og 1,57 (1,46-1,68) for kvinder. SIR for leukæmi og lymfomer er svagt øget hos begge køn. Blandt kvinderne ses der en øget risiko for livmoderhalskræft (SIR=1,4; 1,2-1,5), der synes at vokse med varigheden af ansættelsen inden for slagterier. For mavekræft er SIR kun signifikant øget blandt mændene. Endvidere er risikoen for en række andre tobaksrelaterede kræftformer øget for begge køn (mundhule, svælg, spiserør, strube og urinveje), og der er en tendens til, at den øgende risiko overvejende findes blandt de korttidsansatte. Der ses variation i kræftsisikoen inden for de forskellige delbrancher; men tilfældig variation kan ikke udelukkes som årsag. Endelig blev der observeret signifikant lavere SIR for kræft i tyktarm og testikler blandt mænd. Telefoninterviews med cases (livmoderhalskræft, leukæmi og lymfomer) og kontrolpersoner uden kræft samt pårørende forventes afsluttet ved årets udgang.
Publikationer fra projektet:	Der foreligger endnu ingen videnskabelige publikationer fra projektet, der endnu ikke er afsluttet.

Projektets titel:	<b>Årsager til kræft hos yngre mennesker, gen-miljø interaktion</b>
Projektleders navn og institution:	Jørgen H. Olsen, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
Projektdeltagere:	Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse: Halla Skuladottir Institut for Miljø- og Arbejdsmedicin, Aarhus Universitet: Herman Autrup
Projektets formål:	Projektet har til formål at beskrive genetiske og metaboliske træk ved individet, som modificerer størrelsen af risikoen for at udvikle kræft ved relevante miljøeksponeringer. Bevillingen fra ISMF anvendes til en udbygning af projektet, hvor sammenhængen mellem specifikke polymorfier for en række metaboliske enzymer og ydre påvirkninger undersøges.
Projektbeskrivelse:	<p>Grundprojektet er tilrettelagt som et populationsbaseret case-control studie og blev igangsat i november måned 1998. Det antages, at samspillet mellem gener og miljø kommer klarest til udtryk, når de miljøbetingede lidelser opstår i forholdsvis ung alder (dvs. ved kraftig eksponering og en særlig individuel følsomhed). I relation til kræftsygdommene definerer vi "ung alder" som 59 år eller yngre ved diagnosen.</p> <p>Vi har pooled individuelle data fra 3 studier fra Danmark og Norge og undersøgt 320 patienter, som har fået diagnosticeret ikke småcellet lungecarcinom i en alder af 59 år og lavere samt 618 kontroller, matchet for alder og køn.</p> <p>Et spørgeskema blev anvendt til at indhente relevante demografiske faktorer og livsstilsfaktorer og polymorfier blev bestemt for følgende genotyper: GSTM1, GSTM3, GSTP1, GSTT1, GPX1, MPO, NQO1 og NAT2.</p>
Projektforløb og resultater:	Baseret på litteraturen blev allelerne i de undersøgte genotyper inddelt i højrisiko- og lavrisikoalleler. Der var ingen af de undersøgte genotyper, som i sig selv havde en selvstændig effekt på risikoen for at udvikle lungecancer. Hos rygere medførte tilstedeværelsen af højrisikoalleler generelt en øgning af risikoen for at udvikle lungekræft - en øgning, der dog ikke var statistisk signifikant. En stærkere beskyttende effekt blev observeret hos bærere af mere end et allel, der var associeret til en lavere risiko for udvikling af lungekræft. En højere risiko for at udvikle lungekræft blev observeret hos bærere af et eller flere alleler associeret med en højere risiko, men resultaterne var ikke statistisk signifikante.
Publikationer fra projektet:	Skuladottir H, Autrup H, Autrup J, Tjønneland A, Overvad K, Ryberg D, Haugen A, Olsen JH. <i>Polymorphisms in genes involved in xenobiotic metabolism and lung cancer risk under the age of 60 years. A pooled study of lung cancer patients in Denmark and Norway.</i> Lung Cancer 2005;48:187-99.  Projektet indgår i Halla Skuladottirs disputatsarbejde.

