



Europeisk kodeks mot kreft

Norsk oversettelse av originalartikkelen

European Code Against Cancer and scientific justification:

third version (2003)

Europeisk kodeks mot kreft og det vitenskapelige grunnlaget: tredje versjon (2003)

Rapporten danner grunnlaget for Kreftforeningens brosjyre "Råd mot kreft"

Kreftforeningen, Tullins gate 2, 0166 Oslo.

Telefon 22 86 66 00. Telefax 22 86 66 10. servicetorget@kreftforeningen.no

Originalartikkel

**Europeisk kodeks mot kreft og det vitenskapelige grunnlaget:
tredje versjon (2003)**

P. Boyle¹, P. Autier², H. Bartelink³, J. Baselga⁴, P. Boffetta⁵, J. Burn⁶, H. J. G. Burns⁷, L. Christensen⁸, L. Denis⁹, M. Dicato¹⁰, V. Diehl¹¹, R. Doll¹², S. Franceschi¹³, C. R. Gillis¹⁴, N. Gray¹⁵, L. Gričute¹⁶, A. Hackshaw¹⁷, M. Kasler¹⁸, M. Kogevinas¹⁹, S. Kvinnsland²⁰, C. La Vecchia²¹, F. Levi²², J. G. McVie²³, P. Maisonneuve²⁴, J. M. Martin-Moreno²⁵, J. Newton Bishop²⁶, F. Oleari²⁷, P. Perrin²⁸, M. Quinn²⁹, M. Richards³⁰, U. Ringborg³¹, C. Scully³², E. Siracka³³, H. Storm³⁴, M. Tubiana³⁵, T. Tursz³⁶, U. Veronesi³⁷, N. Wald³⁸, W. Weber³⁹, D. G. Zaridze⁴⁰, W. Zatonski⁴¹ and H. zur Hausen⁴²

¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ² Centre for Research on Epidemiology and Health Information Systems (CRESIS), Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg; ³ Professor and Chairman, Radiotherapy Department, The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam, The Netherlands; ⁴ Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵ Chief, Unit of Environmental Cancer Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ⁶ Cancer Family Network, CancerResearchUK, University of Newcastle, Newcastle, UK; ⁷ Chief Administrative Medical Officer, Greater Glasgow Health Board, Glasgow, UK; ⁸ President, The Association of European Cancer Leagues, Oslo, Norway; ⁹ Oncology Centre Antwerp, Antwerp, Belgium; ¹⁰ Hematology-Oncology, Centre Hospitalier, Luxembourg; ¹¹ Med. Klinik 1, Universität zu Köln, Köln, Germany; ¹² Clinical Trial Service Unit, Cancer Research UK Cancer Studies Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; ¹³ Chief, Field and Intervention Studies Unit, IARC, Lyon, France; ¹⁴ Scientific Coordinator, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ¹⁵ Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ¹⁶ Lithuanian Oncology Center, Vilnius, Lithuania; ¹⁷ Deputy Director, Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre, Stephenson House, London, UK; ¹⁸ Director, National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; ¹⁹ Department of Epidemiology and Public Health, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Spain; ²⁰ Department of Oncology, Haukeland Hospital, Bergen, Norway; ²¹ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ²² Director, Registre Vaudois des Tumeurs, Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive, Lausanne, Switzerland; ²³ Scientific Coordinator, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ²⁴ Unit of Clinical Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ²⁵ Director-General of Public Health, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, Spain; ²⁶ Genetic Epidemiology Division, Cancer Research UK, St James's University Hospital, Leeds, UK; ²⁷ Ministero della Sanità, Roma, Italy; ²⁸ Chairman, Department of Urology, Hopital de l'Antiquaille, Lyon, France; ²⁹ Director, National Cancer Intelligence Centre, Office for National Statistics, B6/02, 1 Drummond Gate, London, UK; ³⁰ National Cancer Director, St Thomas' Hospital, London, UK; ³¹ Department of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Hospital, Stockholm; ³² Dean and Director of Studies and Research, Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences and International Centres for Excellence in Dentistry, University of London, Eastman Dental Institute, London, UK; ³³ President, Liga proti rakovine SR, Bratislava, Slovakia; ³⁴ Danish Cancer Society, Director Cancer Prevention and Documentation, Copenhagen, Denmark; ³⁵ President du Centre Antoine Béchère, Faculté de Médecine, Paris, France; ³⁶ Director, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ³⁷ Scientific Director, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ³⁸ The Medical College of St Bartholomew's Hospital, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Department of Epidemiology, London, UK; ³⁹ Schweizerische Krebsliga, Berne, Switzerland; ⁴⁰ Director, Institute of Carcinogenesis, Deputy Director, Cancer Research Centre RAMS, Moscow, Russian Federation; ⁴¹ Department of Cancer Epidemiology and Prevention, The Marie-Sklodowska Memorial, Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ⁴² Director, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

Mottatt 28. april 2003; antatt 7. mai 2003

Introduksjon

Siden forrige utgave av Europeisk kodeks mot kreft ble utarbeidet [1], har antallet medlemsland i EU økt. I 2004 kommer en dramatisk utvidelse med ti nye land: Estland, Kypros, Latvia, Litauen, Malta, Polen, Slovenia, Slovakia, Tsjekia og Ungarn. I tillegg forventes det at Bulgaria og Romania blir tatt opp i 2007, og at Tyrkia kommer med på et senere tidspunkt. Denne ekspansjonen gjør at EU vil romme et større mangfold av mennesker og større mangfold når det gjelder livsstil og sykdomsrisiko enn før. Kontrastene mellom middelhavslandene, de nordiske land og landene i Sentral- og Øst-Europa er betydelige. Det har vært et viktig hensyn ved revisjonen av denne kodeksen å ta hensyn til den spesifikke situasjonen i de nye medlemsstatene.

I denne teksten er EU definert som de 15 nåværende medlemslandene (Belgia, Danmark, Finland, Frankrike, Hellas, Irland, Italia, Luxembourg, Nederland, Portugal, Spania, Sverige, Tyskland, Storbritannia og Østerrike,) samt de ti landene som kommer med fra 2004 (Estland, Kypros, Latvia, Litauen, Malta, Polen, Slovakia, Slovenia, Tsjekia og Ungarn).

Kreftbelastningen i EU-landene

Det er beregnet at det i EU i 2000 ble diagnostisert mer enn 1 892 000 tilfeller av alle krefttyper (med unntak av den hudkreft som ikke er malignt melanom) (tabell 1). Forekomsten var omtrent likt fordelt på begge kjønn, med en liten overvekt av menn (1 014 000 tilfeller) over kvinner (878 000 tilfeller). Det er beregnet at det i år 2000 var 1 156 000 dødsfall i EU der kreft var den underliggende årsak, 651 000 blant menn og 504 000 blant kvinner (tabell 1).

Den vanligste form for kreft som ble diagnostisert i EU-området i år 2000, var tykktarms- og endetarmskreft, med et beregnet samlet antall 258 000 nye tilfeller, 123 000 hos menn og 135 000 hos kvinner (tabell 2). I alt forårsaket tykktarms- og endetarmskreft 138 000 dødsfall i EU-området, 70 000 menn og 68 000 kvinner (tabell 2).

Det er beregnet at det i år 2000 var 241 000 tilfeller av lungekreft, de fleste diagnostisert hos menn (192 000) og færre hos kvinner (49 000) (tabell 3). Det regnes med at lungekreft samme år krevde 231 000 dødsfall i EU, 183 000 blant menn og 49 000 blant kvinner.

Det er beregnet at 95 500 tilfeller av kreft i magesekken ble diagnostisert i år 2000, 57 000 blant menn og 38 000 blant kvinner (tabell 4). Det beregnede antall dødsfall var 78 000, 45 000 blant menn og 32 500 blant kvinner (tabell 4).

Det er beregnet at det hos kvinner ble diagnostisert 244 500 nye tilfeller av brystkreft i år 2000, med 91 000 dødsfall (tabell 5). Blant menn var det et beregnet samlet antall 157 000 diagnostiserte tilfeller av prostatakreft i EU-landene og et beregnet antall dødsfall på 66 500 som skyldes denne sykdommen (tabell 5).

Aldersjustert kreftrisiko øker hurtig med alder [2]. Det er i størrelsesorden hundre ganger høyere risiko for å utvikle kreft i 70-årene sammenlignet med i 30-årene. Selv om antall tilfeller relatert til alder skulle holde seg på 1980-nivå, må vi regne med en stor økning i diagnostiserte krefttilfeller frem mot 2020, ganske enkelt som følge av at befolkningens gjennomsnittsalder øker. Flere og flere menn og kvinner lever stadig lenger. De store fødselstallene etter den andre verdenskrig, den første generasjon i Vest-Europa som nøt godt av moderne medisin uten å ha opplevd en storkrig, kommer nå opp i en alder da kreft er et stort problem. Dette vil ha en dramatisk virkning på antall tilfeller, spesielt for kreft i organer som f.eks. prostatakreft, der medianalderen ved diagnose nå er ca 75 år i EU [3].

Tabell 1. Beregninger av antall krefttilfeller og dødsfall fra alle krefttyper samlet for menn og kvinner i Europa, 2000

	Land	Menn		Kvinner		
		Tilfeller	Dødsfall	Tilfeller	Dødsfall	
EU	Østerrike	16 161	10 105	15 495	9 470	
	Belgia	26 468	6 697	21 480	12 151	
	Danmark	11 364	8 013	13 277	7 531	
	Finland	9 841	5 700	9 986	4 958	
	Frankrike	149 004	92 541	108 132	59 296	
	Tyskland	201 944	118 899	184 649	107 213	
	Hellas	21 045	14 782	15 354	9 171	
	Irland	6 388	4 086	6 102	3 621	
	Italia	141 738	91 397	119 029	65 021	
	Luxembourg	962	605	853	471	
	Nederland	34 119	21 425	31 852	17 296	
	Portugal	19 611	11 902	16 488	8 706	
	Spania	84 736	57 800	58 699	34 963	
	Sverige	20 653	11 626	20 227	10 250	
	UK	123 791	84 722	123 876	76 923	
	EU	867 825	550 300	745 499	427 041	
EØS	Island	496	252	471	257	
	Norge	9 870	5 672	9 285	4 886	
	Sveits	15 675	9 822	13 258	7 479	
	EØS	26 041	15 746	23 014	12 622	
	EU + EØS	893 866	566 046	768 513	439 663	
Medlemsland fra 2004	Kypros	1 135	775	862	488	
	Tsjekia	23 582	15 856	21 572	12 465	
	Estland	2 482	1 741	2 422	1 432	
	Ungarn	27 683	18 948	24 780	14 704	
	Latvia	3 452	2 796	3 889	2 482	
	Litauen	5 645	4 300	5 384	3 265	
	Malta	626	426	617	328	
	Polen	68 165	47 101	61 391	35 163	
	Slovakia	9 835	6 775	8 141	4 670	
	Slovenia	3 910	2 774	3 683	2 232	
	Medlemsland fra 2004	146 515	101 492	132 741	77 229	
	Venteliste-land	Bulgaria	14 122	9 490	12 213	6 793
		Romania	32 817	22 383	29 984	15 977
Tyrkia		40 976	30 560	26 240	15 566	
Venteliste		87 915	62 433	68 437	38 336	
Andre		Albania	3 575	2 192	2 911	1 371
	Bosnia-Herzegovina	6 078	3 745	5 377	2 607	
	Kroatia	10 201	7 499	8 383	4 720	
	Makedonia	2 449	1 683	2 039	1 143	
	Jugoslavia	17 903	10 146	15 742	7 551	
	Balkan	40 206	25 265	34 452	17 392	
	Øst-Europa	346 245	242 997	325 567	184 841	
Øst-Europa	Hviterussland	16 854	11 603	13 256	7 813	
	Moldova	5 250	3 465	5 181	2 639	
	Russiske føderasjon	240 809	170 132	229 475	131 573	
	Ukraina	83 332	57 797	77 655	42 816	
	Øst-Europa	346 245	242 997	325 567	184 841	

Med unntak for hudkreft er beregningene for år 2000.

Tabell 2. Beregninger av antall krefttilfeller og dødsfall av tykktarms- og endetarmskreft, menn og kvinner i Europa i år 2000.

	Land	Menn		Kvinner	
		Tilfeller	Dødsfall	Tilfeller	Dødsfall
EU	Østerrike	2 568	1 407	2 197	1 353
	Belgia	3 121	1 589	3 073	1 719
	Danmark	1 674	1 056	1 647	1 067
	Finland	969	491	1 091	549
	Frankrike	18 313	8 915	16 202	8 221
	Tyskland	30 359	14 929	30 454	17 342
	Hellas	1 728	880	1 570	839
	Irland	1 049	546	807	459
	Italia	17 841	8 739	15 474	8 034
	Luxembourg	122	64	129	70
	Nederland	4 836	2 254	4 463	2 210
	Portugal	3 072	1 461	2 423	1 211
	Spania	10 502	5 951	8 664	5 001
	Sverige	2 731	1 234	2 468	1 219
	Storbritannia	17 249	9 341	15 924	9 047
	EU	116 134	58 857	106 586	58 341
	EØS	Island	54	23	43
Norge		1 427	812	1 502	841
Sveits		1 787	1 042	1 713	907
EØS		3 268	1 877	3 258	1 776
EU + EØS	119 402	60 734	109 844	60 117	
Medlemsland fra 2004					
	Kypros	89	44	83	43
	Tsjekkia	4 325	2 477	3 130	1 955
	Estland	250	147	299	185
	Ungarn	4 235	2 420	3 642	2 314
	Latvia	371	260	498	364
	Litauen	557	404	603	404
	Malta	73	46	73	40
	Polen	6 916	3 883	6 411	3 994
	Slovakia	1 578	885	1 156	726
	Slovenia	539	347	490	308
	Medlemsland fra 2004	18 933	10 913	16 385	10 333
Venteliste land	Bulgaria	2 116	1 202	1 633	996
	Romania	3 220	1 792	2 669	1 614
	Tyrkia	2 472	1 599	1 528	984
	Ventelisteland	7 808	4 593	5 830	3 594
Andre	Albania	436	238	314	169
	Bosnia-Herzegovina	756	410	609	329
	Kroatia	1 353	831	1 038	615
	Makedonia	216	137	172	110
	Jugoslavia	2 231	1 158	1 850	987
	Balkan	4 992	2 774	3 983	2 210
Øst-Europa	Hviterusland	1 708	1 008	1 855	1 080
	Moldova	656	350	576	334
	Russland	25 749	14 162	29 587	18 012
	Ukraina	9 821	5 392	9 491	5 704
Øst-Europa	37 934	20 912	41 509	25 130	

Kilde: Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBases No. 5. Lyon, Frankrike: International Agency for Research on Cancer 2001.

Tabell 3. Beregninger av antall krefttilfeller og dødsfall av lungekreft, menn og kvinner i Europa i 2000.

	Land	Menn		Kvinner	
		Tilfeller	Dødsfall	Tilfeller	Dødsfall
EU	Østerrike	2 451	2 487	889	866
	Belgia	6 256	5 958	1 055	968
	Danmark	1 999	2 182	1 336	1 349
	Finland	1 443	1 630	450	400
	Frankrike	22 910	21 652	3 833	3 802
	Tyskland	33 568	31 294	9 403	8 478
	Hellas	5 269	4 855	898	834
	Irland	941	922	538	515
	Italia	29 937	27 273	5 689	5 484
	Luxembourg	191	183	47	43
	Nederland	7 249	7 092	2 207	1 968
	Portugal	2 474	2 190	512	472
	Spania	16 821	15 974	1 552	1 694
	Sverige	1 737	1 896	1 058	1 176
	Storbritannia	23 708	24 433	13 423	13 231
	EU	156 954	150 021	42 890	41 280
	EØS	Island	58	54	47
Norge		1 231	1 135	649	524
Sveits		2 698	2 334	745	654
EØS		3 987	3 523	1 441	1 223
EU + EØS	160 941	153 544	44 331	42 503	
Medlemsland fra 2004					
	Kypros	283	257	49	44
	Tsjekkia	4 905	4 651	1 181	1 088
	Estland	606	560	138	126
	Ungarn	6 526	5 943	2 100	1 887
	Latvia	880	849	161	167
	Litauen	1 273	1 247	213	208
	Malta	117	120	17	15
	Polen	17 771	16 303	3 948	3 557
	Slovakia	2 100	1 873	379	332
	Slovenia	875	758	202	197
	Medlemsland fra 2004	35 336	32 561	8 388	7 621
Venteliste-land	Bulgaria	2 968	2 692	619	560
	Romania	7 352	6 608	1 510	1 350
	Tyrkia	10 418	9 968	1 152	1 056
	Ventelisteland	20 738	105 268	3 281	2 966
Andre	Albania	1 035	710	183	126
	Bosnia-Herzegovina	1 842	1 238	366	247
	Kroatia	2 682	2 283	532	430
	Makedonia	563	473	111	89
	Jugoslavia	5 842	3 495	1 156	732
	Balkan	11 964	8 199	2 348	1 624
Øst-Europa	Hviterusland	4 214	3 526	487	429
	Moldova	1 027	918	214	191
	Russland	60 455	55 040	10 477	9 507
	Ukraina	19 336	17 537	3 504	3 162
Øst-Europa	85 032	77 021	14 682	13 289	

Kilde: Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBases No. 5. Lyon, Frankrike: International Agency for Research on Cancer 2001.

Tabell 4. Beregninger av antall krefttilfeller og dødsfall av magekreft, menn og kvinner i Europa i 2000.

	Land	Menn		Kvinner	
		Tilfeller	Dødsfall	Tilfeller	Dødsfall
EU	Østerrike	947	867	778	774
	Belgia	982	777	664	588
	Danmark	352	323	219	196
	Finland	445	402	355	324
	Frankrike	5 109	3 825	2 878	2 498
	Tyskland	10 900	8 805	8 627	7 767
	Hellas	1 113	848	733	568
	Irland	304	242	178	146
	Italia	10 206	7 742	7 026	5 525
	Luxembourg	40	32	29	26
	Nederland	1 498	1 113	782	708
	Portugal	2 235	1 700	1 485	1 150
	Spania	5 708	4 213	3 602	2 869
	Sverige	731	622	461	431
	Storbritannia	6 178	5 101	3 579	3 199
	EU	46 748	36 612	31 396	26 769
	EØS	Island	24	19	11
Norge		423	362	259	265
Sveits		703	508	382	343
EØS		1 150	889	652	620
EU + EØS	EU + EØS	47 898	37 501	32 048	27 389
Medlemsland fra 2004					
	Kypros	58	44	38	29
	Tsjekkia	1 145	978	896	780
	Estland	250	211	202	158
	Ungarn	1 794	1 510	1 319	1 110
	Latvia	394	349	335	273
	Litauen	619	540	450	346
	Malta	35	35	19	15
	Polen	5 338	4 471	2 964	2 491
	Slovakia	642	535	397	322
	Slovenia	312	277	186	196
	Medlemsland fra 2004	10 587	8 950	6 806	5 720
Venteliste land	Bulgaria	1 404	1 180	921	777
	Romania	3 267	2 731	1 654	1 396
	Tyrkia	2 785	2 382	1 655	1 412
	Ventelisteland	7 456	6 293	4 230	3 585
Andre	Albania	264	188	138	102
	Bosnia-Herzegovina	456	317	271	195
	Kroatia	902	718	538	431
	Makedonia	370	267	192	134
	Jugoslavia	1 261	794	761	513
	Balkan	3 253	2 284	1 900	1 375
Øst-Europa	Hviterusland	2 913	2 046	1 935	1 416
	Moldova	546	449	328	276
	Russland	34 714	28 785	25 298	21 313
	Ukraina	10 441	8 657	6 510	5 493
	Øst-Europa	48 614	39 937	34 071	28 498

Kilde: Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBases No. 5. Lyon, Frankrike: International Agency for Research on Cancer 2001.

Tabell 5. Beregninger av antall krefttilfeller og dødsfall av prostatakreft hos menn og brystkreft hos kvinner i Europa i 2000.

	Land	Menn		Kvinner	
		Tilfeller	Dødsfall	Tilfeller	Dødsfall
EU	Østerrike	3 102	1 216	4 359	1 754
	Belgia	5 128	1 881	6 813	2 512
	Danmark	1 422	1 069	3 648	1 412
	Finland	2 923	785	3 272	834
	Frankrike	28 342	10 104	37 193	11 529
	Tyskland	37 904	13 348	51 710	19 149
	Hellas	2 273	1 240	4 254	1 660
	Irland	1 177	547	1 711	666
	Italia	14 197	7 105	32 037	11 902
	Luxembourg	168	58	237	89
	Nederland	6 745	2 486	10 880	3 711
	Portugal	3 086	1 541	4 324	1 596
	Spania	8 954	5 803	14 934	6 381
	Sverige	6 156	2 508	6 012	1 528
	Storbritannia	21 302	10 062	34 815	14 415
	EU	142 879	59 753	216 199	79 138
	EØS	Island	142	32	123
Norge		2 449	1 063	2 334	812
Sveits		3 437	1 672	4 071	1 682
EØS		6 028	2 767	6 528	2 564
EU + EØS	EU + EØS	148 907	62 520	222 727	81 702
Medlemsland fra 2004					
	Kypros	111	60	247	93
	Tsjekkia	2 695	1 186	4 598	1 976
	Estland	343	138	516	228
	Ungarn	2 925	1 370	5 579	2 384
	Latvia	316	191	839	385
	Litauen	709	363	1 123	582
	Malta	73	37	200	91
	Polen	5 920	2 708	12 648	4 980
	Slovakia	922	465	1 737	761
	Slovenia	465	267	929	360
	Medlemsland fra 2004	14 479	6 785	28 416	11 840
Venteliste land	Bulgaria	1 450	665	2 961	1 194
	Romania	3 076	1 417	7 107	2 767
	Tyrkia	1 737	1 050	6 123	2 751
	Ventelisteland	6 263	3 132	16 191	6 712
Andre	Albania	204	129	757	258
	Bosnia-Herzegovina	335	221	1 373	490
	Kroatia	740	535	2 024	825
	Makedonia	160	88	500	219
	Jugoslavia	958	593	3 890	1 399
	Balkan	2 397	1 566	8 544	3 191
Øst-Europa	Hviterusland	1 096	518	2 945	1 160
	Moldova	273	113	1 490	523
	Russland	12 869	5 553	52 185	19 843
	Ukraina	5 159	2 195	19 722	7 472
	Øst-Europa	19 397	8 379	76 342	28 998

Kilde: Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBases No. 5. Lyon, Frankrike: International Agency for Research on Cancer 2001.

Kreftkontroll

De sykdommene som grupperes som "kreft", er påfallende vanlige og av stor betydning for folkehelsen fordi mer enn halvparten av dem som utvikler kreft, dør av sykdommen. Derfor har man utviklet begrepet "kreftkontroll" for å kunne angripe kreftproblemet på ulike stadier i utviklingen. Det overordnede målet med dette er å redusere kreftrelatert lidelse og død.

Primærforebygging. Den mest selvfølgelige fremgangsmåte for å hindre at mennesker dør av kreft, er enten å finne helbredelsesmåter for ulike krefttyper eller å finne fremgangsmåter for å hindre at kreft oppstår. For tiden innebærer kreftforebygging at man identifiserer kreftårsaker (dvs. forhold som bestemmer risikoen) blant de faktorer som i befolkningsstudier er sett i sammenheng med sykdomsutvikling (risikofaktorer). Unngår man å bli eksponert for risikodeterminanter, ville det føre til lavere kreftrisiko.

Det finnes overbevisende belegg for at kreft kan forebygges. Ulike befolkningsgrupper verden over har ulik utbredelse av forskjellige kreftformer [4], og disse nivåene endrer seg over tid på en regelmessig og forutsigbar måte [5]. Immigrantgrupper legger raskt bak seg kreftnivåene der de kom fra, og får det samme kreftmønster som er vanlig i det nye hjemlandet, noen ganger i løpet av én generasjon [6, 7]. Japanere som drog fra Japan til California, la det høye nivået av kreft i magesekken i hjemlandet bak seg og fikk i stedet de høye nivåene av brystkreft og tykktarms- og endetarmskreft i sitt nye hjemland. Det er videre slik at grupper som har en livsstil som skiller dem ut fra andre i samme samfunn, ofte har ulik kreftrisiko (jfr. syvendedagsadventister og mormonere [8]).

Av slike grunner er det beregnet at i overkant av 80 prosent, kanskje 90 prosent av krefttilfellene i vestlige befolkningsgrupper kan henføres til miljøårsaker [9]; "miljø" er her å forstå i den videste betydning og omfatter et bredt spekter av dårlig definerte kostholdsvaner og livsstil, inklusive sosiale og kulturelle forhold. Selv om ikke alle disse kreftårsakene som kan unngås er klart definert, er det antatt at risikodeterminanter nå finnes for omtrent halvparten av kreftformene. Primærforebygging av kreft er derfor viktig i folkehelsearbeidet.

Sekundærforebygging. Det er svært ofte slik at sannsynligheten for vellykket behandling av kreft øker – noen ganger svært mye – hvis den kan diagnostiseres på et tidlig stadium. Det er viktig å være klar over betydningen av tegn og symptomer, men det er alltfør ofte slik at kreftsykdom som gir symptomer, har utviklet seg langt. Screening eller masseundersøkelser er et begrep som ofte brukes når det tas prøver for å få en indikasjon på om en generelt symptomfri enkeltperson har høy eller lav risiko for å ha kreft. Hvis kreft oppdages i en tidlig, symptomfri fase, kan det føre til synkende dødelighet for visse kreftformer, spesielt de kreftformer der tidlig oppdagelse hindrer spredning.

Tertiærforebygging. Et selvfølgelig skritt for å hindre kreftdødsfall er å helbrede de krefttilfeller som utvikler seg. Men det har skjedd få gjennombrudd i kreftbehandlingen i den forstand at en tidligere dødelig tumor blir helbredelig. Suksesshistorier det er verd å merke seg, gjelder testikkelteratom (en form for testikkelkreft) [10], Hodkins lymfom (en form for lymfekreft) [11], barneleukemi, Wilms tumor (nyrekreft hos barn) og koriokarsinom (en form for kreft i livmoren). Fremskrittene når det gjelder overlevelse fra de store kreftformene har vært langt mindre enn man hadde håpet på. Cellegift og tamoksifen har gitt forbedret overlevelse ved brystkreft [12]. Cellegift har også bidratt til bedre prognose ved eggstokkreft og tykktarms- og endetarmskreft [13], i tillegg til at det har skjedd

enkelte andre fremskritt som spesifikt kan føres tilbake til bestemte behandlinger.

Generelle medisinske fremskritt inklusivt moderne narkose gjør at flere pasienter kan få kirurgisk behandling. Utviklingen har også gjort den kirurgiske behandlingen sikrere, og det har blitt bedre kontroll av infeksjoner og bakteriesykdommer. Bedre billedteknikker har gjort det lettere å lokalisere svulster og ført til sikrere vurdering av alvorlighetsgraden (staging). Det er også kommet bedre systemer for å gi riktige doser av stråling og medisiner. Pasientene får bedre og mer egnet behandling og dermed bedre leveutsikter.

Det har også vært mer fokus på livskvalitet. Viktige fremskritt er brystbevarende kirurgi som nå nesten helt har erstattet den tradisjonelle fjerning av hele brystet. Det brukes mer brystrekonstruksjon, mindre amputering av lemmer ved sarkomer i ben og bindevev, og bedre behandling av tykktarms-/endetarmskreft kolostomier.

På bakgrunn av at kreft er et viktig folkehelseproblem og en av de vanligste årsakene til for tidlig og unngåelig død i Europa, ble *Europeisk kodeks mot kreft* introdusert. Kodeksen inneholder en serie anbefalinger som i mange tilfeller kunne føre til mindre kreft og også til lavere dødelighet av kreft, hvis de ble fulgt.

Europeisk kodeks mot kreft ble i 1987 utarbeidet og godkjent av EU-kommisjonens komité av krefteksperter, en komité på høyt nivå. I 1994 inviterte EU-kommisjonen European School of Oncology til å sette sammen en gruppe av internasjonale eksperter for å gjennomgå og vurdere en revisjon av de vitenskapelige aspekter ved anbefalingene i den daværende kodeksen. Arbeidet ble gjort og en ny versjon ble godkjent av krefteksperterkomiteen i november 1994 [1].

Denne publikasjonen er andre revisjon av og tredje versjon av *Europeisk kodeks mot kreft*. Prosjektet ble finansiert av EU-kommisjonens program *Europa mot kreft*. Det ble dannet en styringskomité for prosjektet med spesialister hentet fra samfunnsmedisin og onkologi, samt representanter for kreftforeningene og forebyggingsavdelingene i EU-landenes helsedepartementer. Det ble nedsatt en vitenskapelig komité med en rekke uavhengige eksperter som nominerte ledere for de underkomiteer som ble dannet for å gjennomgå de spesifikke anbefalingene. Mer enn hundre medisinske forskere bidro til denne revisjonen. Nedenfor gis en gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for hver enkelt anbefaling i kodeksen, med en diskusjon av andre faktorer som ble vurdert, men ikke tatt med i kodeksen.

Mange generelle helseaspekter kan forbedres og mange kreftdødsfall forhindres hvis vi legger om til en sunnere livsstil

De anbefalingene som gis for å redusere forekomst av kreft bør ikke føre til økt risiko for andre sykdommer. Anbefalingene i den reviderte kodeksen bør, hvis de følges, også gi forbedringer når det gjelder andre generelle helseaspekter (tabell 6). Det er også viktig å ha det klart for seg fra starten av at hvert enkelt menneske kan velge sin egen livsstil, og at noen av valgene kan minske risikoen for å utvikle kreft. Disse valgene og det faglige grunnlaget for anbefalingene skisseres nedenfor.

Tabell 6. Europeisk kodeks mot kreft (tredje versjon)

Mange generelle helseaspekter kan forbedres og mange kreftdødsfall forhindres hvis vi legger om til en sunnere livsstil:	
1.	Ikke røyk. Slutt hvis du fremdeles røyker. Hvis du ikke slutter, bør du unngå å røyke når det er ikke-røykere til stede.
2.	Unngå fedme.
3.	Gjør noe fysisk anstrengende hver dag.
4.	Spis mer og forskjellig frukt og grønnsaker, minst fem porsjoner pr. dag. Begrens forbruket av mat som inneholder animalsk fett.
5.	Hvis du drikker øl, vin eller brennevin, bør du begrense forbruket til to enheter pr dag hvis du er mann, og én enhet pr dag hvis du er kvinne.
6.	Unngå overdreven soling. Det er spesielt viktig å beskytte barn og ungdom. De som lett blir solbrent, bør bruke beskyttelse hele livet.
7.	Innfør strenge reguleringer for å hindre eksponering mot kjente kreftfremkallende stoffer. Følg alle helse- og sikkerhetsinstruksjoner for mulig kreftfremkallende stoffer. Følg rådene til strålevernmyndighetene.
Det finnes folkehelseiltak som kan hindre at kreft utvikler seg, eller øke sannsynligheten for at kreften kan helbredes:	
8.	Kvinner over 25 år bør delta i masseundersøkelser for livmorhalskreft i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.
9.	Kvinner over femti år bør delta i mammografiundersøkelser i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.
10.	Menn og kvinner over femti år bør delta i masseundersøkelser for tykktarms- og endetarmskreft i kvalitetssikrede programmer.
11.	Delta i vaksinasjonsprogrammer mot hepatitt B-virusinfeksjon.

1. Ikke røyk. Slutt hvis du fremdeles røyker. Hvis du ikke slutter: Unngå å røyke når det er ikke-røykere til stede.

Det er anslått at mellom 25 og 30 prosent av alle kreftdødsfall i utviklingsland er knyttet til tobakken. Studier utført i Europa, Japan og Nord-Amerika viser at mellom 87 og 91 prosent av lungekrefttilfellene hos menn og mellom 57 og 86 prosent hos kvinner kan henføres til sigarettøyking. For begge kjønn samlet kan mellom 43 og 60 prosent av krefttilfellene i spiserøret, svelget og munnhulen tilskrives virkningen av tobakk, enten alene eller sammen med alkohol. En stor andel av tilfellene av urinblærekreft og bukspyttkjertelkreft (pankreaskreft) har også sammenheng med tobakksbruk. I tillegg en liten andel av krefttilfellene i nyre, mage, livmorhals og nese samt myeloide leukemier. På grunn av den lange utviklingstiden (latensperioden) er dagens tobakksrelaterte krefttilfeller knyttet til flere tiårs mønstre av sigarettøyking. Når man slutter å røyke, skjer det et raskt fall i risikoøkningen. Etter fem år er det en klar helsegevinst, som øker etter hvert som tiden går.

Røyking kan også forårsake mange andre sykdommer, særlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), vanligvis kalt kronisk bronkitt. Røyking gir også høyere risiko for både hjertesykdom og slag. Blant dem som er 35–69 år og som har røyket sigaretter lenge, er dødeligheten tre ganger høyere enn blant dem som aldri har røykt. Ca halvparten av vanerøykere som begynte å røyke i tidlig alder, kommer til å dø på grunn av denne vanen. Halvparten av disse dødsfallene skjer blant middelaldrende. Disse røykerne mister ca 20–25 år forventet levealder sammenlignet med ikke-røykere. Resten dør senere i livet, og tapet av forventet levealder er for dem 7–8 år. Nå er det imidlertid klart belegg for at hvis man slutter å røyke før man utvikler kreft eller annen alvorlig sykdom, unngår man

mesteparten av den senere risikoen for å dø av tobakken. Dette gjelder selv om man først slutter å røyke som middelaldrende (tabell 7). Hvor mange unge som begynner å røyke, kommer til å være vesentlig for helse og dødelighet i andre halvdel av dette århundret. I hvilken utstrekning nåværende røykere slutter, vil på den annen side være avgjørende for dødeligheten i de neste tiårene. Dette er forhold som krever sterkest mulig innsats fra helsemyndighetene over hele Europa.

Tabell 7. Grad av risiko som den enkelte røyker pådrar seg

Stor risiko, spesielt blant dem som begynte å røyke sigaretter daglig i **tenårene**. Hvis de fortsetter som vanerøykere, vil omtrent **halvparten** til slutt bli drept av tobakken (ca en fjerdedel som eldre og ca en fjerdedel som middelaldrende).

De som blir drept av tobakken i **alderen 35–69** år, mister i gjennomsnitt **20–25 år** av ikke-røykernes forventede levealder.

I hele EU er tobakken helt klart den største enkeltårsak til død. Hos ikke-røykere faller dødeligheten fra kreft langsamt, og total dødelighet faller raskt.

De fleste av dem som ble drept av tobakk, var ikke spesielle "storrøykere".

Det nytter å slutte å røyke: Til og med middelaldrende unngår mesteparten av den senere ekstra risiko fra tobakken hvis de slutter å røyke før de har fått kreft eller annen alvorlig sykdom, og gevinsten ved å slutte tidligere er enda større.

Tabellen er tillempet fra følgende kilde: Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000. Oxford, UK: Oxford Medical Publications 1994.

Tobakksrøyk som slippes ut i miljøet av røykere – såkalt påtvunget "passiv røyking" – har en rekke skadelige virkninger på dem som er utsatt for dette. Passiv røyking gir en liten økning i risikoen for lungekreft og også noe økning i risikoen for hjertesykdom og sykdom i luftveiene. Den er spesielt skadelig for små barn. Røyking under svangerskapet øker risikoen for dødfødsel, reduserer fødselsvekten og svekker barnets mentale og fysiske utvikling. Hvis en av foreldrene røyker etter at barnet er født, øker risikoen for infeksjoner i luftveiene, alvorlig astma og krybbedød.

Sigarettøyking gir størst risiko, men sigarer kan ha lignende risiko hvis røyken inhaleres. Både sigar- og piperøyking gir sammenlignbar fare for kreft i munnhulen, svelget, strupen og i spiserøret. Det er sterkt vitenskapelig belegg for at tobakk som ikke røykes, men suges, tygges eller inhaleres også er knyttet til økt kreftisiko.

Det er beregnet at røyking på verdensbasis drepte fire millioner mennesker hvert år i nittiårene. Rundt 60 millioner dødsfall i andre halvdel av 1900-tallet skyldtes tobakk. I de fleste land har de verste konsekvensene av "tobakksepidemien" ennå ikke meldt seg. Dette gjelder spesielt blant kvinner i vestlige land og blant befolkningen generelt i utviklingsland. Når dagens unge røykere blir middelaldrende eller eldre, vil ca ti millioner dø av tobakk hvert år, fordelt på tre millioner i den utviklede del av verden og sju millioner i utviklingslandene. Hvis røyking fortsetter å være like utbredt som nå, kan ca 500 millioner av verdens befolkning bli drept av tobakken, 250 millioner av dem som middelaldrende.

Situasjonen er spesielt urovekkende i Europa. EU er verdens nest største produsent av sigaretter (749 milliarder i 1997/98) etter China (1675 milliarder i 1998). EU er også største eksportør av sigaretter (400 milliarder). I Sentral- og Øst-Europa har det vært en sterk økning av røykere. Av de seks regionene til Verdens Helseorganisasjon (WHO) er det Europa som har det høyeste forbruket pr. innbygger av ferdige sigaretter. Europa står overfor en øyeblikkelig og stor utfordring hvis verdensdelen skal nå WHOs mål om at minimum 80 prosent av befolkningen skal være røykfrie. I 1990–94 var 34 prosent av mennene og 24 prosent av kvinnene i EU vanerøykere. Det er lavere tall for kvinner enn menn, noe som skyldes at det er få kvinnelige vanerøykere i Sør-Europa. Tallene her

har imidlertid steget og ser ut til å stige også i det neste tiåret. I aldersgruppen 25–39 år er røykerandelen høyere (55 prosent blant menn og 40 prosent blant kvinner). Dette kan forventes å ha stor innvirkning på sykdomshyppigheten i fremtiden. I mange deler av Europa er utbredelsen av røyking fortsatt høy blant allmennleger. Dette er særlig bekymringsfullt av en gruppe som burde gå foran med et godt eksempel når det gjelder livsstil og helse. Her bør det settes i verk strakstiltak.

Det er vist at endringer i sigarettforbruket i hovedsak oppnås på et samfunnsmessig nivå snarere enn med tiltak rettet mot enkeltpersoner, som f.eks. programmer for røykeslutt. Tiltak som reklameforbud og avgiftsøkning på sigaretter har særlig innvirkning på sigarettssalget til unge. Det er altså viktig å ha en "tobakkspolitikk" for å redusere helseskadene av tobakk. Erfaringene viser at den både bør være innrettet mot å hindre at unge mennesker begynner å røyke, og på å hjelpe røykere til å slutte. En tobakkspolitikk som både skal være effektiv og ha gjennomslag, må favne vidt og opprettholdes over et langt tidsrom. Det er nødvendig å sette inn både økte tobakksavgifter, totalt forbud mot direkte og indirekte reklame og røykeforbud i overbygde offentlige områder. Dessuten klare helseadvarsler på tobakksprodukter, regler om et lavt øvre tjæreinhold i sigaretter, opplysning om følgene av å røyke, oppfordring til røykeslutt og intervensjon på individnivå. Det må anerkjennes at nikotin er et avhengighetsskapende stoff, og at noen røykere som er sterkt avhengige, trenger medisinsk hjelp for å overvinne avhengigheten.

Det er viktig med tilstrekkelige intervensjoner. Det viser det lave antallet lungekrefttilfeller i de nordiske land som tidlig i syttiårene tok i bruk integrerte, sentrale og lokale politiske virkemidler mot røyking. I Storbritannia har det samlede tobakksforbruket sunket med 46 prosent siden 1970, og dødelighet av lungekreft blant menn har sunket siden 1980, selv om den fremdeles er høy. I Frankrike sank tobakksforbruket med 11 prosent fra 1993 til 1998 etter at tiltak mot tobakk ble innført med Evin-loven.

Første punkt i *Europeisk kodeks mot kreft* er derfor:

Ikke røyk. Røyking er største enkeltårsak til for tidlig død.

Slutt hvis du fremdeles røyker. Slutter du å røyke før du får kreft eller annen alvorlig sykdom, unngår du mesteparten av senere forhøyet risiko for død pga. tobakken, selv om du først slutter som middelaldrende.

Hvis du ikke slutter: Unngå å røyke når det er ikke-røykere til stede. Røykingen din kan ha helseskadelige virkninger på dem du er sammen med.

2. Unngå fedme.

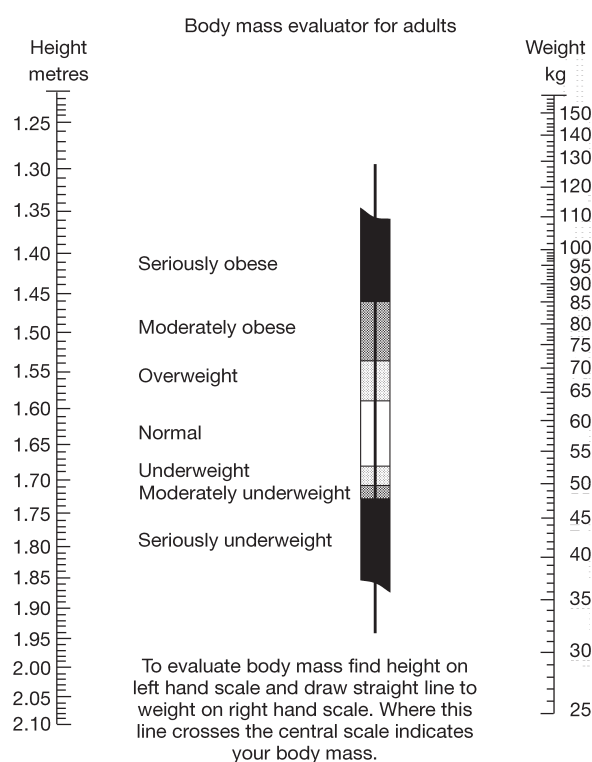
3. Gjør noe fysisk anstrengende hver dag.

I dette avsnittet oppsummeres de skadelige virkningene av fedme (eller overvekt) og den beskyttende virkningen fysisk aktivitet har mot kreft. Oppsummeringen er basert på en omfattende studie av vektkontroll og fysisk aktivitet publisert av International Agency for Research on Cancer (IARC). Fordi det er en sammenheng mellom fedme og fysisk aktivitet, er det viktig å vurdere virkningene av disse to faktorene separat.

Fedme

Det er godt dokumentert at fedme er en hovedårsak til sykkelighet og dødelighet. Fedme er den største risikofaktoren for kronisk sykdom i vestlige land etter røyking og øker særlig risikoen for diabetes, hjerte- og karsykdom og kreft. I de fleste land i Europa har utbredelsen av fedme økt sterkt. Fedme er definert som kroppsmasseindeks/BMI på 30 kg/m² eller høyere, se figur 1. Utbredelsen varierer fra under

10 prosent i Frankrike til ca 20 prosent i Storbritannia og Tyskland, og over 30 prosent i noen sentraleuropeiske land. Fedme settes i sammenheng med økt risiko for kreft i en rekke organer, og det er klart belegg for sammenheng med tykktarmskreft, brystkreft (etter overgangsalderen), livmorkreft (endometriekreft), nyrekreft og kreft i spiserøret (adenokarsinom). Det foreligger forhøyet risiko selv om man tar hensyn til andre risikofaktorer, f.eks. fysisk aktivitet. Overvekt (definert som kroppsmasseindeks/BMI på 25–29 kg/m²) ser også ut til å øke risikoen for de samme kreftformene, selv om risikoen er lavere.



Figur 1. Beregning av kroppsmasse ut fra høyde og vekt.

Risikoen for tykktarmskreft øker omtrent lineært med økende kroppsmasseindeks mellom 23 og 30 kg/m². Sammenlignet med dem som har en kroppsmasseindeks under 23 kg/m² øker risikoen 50–100 prosent ved en kroppsmasseindeks på eller over 30 kg/m². Sammenhengen ser ut til å være sterkere hos menn enn hos kvinner. I den amerikanske kreftforeningens kohortstudie av ca 1,2 millioner mennesker var f.eks. økningen i risiko for tykktarmskreft hos dem med kroppsmasseindeks på 30 kg/m² eller mer, 75 prosent for menn og 25 prosent for kvinner, sammenlignet med dem under 25 kg/m². Resultatene tyder også på at risikoen ikke avhenger av om personen var overvektig i tidlig voksen alder eller senere i livet.

Mer enn hundre studier har entydig vist at det er en liten økning i risikoen for brystkreft hos tyngre kvinner etter overgangsalderen. Befolkningsstudier har i gjennomsnitt vist økning i risiko for brystkreft ved kroppsmasseindeks over 24 kg/m². En samlet analyse av åtte kohortstudier med ca 340 000 kvinner viste en økning i risikoen på 30 prosent hos kvinner med kroppsmasseindeks på 28 kg/m² eller høyere, sammenlignet med dem som lå under 21. Faktorer som svekker sammenhengen mellom fedme og brystkreft, er brystkreft i familien og hormonbehandling. Tyngre kvinner med familiemedlemmer som har hatt brystkreft, har høyere risiko enn tilsvarende kvinner uten brystkreft i familien. Risikoen for brystkreft i sammenheng med fedme, er høyere for kvinner som ikke har fått hormonbehandling. Det er ikke sett noen sammenheng mellom fedme og

risiko for brystkreft blant kvinner før overgangsalderen.

Det er entydig belegg for at overvekt øker risikoen for livmorkreft. Kvinner med en kroppsmasseindeks på over 25 kg/m² har to til tre ganger høyere risiko. Selv om belegget er begrenset, indikerer det at risikoen er den samme for kvinner før og etter overgangsalderen. Det finnes belegg for at risikoen er høyere når overvekten har lagt seg rundt midjen (overkroppen).

Sammenhengen mellom nyrekreft og høy kroppsvekt er også godt belagt, og den er uavhengig av blodtrykket. Mennesker med kroppsmasseindeks på 30 eller høyere har to til tre ganger høyere risiko enn de som ligger under 25. Dette gjelder både menn og kvinner. For dem med en kroppsmasseindeks over 25 er det dobbelt så høy risiko for adenokarsinom (kreft i kjertelvev) i nedre del av spiserøret og i øvre del av magesekken. Fra en samlet analyse av studier av kroppsvekt og kreft i skjoldbruskkjertelen er det rapportert om en svak sammenheng. Risikøkningen blant den tyngste tredjedelen var 20 prosent for kvinner og 50 prosent for menn. Det finnes begrenset belegg når det gjelder fedme og kreft i galleblæren, men det er indikasjoner på at fedme gir nesten dobbelt risiko, særlig for kvinner.

Det er anslått at overvekt/fedme i Vest-Europa er årsak til ca 11 prosent av alle tilfeller av kreft i endetarmen, 9 prosent av brystkrefttilfellene, 39 prosent når det gjelder livmorkreft, 37 prosent av adenokarsinomene i spiserøret, 25 prosent av tilfellene av nyrekreft og 24 prosent av tilfellene i galleblæren.

Fysisk aktivitet

I mange studier har man undersøkt forholdet mellom fysisk aktivitet og risiko for kreft. Det er entydig belegg for at det er sammenheng mellom regelmessig fysisk aktivitet i en eller annen form og lavere risiko for tykktarmskreft. Det er også indikasjoner på at fysisk aktivitet gir lavere risiko for brystkreft, kreft i livmoren og prostata. Den beskyttende virkningen av fysisk aktivitet øker med aktivitetsnivået – jo mer desto bedre)

Anbefalinger på dette grunnlaget bør modereres overfor dem som har hjertesykdom. Regelmessig fysisk aktivitet som krever en viss anstrengelse kan være nødvendig for å beholde en sunn kroppsvekt. Dette gjelder spesielt for mennesker med en stillesittende livsstil. Det kan dreie seg om en halv time med aktivitet pr. dag tre ganger i uken. Hardere aktivitet flere ganger i uken kan gi ekstra fordeler i forhold til kreftforebygging.

For noen kreftformer virker det som om den forebyggende virkningen av regelmessig mosjon er uavhengig av kroppsvekt. Ideelt sett burde man begynne forebyggingen av vektøkning og fedme tidlig i livet. Men den gode virkningen kan også oppnås senere hvis man går over til en sunn livsstil. Kroppsmasseindeksen bør ligge mellom 18,5 og 25, og de som er blitt overvektige, bør ha som mål å komme ned under 25. En livsstil med sunn mat, trening og vekt-kontroll er ikke bare gunstig i forhold til kreft, men også til andre sykdommer.

4. Spis mer og forskjellig frukt og grønnsaker, minst fem porsjoner pr. dag. Begrens forbruket av mat som inneholder animalsk fett.

I 1940-årene begynte man å se seriøst på spisevaner og ernæring som årsaksfaktorer for kreft. I startfasen så forskerne på virkningene av å gi forsøksdyr fôr som inneholdt kjemiske stoffer som var kreftfremkallende, men gikk så over til å se på mulige sammenhenger med kreftisiko hos mennesker. I begynnelsen gjorde man internasjonale sammenligninger av dødelighet av kreft med anslag for spisevaner blant innbyggerne. Det viste seg at det var meget sterke

sammenhenger i disse dataene, spesielt mellom fett i kostholdet og brystkreft. Etter hvert utviklet man bedre metoder for å vurdere kosthold og løste visse metodiske vanskeligheter. Slik vokste det frem et nytt fag: ernæringsepidemiologi, vitenskapen om ernæringens innvirkning på helsen.

Forskerne Doll og Peto anslo at mellom 10 og 70 prosent av alle dødsfall fra kreft hadde sammenheng med kosthold og ernæring, og deres beste anslag var ca 30 prosent. I 1983 konkluderte det amerikanske vitenskapsakademiet med at etter røyking var kosthold den viktigste enkeltårsak til kreft. Siden den gang har epidemiologene arbeidet med å utvikle bedre kunnskap om det eksakte forholdet mellom mat og ernæring og kreftisiko. De har også arbeidet med å kartlegge sammenhenger med spesielle deler av kosten, og å finne frem til de beste forbyggingsstrategiene.

Til å begynne med var søkelyset rettet mot fettinntaket, særlig animalsk fett. Resultatene fra økologiske studier og data fra dyreeksperimenter ga en meget sterk sammenheng, men de funn som er gjort i epidemiologiske studier (retrospektive og prospektive) har ikke vært entydige, særlig mht. sammenhengen med brystkreft og tykktarms- og endetarmskreft.

En rekke epidemiologiske studier indikerer at høyere inntak av frukt og grønnsaker har en forebyggende virkning mot en lang rekke kreftformer, spesielt i spiserøret, magesekken, tykktarmen, endetarmen og bukspyttkjertelen. Et høyere forbruk av frukt og grønnsaker er satt i sammenheng med redusert risiko for en rekke krefttyper i en rekke europeiske studier, de fleste som pasientkontrollstudier, dvs. at en pasientgruppe sammenlignes med en kontrollgruppe. Sammenhengen var imidlertid ikke like entydig i dataene fra en rekke kohortstudier i Nord-Amerika (studier av grupper med likt utgangspunkt). I den grad den fantes, var den tydeligst for epitelkreft (kreft i overflatevevet), særlig i fordøyelseskanaalen og luftveiene. Sammenhengen er svak eller ikke-eksisterende for kreftformer som er påvirket av hormoner.

I noen få europeiske studier er kornvarer med høyt fiberinnhold og helkorn satt i sammenheng med lavere risiko for tykktarms- og endetarmskreft og andre svulster i fordøyelseskanaalen. I en rekke store kohort- og randomiserte studier er det imidlertid ikke funnet holdepunkter for at det er en slik sammenheng. EPIC-studien (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) undersøkte om det var en slik sammenheng hos 519 978 enkeltpersoner mellom 25 og 70 år som ble rekruttert fra ti europeiske land. Oppfølgingen dekket 1 939 011 personår, og data for 1065 rapporterte tilfeller av tykktarms- og endetarmskreft inngikk i analysen. Kostfiber ga lavere hyppighet av tykktarmskreft (relativ risiko 0,75 [95 % konfidensintervall (KI) 0,59–0,95] for den femtedelen av deltakerne som hadde høyest inntak av fiber i forhold til femtedelen med lavest inntak). Beskyttelseeffekten var størst på venstre side av tykktarmen og svakest for endetarmen. Etter justering for mer detaljerte kostholdsdata var justert relativ risiko for den femtedelen som spiste mest fiber, i forhold til femtedelen som spiste minst, 0,58 (95 % KI 0,41–0,85). Ingen kostfiberkilde ga vesentlig mer beskyttelse enn de øvrige, og andre fiberkilder enn mat ble ikke undersøkt. Forfatterne konkluderte med at i befolkninger med lavt gjennomsnittlig inntak av kostfiber, kunne omtrent en fordobling av kostfiberinntaket redusere risikoen for tykktarms- og endetarmskreft med 40 prosent.

Hvor forvirrende funnene om sammenhengen mellom fiberinntak og tykktarms- og endetarmskreft er, vises av at det på samme tidspunkt ble publisert to studier der den ene bekreftet dette funnet, mens den andre ikke fant noen sammenheng.

Den lavere forekomsten av mange kreftformer i Sør-Europa, har vært tilskrevet et kosthold med mindre kjøtt og animalsk fett og mer fisk, olivenolje, frukt og grønnsaker, kornvarer og moderat alkohol-

forbruk. Det er antatt at det er en sammenheng, men dette er ennå ikke entydig bevist.

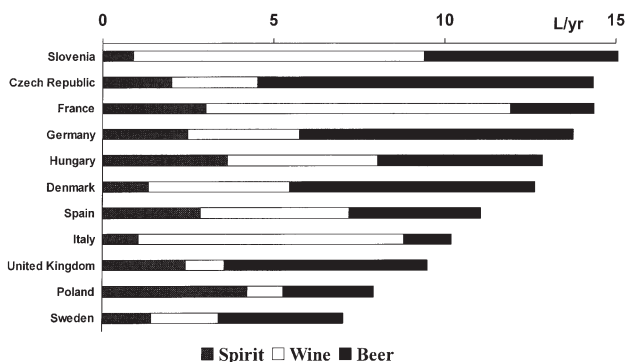
Sammenhengen med redusert kreftrisiko gjelder en lang rekke frukt- og grønnsakssorter. Det er også økende belegg for at høyere forbruk også er gunstig i forhold til andre kroniske sykdommer. Frukt og grønnsaker inneholder et stort antall potensielt kreftforebyggende stoffer med virkningsmekanismer som utfyller og overlapper hverandre. Men det er ikke kjent eksakt hvilket eller hvilke molekyler som gir denne beskyttelsen. Innsikten i virkningsmekanismen er ufullstendig, men slik innsikt trengs ikke i forhold til kostanbefalinger til befolkningen. Det er uansett ikke mulig å anbefale kosttilskudd av vitaminer og mineraler for å redusere kreftrisikoen ut fra den kunnskapen som nå finnes.

Det er likevel vanskelig å gi presise råd om hvilken mengde frukt og grønnsaker man bør spise, og det er vanskelig å tenke seg en vellykket randomisert studie av økt inntak av frukt og grønnsaker. De beste tilgjengelige holdepunktene kommer fra observasjonsstudier, og det letes fortsatt etter det eller de molekul(er) som er ansvarlige for den tilsynelatende beskyttende virkningen.

Frukt og grønnsaker bør om mulig inngå i alle måltider og systematisk erstatte småspising mellom måltidene. På linje med anbefalingene fra WHO og USA anbefales "fem om dagen" (400gram pr dag, f.eks. to frukter og 200 gram grønnsaker), som kan føre til lavere kreftrisiko. Når det gjelder endringer i kostholdet, bør man følge landene i Sentral- og Øst-Europa med særlig oppmerksomhet, hvor det har vist seg at raske endringer i kostholdet har hatt raske positive virkninger på dødelighet av kroniske sykdommer.

5. Hvis du drikker alkohol, enten det er øl, vin eller brennevin, bør du begrense forbruket til to enheter pr. dag hvis du er mann, eller én enhet pr. dag hvis du er kvinne.

Det er store forskjeller mellom EU-landene når det gjelder alkoholforbruk pr. innbygger og hva slags alkohol som drikkes. (figur 2). Tradisjonelt skiller man mellom tre typer drikketkulturer, med vin i sør, øl i Sentral-Europa og brennevin i nord. Det er likevel betydelige variasjoner innen disse drikketkulturene og innen de enkelte land. Nye drikkemønstre utvikler seg raskt, f.eks. med økt forbruk av vin i nord og økning av periodevist høyt konsum, særlig blant kvinner.

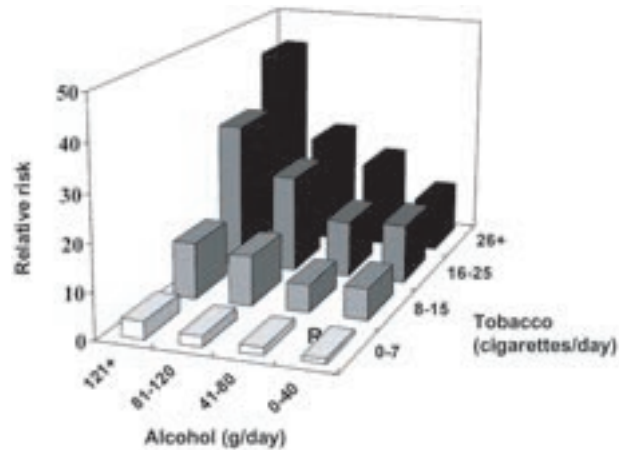


Figur 2. Registrert alkoholforbruk pr. voksen innbygger i noen EU-land og land som blir EU-medlemmer fra 2004, etter type alkohol (1996).

Det er overbevisende epidemiologisk belegg for at alkoholforbruk øker risikoen for kreft i munnhulen, svelget og strupen og plateepitelkreft i spiserøret. Risikoen tenderer til å øke med alkoholmengden, og det finnes ingen nedre, risikofri grense.

Alkohol øker risikoen for svulster i den øvre delen av fordøyelseskanalen og de øvre luftveiene også hos dem som ikke røyker.

Alkohol sammen med røyking gir en stor økning i risikoen for disse krefttypene, fordi hver av disse risikofaktorene mangedobler effekten av den andre. Sammenlignet med dem som aldri har røyket eller drukket alkohol er den relative risikoen for disse svulstene mellom ti og hundre ganger større hos mennesker som både drikker og røyker mye (figur 3). Det er faktisk slik at med fullstendig avhold fra alkohol og røyking ville risikoen i europeiske land vært ekstremt lav for kreft i munnhulen, svelget og strupen og plateepitelkreft i spiserøret.



Figur 3. Relativ risiko for strupekreft ved tobakkrøyking og drikking av alkohol i en studie fra Sør-Europa.

En sannsynlig mekanisme ved alkohol er at den legger til rette for den kreftfremkallende virkningen av tobakk, og muligens også andre kreftfremkallende stoffer som de øvrige delene av fordøyelseskanalen og luftveiene er utsatt for, særlig fra kostholdet. Men man kan ikke se bort fra en direkte kreftfremkallende virkning av acetaldehyd, som er det viktigste nedbrytningsstoffet av etanol (alkohol) og andre stoffer som finnes i alkoholholdige drikkevarer. Spisevaner med lite frukt og grønnsaker, typisk for stordrikkere, spiller sannsynligvis også en viktig rolle. Det virker ikke som om øl, vin eller brennevin har ulik virkning på kreft i disse organene. Det er snarere den totale alkoholmengden som synes å bestemme risikoøkningen. Bare noen få studier har analysert forholdet mellom å slutte å drikke og risikoen for kreft i øvre del av luftveiene eller fordøyelseskanalen. Det er klart belegg for risikoen for kreft i spiserøret reduseres med 60 prosent ti år eller mer etter at man slutter å drikke. Risikomønsteret er mindre klart når det gjelder kreft i munnhulen og strupen. Det å slutte å drikke eller redusere drikkingen – spesielt i kombinasjon med røyking – er svært viktig for å forebygge kreft i spiserøret.

Alkohol står også i sterk sammenheng med risiko for primær leverkreft, men dette kan i hovedsak skje via utvikling av levercirrhose (skrumplever). Dette innebærer at lavt eller moderat alkoholforbruk kan ha begrenset innvirkning på risikoen for leverkreft. Det er videre noen forskningsresultater som tyder på at høyt alkoholforbruk står i spesielt sterk sammenheng med leverkreft hos røykere og hos mennesker med kronisk hepatitt C-infeksjon.

Økt risiko for tykktarms- og endetarmskreft er også observert i mange kohort- og pasientkontrollstudier. Utbredelsen av denne kreftformen synes å avhenge lineært av konsumert alkoholmengde, uavhengig om den drikkes som øl, vin eller brennevin.

Økt risiko for brystkreft er gjentatte ganger rapportert i epidemiologiske studier av ulike befolkninger. Risikoøkningen er ikke stor, ca 20 prosent for hver økning på 10 gram i daglig alkoholforbruk, kanskje med et stabilt høyt nivå ved de høyeste forbruksmengdene. Sammenhengen er likevel svært viktig fordi det tilsynelatende mangler en terskel, at svært mange kvinner drikker lite alkohol, og

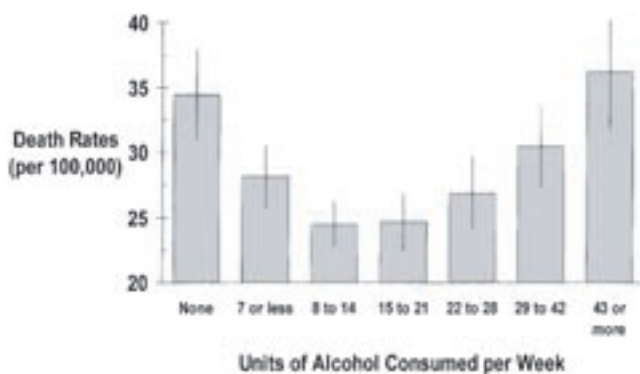
at sykdommen forekommer hyppig. Faktisk er det slik at flere tilfeller av brystkreft enn av noen annen kreftform kan henføres til drikking av alkohol blant europeiske kvinner (tabell 8). Det har vært antydning at alkohol påvirker hormonelle faktorer i utviklingen av brystkreft, men forskningsresultatene er så langt utilstrekkelige til at man kan finne en spesifikk mekanisme.

Tabell 8. Beregnet antall og prosent av krefttilfeller i EU som kan henføres til alkoholforbruk (1995)

Krefttype	Menn		Kvinner	
	n	%	n	%
Munnhule, svelg	13900	36	2700	29
Spiserør	7400	41	2100	34
Lever	3300	17	500	25
Strupen	6600	30	1200	13
Bryst			6000	3

Kilder: All informasjon er hentet fra: Pisani P. Avoidable Cancer in Europe: Estimating Etiologic Fractions. Final Report to the European Commission, Contract No. 96-200504. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2000. Unntaket er brystkreft, som er beregnet på basis av en relativ risiko på 1,1 og eksponeringsprevalens på 30 prosent.

Ved siden av å øke risikoen for kreft har alkohol kompliserte konsekvenser for helsen som gjør det vanskelig å formulere universelle retningslinjer for folkehelsearbeidet. Det er sterkt belegg for at en kurve med alkoholforbruk langs x-aksen og total dødelighet og forekomst av hjertesykdom langs y-aksen har form som en J (figur 4). Dette er et klassisk mønster, med lavere risiko hos dem som drikker forsiktig, sammenlignet med avholdsfolk, og så økende risiko med økende alkoholforbruk. I tillegg øker alkoholforbruk risikoen for mange typer ulykker i trafikken, i fritiden og på arbeid, og over hele Europa er dødeligheten fra ulykker påvirket av gjennomsnittlig alkoholforbruk pr. innbygger. Videre har alkohol under svangerskapet skadelig virkning på fosterets utvikling og på fosterets sentralnervesystem og resulterer ofte i misdannelser, atferdsforstyrrelser og intellektuelle mangler i perioden etter fødselen.



Figur 4. Årlig dødelighet blant menn av alle årsaker, sett i forhold til alkoholforbruk. En alkoholenhet (et glass øl, vin eller brennevin) tilsvarer 8–10 gram alkohol. Kilde: Doll R, Peto R, Hall E et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. BMJ 1994; 309: 911–918.

Dette gjør at det ikke er enkelt å sette en terskel for daglig alkoholforbruk slik at den økte risiko for kreft og andre sykdommer oppveies av redusert risiko for hjertesykdom. Faktorer som alder, fysisk tilstand og kosthold vil helt sikkert modifisere en slik terskel: Det er særlig verd å merke seg at de gunstige virkningene på hjertesykdom kun gjelder middelaldrende mennesker.

Det kan konkluderes med at det er forskningsresultater som viser at daglig alkoholinntak på så lite som 10 gram (dvs. omtrent et lite glass øl eller vin eller en liten drink, se figur 5) er sett i sammenheng med noe økt risiko for brystkreft sammenlignet med totalavhold,

mens inntak sett i sammenheng med betydelig risiko for kreft i andre organer (som de øvre deler av fordøyelseskanalen og de øvre luftveier, leveren eller tykktarm og endetarm) antakelig er noe høyere (ca 20–30 gram pr. dag).

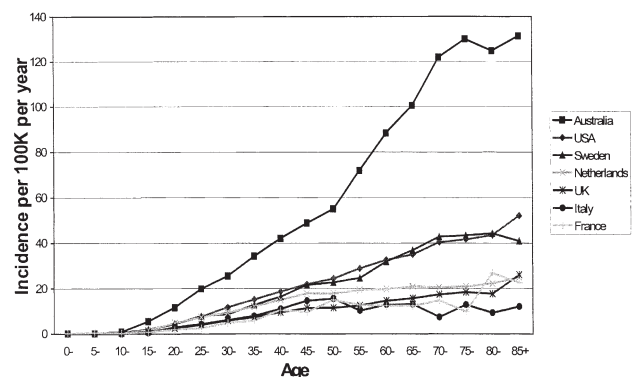


Figur 5. Én alkoholenhet. Fra venstre: et glass vin, et glass øl, en whisky.

Alle de forhold som er nevnt ovenfor, bør tas i betraktning når man skal gi fornuftige råd til enkeltmennesker om anbefalte grenser for alkoholforbruk. Grensen bør ikke ligge over 20 gram alkohol pr. dag (dvs. omtrent to glass av enten øl eller vin eller to drinker), og den bør ligge så lavt som 10 gram pr. dag for kvinner.

6. Unngå overdreven soling. Det er spesielt viktig å beskytte barn og ungdom. De som lett blir solbrent, bør bruke beskyttelse hele livet.

Hudkreft er i hovedsak, men ikke utelukkende, en sykdom som rammer mennesker med hvit hud. Hudkreft er mest utbredt der lyshudede mennesker lever med økt eksponering mot ultrafiolett stråling (UV-stråling), som i Australia. Figur 6 viser den tydelige stigningen i forhold til breddegrad i aldersrelatert forekomst av melanom (føflekkreft). Melanom er den form for hudkreft der det er størst sannsynlighet for spredning og død. De viktigste miljøårsaker til hudkreft er eksponering mot sollyss, og UV-stråling anses å være den del av spekteret i sollyset som er involvert.



Figur 6. Aldersrelatert insidens av melanom i forskjellige land.

Den type eksponering mot sollyss som gir hudkreft, synes imidlertid å være ulik for de tre hovedtypene. Plateepitelkreft viser klare sammenheng med den totale soleksponering man utsettes for. Denne form for hudkreft er derfor vanligst hos dem som arbeider utendørs. De som har fått transplantert organer, har særlig høy risiko for å få slike svulster som følge av kombinasjonen av ukontrollert

vekst av humant papillomavirus i huden pga. immunundertrykking og eksponering mot sollys. Basalcellekarsinom er den vanligste form for hudkreft, men den er den minst alvorlige fordi den kun er en lokal sykdom. Denne form for hudkreft ser ut til å ha sammenheng med uregelmessig solesponering.

Risikoen for hudmelanom (føflekkreft) synes også å ha sammenheng med uregelmessig eksponering, f.eks. i forbindelse med soling og utendørsidrett. Uregelmessig solesponering har sammenheng med solbrenthet, som igjen blir beskrevet som en risikofaktor for melanom.

I Europa ble hyppigheten av melanom fordoblet fra 1960-årene til 1990-årene. Dette tilskrives den økningen i intens solesponering som fant sted i dette århundret. Forekomsten av plateepitelkreft og basalcellekarsinom har også økt i alle europeiske land. Selv om disse svulstene er mye mindre livstruende enn melanom, utgjør de 95 prosent av alle tilfeller av hudkreft, og behandlingen av dem gir betydelige kostnader for den enkelte og for trykkesystemene.

Rådet til innbyggerne i de europeiske land må derfor være å redusere den del av livet de tilbringer i solen, og særlig å unngå ekstrem solesponering og solforbrenning. Men alle europeere er ikke like utsatt for hudkreft. De med lysest hud er mest utsatt, og spesielt har de med fregner og rødt hår tendens til å bli solbrent.

Den sterkeste fenotypiske risiko (risiko ut fra synlige egenskaper) for melanom er imidlertid et høyt antall føflekker eller melanocyt-føflekker. Tvillingstudier har gitt sterkt belegg for at arv er den mest bestemmende faktor for antall føflekker, med solesponering som tilleggsfaktor. Disse føflekkene kan ha normalt utseende, men de ledsages vanligvis av såkalte atypiske føflekker: føflekker med en diameter på mer enn 5 mm, varierende farge og uregelmessig form. Denne fenotypen er beskrevet som atypisk føflekkesyndrom og finnes hos rundt 2 prosent av befolkningen i Nord-Europa. Den er sett i sammenheng med ca ti ganger økt risiko for melanom. Råd om solbeskyttelse er derfor spesielt viktig for denne delen av befolkningen. Noen pasienter rapporterer om flere tilfeller i familien, og generelt er familiebakgrunn (tre eller flere tilfeller i familien) den faktor som sier mest om risikoen. Disse familiene bør unngå solen og henvises til hudlege for rådgivning.

Den beste beskyttelsen mot sommersolen er å holde seg borte fra den, men følgende råd gis for at man skal kunne hygge seg utendørs med mindre risiko:

Det er effektivt å holde seg vekk fra solen mellom klokken 11 og 15 fordi UV-strålingen er sterkest på denne tiden. Derfor er det særlig for barn viktig å legge utendørsaktiviteter til andre tidspunkter og bevisst bruke skygge og beskyttelse. Klær er den nest viktigste form for beskyttelse. Tettvevd bomullstøy gir god beskyttelse. Konfeksjonsindustrien tilbyr stadig mer UV-beskyttende klær som gir en høy grad av beskyttelse, og som er av stor verdi der det er vanskelig å unngå solen.

Solkremer er nyttig for beskyttelse mot solbrenthet på steder som ansiktet og ørene. Solkremer kan beskytte mot plateepitelkreft, men det er så langt utilstrekkelig belegg for at de har forebyggende virkning mot basalcellekarsinom og melanom. Selv om man bruker solkrem, er det særdeles viktig å unngå lengre perioder i solen, ettersom dette kan gi økt risiko for melanom. Det er også belegg for at bruk av solkrem med høyere solfaktor fører til at man tilbringer lengre tid i solen. Man bør være meget nøye med valget av solfaktor. Det frarådes også å bruke solsenger, da denne eksponeringen ligner den type solesponering som oftest ses i sammenheng med melanom.

7. Det bør innføres strenge reguleringer for å hindre eksponering mot kjente kreftfremkallende stoffer. Følg alle helse- og sikkerhetsinstruksjoner på mulige kreftfremkallende stoffer. Følg rådene til strålevernmyndighetene.

Etter at et betydelig antall naturlige og kunstige kreftfremkallende stoffer er blitt kjent, er det satt i verk beskyttelsestiltak som har gitt betydelig reduksjon av krefthyppighet. Budskapet i denne delen av retningslinjene "Kodeks mot kreft" er en oppfordring til ansvarsbevissthet på særlig tre områder:

(i) Det gjelder dem som skal utarbeide oppdaterte og klare retningslinjer, fortrinnsvis dem som ivaretar EUs regelverk, og som bør innarbeide i EU-retten vurderinger som forskere er enige om og kontrollere at de blir fulgt.

(ii) Budskapet gjelder dem som skal følge disse retningslinjene og overholde dem for å beskytte andres helse, f.eks. ledere, hygienikere og bedriftsleger.

(iii) Budskapet gjelder også enkeltmennesker som for å beskytte egen og andres helse bør unngå kreftfremkallende forurensning og følge de retningslinjer som gis. Retningslinjene skal hindre eller redusere eksponering mot slike stoffer i en rekke sammenhenger. Det kan f.eks. være trafikkrestriksjoner i byer, røykeforbud, bruk av personlig verneutstyr og respekt for arbeidsmiljøregler. Forskrifter er særlig viktig i arbeidsmiljøet, der kreftfremkallende stoffer kan finnes i høyere konsentrasjoner enn i miljøet ellers. Kontroll med utbredelsen og eksponeringsnivået av kreftfremkallende stoffer i arbeidsmiljøet og ellers gjennom generelle forebyggende tiltak har historisk sett spilt en viktigere rolle i kreftforebyggingen enn individuelle beskyttelsestiltak.

De kreftformer som hyppigst er sett i sammenheng med eksponering i arbeidslivet, er kreft i lunge og urinblæren, mesoteliom (brysthinnen), kreft i strupehodet, leukemi, leverangiosarkom (leverkreft), kreft i nesen og nesehulen og hudkreft (ikke-melanom). En rekke andre svulstformer er også sett i sammenheng med eksponering i arbeidslivet, men belegget er mindre sterkt. Det gjelder kreft i munnhulen, nesesevelgrommet, spiserøret, magen, tykktarmen og endetarmen, bukspyttkjertelen, bryst, testiklene, nyrene, prostata, hjernen, benvev, bløtvevsarkom, lymfomer og multippel myelom. De fleste kjente eller mistenkte kreftfremkallende stoffer i arbeidslivet er vurdert av IARC (Lyon). I alt er 29 kjemiske eller fysiske stoffer, grupper av stoffer eller blandinger som først og fremst finnes i arbeidslivet, klassifisert som kreftfremkallende hos mennesker (gruppe 1 av IARC-klassifikasjonen). I samme gruppe 1 har IARC klassifisert 13 industriprosesser eller yrker, som gummi-industri, malere osv. Produksjon eller bruk av de kjemiske stoffene i gruppe 1 er forbudt i EU-landene og er nå bare av historisk interesse (f.eks. sennepsgass, 2-naftylamin), mens noen høyrisikoindustrier er opphørt (f.eks. utvinning av vismut som var forbundet med ioniserende stråling). Fremdeles er eksponering mot andre kreftfremkallende stoffer, f.eks. metaller og dioksiner, et utbredt fenomen.

Trettifem stoffer eller industrielle prosesser er klassifisert som sannsynligvis kreftfremkallende hos mennesker (IARCs gruppe 2A). Mange av stoffene i denne gruppen er fremdeles mye i bruk, f.eks. 1,3-butadien og formaldehyd. Mer enn 200 stoffer, grupper av stoffer eller eksponeringsomstendigheter er klassifisert som mulig kreftfremkallende hos mennesker (gruppe 2B), i det store og hele på grunnlag av data fra dyrestudier. Det er anslått at i begynnelsen av 1990-årene var ca 32 millioner arbeidere (23 prosent av det samlede antall) innen EU, eksponert mot kreftfremkallende stoffer på nivåer over bakgrunnsnivået. Eksponering mot disse stoffene er fremdeles utbredt, men stort sett på lave nivåer. De mer vanlige for-

mer for eksponering i arbeidslivet er stråling fra solen, passiv røyking, krystallinsk kvarts, dieseleksos, radon, sagmugg, benzen, asbest, formaldehyd, polysykliske aromatiske hydrokarboner, krom VI, kadmium- og nikkelforbindelser.

I de siste tiårene har en rekke arbeidsmiljøtiltak ført til forebygging av mange kreftformer. Dette er godt dokumentert, f.eks. for arbeidslivsrelatert blærekreft etter at det ble forbudt å bruke beta-naftylamin i gummiindustrien og i kjemisk industri. Utsettelse av forebyggende tiltak og den lange latenstiden for mange neoplasmer vil imidlertid under visse omstendigheter føre til en stadig økning i kreft forårsaket av arbeidsforhold i årene som kommer. I mange europeiske land forventes i 10 til 20 år et økende antall tilfeller av mesoteliom (brysthinnekreft) som skyldes asbestpåvirkning før i tiden, selv om asbest har vært forbudt i noen av EU-landene siden begynnelsen av 1990-årene. Det er vanskelig å gi pålitelige anslag for hvilken andel av alle krefttilfeller som er forårsaket av kreftfremkallende stoffer i arbeidsmiljøet, og som derfor helt eller delvis kan unngås med kontroll av eksponering. Det anslås at 5 prosent av alle krefttilfeller kan tilskrives arbeidsmiljøet. Denne andelen avhenger av variasjonene i eksponering mellom geografiske områder, mellom menn og kvinner og etter sosioøkonomisk status og over tid. Utbredelse av andre dominerende kreftfremkallende faktorer, spesielt tobakksrøyk vil også være avgjørende. Videre påvirkes virkningen av spesifikke kreftfremkallende stoffer i arbeidslivet som polysykliske aromatiske hydrokarboner av genetiske faktorer, f.eks. genetisk polymorfisme (mangeformighet) i genene NAT2 og GSTM1. Fordelingen av disse polymorfismene i befolkningene innen EU-området er ganske lik, og genetiske faktorer avgjør trolig ikke forskjellene i andelen arbeidsmiljørelaterte krefttilfeller mellom EU-landene.

Med miljømessig eksponering menes vanligvis eksponering som befolkningen generelt er utsatt for, og som den enkelte ikke kan beskytte seg mot. Dette gjelder blant annet luftforurensning, forurenset drikkevann, passiv røyking, radon i bygninger og stråling fra solen. Dessuten matforurensning som rester av insektmidler, dioksiner og østrogener i miljøet og utslipp fra kjemisk industri. Eksponering kan være vidt utbredt, som f.eks. ved luftforurensning, eller mer begrenset, f.eks. til dem som bor nær en forurensende industribedrift. Disse typer eksponeringer er sett i sammenheng med en rekke svulster i lungene, urinblæren og huden, samt leukemi. Virkningene av mange typer miljøeksponering mot kreftfremkallende stoffer, f.eks. arsenikk i drikkevannet, er ikke kvantifisert, selv om eksponering mot arsenikk sannsynligvis bare påvirker begrensede befolkningsgrupper. Luftforurensning som svevestøv er i mange studier sett i sammenheng med en liten økning i risiko for lungekreft, selv med det nåværende lave nivå i byområder. Det er ufullstendig belegg for virkningen av andre typer eksponering, f.eks. biprodukter av desinfeksjonsmidler i drikkevann. Likevel kan stoffer i miljøet som bare i beskjeden grad øker risikoen for visse kreftformer, men som svært mange mennesker er eksponert mot i lang tid, blant annet i forbindelse med passiv røyking og luftforurensning, hvert år kan forårsake mange tusen krefttilfeller innen EU.

Det er essensielt at for ethvert stoff som kan utgjøre en risiko, må man bestemme risikoens art, grad og hvor lenge den består slik at man kan finne ut hvilke tiltak som trengs for å hindre eller redusere eksponeringen. For slike tiltak er riktige fremgangsmåter og metoder svært viktig. Retningslinjer kan ha form av kvantitative eksponeringsgrenser fastsatt på empirisk grunnlag eller gjennom formelle prosedyrer, men fremdeles er det mye som kunne ønskes bedre. Fastsettelsen av en eksponeringsgrense – både i miljøet generelt og i et arbeidsmiljø – består av to elementer: et kvantitativt estimat av risikoen ved et gitt eksponeringsnivå, og hvilket risikonivå som anses som samfunnmessig "akseptabelt". Det må her tas hensyn til

hva som er teknisk mulig, og de menneskelige og økonomiske kostnadene ved ulike grader av kontroll.

Ioniserende og ikke-ioniserende stråling

Høye doser av ioniserende stråling fremkaller kreft hos mennesker. Det er bare noen få krefttyper som ikke er sett i forbindelse med ioniserende stråling. Dette har vært kjent i flere tiår, og det finnes utmerkede oversikter over den vitenskapelige litteraturen. IARC har nylig klassifisert røntgenstråler, gammastråler og neutroner som kreftfremkallende hos mennesker (gruppe 1). Dette er uavhengig av de ulike mønstre for energiavsetning og penetreringsevne til forskjellige typer ioniserende stråling. Høye energinivåer kan føre til skade på celler og DNA fulgt av celledød, mens lavere doser kan føre til mutasjoner (endring i arvelige trekk) som øker kreftrisikoen. Den internasjonale kommisjon for radiologisk beskyttelse (International Commission on Radiological Protection, ICRP) utsteder anbefalinger for radiologisk beskyttelse på grunnlag av den foreliggende vitenskapelige litteratur.

Høydosestråling brukes i medisinen som behandlingsform mot kreft. Denne type eksponering ligger utenfor det området *Europeisk kodeks mot kreft* dekker. Men mye av det belegg vi har på virkningen av ioniserende stråling på mennesker, skriver seg fra studier av slik bruk og av de overlevende etter atombombene over Hiroshima og Nagasaki. Hovedkilden til den stråling som rammer mennesker, er den naturlige bakgrunnsstrålingen, både fra vår egen klode og kosmisk stråling, dvs. stråling fra universet (tabell 9). Menneskeskapte strålingskilder omfattes oftest med mest bekymring, men gir svært liten eksponering (tabell 9). Dette gjelder f.eks. kjernefysiske prøvesprengninger, ulykker i atomkraftverk som f.eks. Tsjernobyl og atomkraftverk generelt.

Tabell 9. Kilder til ioniserende stråling mot mennesker

Kilde	Gjennomsnittlig effektiv årsdose på verdensbasis ^a , millisievert (mSv)
Naturlig bakgrunnsstråling	2,4
Diagnostiske medisinske undersøkelser	0,3
Kjernefysiske prøvesprengninger i atmosfæren	0,005
Tsjernobyl-ulykken	0,002
Atomkraftverk	0,001

^aGjennomsnittlige strålingsdoser fra naturlige og menneskeskapte kilder i 2000. Kilde: UNSCEAR, 49. møte, Wien, 2.–11. mai 2000, www.unscear.org/press_releases.htm (pr. 23. mars 2003)

FNs vitenskapelig komité for virkningen av kjernefysisk stråling (UNSCEAR) anslår at risikoen i normalbefolkningen for å dø av kreft etter en akutt dose på 1000 mSv er ca 9 prosent for menn og 13 prosent for kvinner. Anslagene kan redusere med 50 prosent ved kronisk eksponering. På verdensbasis er den gjennomsnittlige årlige effektive dose 2,4 mSv. Det britiske National Radiological Protection Board (NRPB) har anslått at livstidseksponeringen i befolkningen mot alle kilder til ioniserende stråling var ansvarlig for 1 prosent av alle kreftdødsfall i Storbritannia (http://www.nrpb.org/radiation_topics/risks/cancer_risk.htm, 22. november 2002). Kun 1 prosent av denne risikoen kan henføres til de små dosene fra menneskeskapt stråling.

Oversikten her i *Europeisk kodeks mot kreft* konsentreres om de mulige virkningene av den naturlige bakgrunnsstrålingen fra vår egen klode (i form av radongass) og kosmisk bakgrunnsstråling, da det er mulig å kontrollere eksponeringen mot begge typer. Videre anslår vi kreftrisikoen knyttet til Tsjernobyl-ulykken og risikoen for ansatte ved atomanlegg og dem som bor nær anleggene.

Diagnostisk stråling er av interesse for grupper som gjennomgår undersøkelser, f.eks. i forbindelse med screening av friske mennesker med mammografi, ved CT-undersøkelse for å avdekke lungekreft, eller når det foreligger mistanke om sykdom i skjoldbruskkjertelen. Screening med lavdose-CT (Computer Tomografi) for lungekreft rapporteres å gi en effektiv dose på mellom 0,2 og 1 mSv. Bruker man en risikofaktor på 5 prosent pr. 1 Sv (ICRP 60), ville dette innebære én til fem kreftdødsfall forårsaket av stråling pr. 100 000 undersøkelser. Mammografiscreening for brystkreft gir vanligvis en absorbert gjennomsnittlig kjerteldose på 3 mGy. I Sverige er det anslått at med en reduksjon i brystkreftdødelighet på 25 prosent blant kvinner mellom 50 og 69 år kunne 560 dødsfall unngås. Det er anslått at strålingen ville forårsake mellom ett og fem brystkreftdødsfall pr. 100 000 undersøkelser. Selv om den samlede strålingsdose befolkningen får fra diagnostiske undersøkelser er liten i forhold til den naturlige bakgrunnsstrålingen, bør det gjennomføres nytteanalyser for å unngå unødig eksponering.

Ikke-ioniserende stråling fra slike kilder som kraftlinjer, elektrisk utstyr, mobiltelefoner og stråling fra solen skaper bekymring i befolkningen om mulig kreftfremkallende virkning. Den internasjonale kommisjon for beskyttelse mot ikke-ioniserende stråling (ICNIRP) og det britiske NRPB har nylig publisert gjennomganger av helserisikoen ved slik stråling. Belegget når det gjelder kraftlinjer og mobiltelefoner gjennomgås i denne seksjonen, mens stråling fra solen behandles for seg.

Radon og kreft. Radon-222 er en naturlig forekommende kjemisk edelgass som oppstår i nedbrytningskjeden av uran i jordskorpen. Innånding av luft som inneholder radon og radondøtre, fører til at cellene i overflaten av bronkiene (pusterøret) og andre steder eksponeres mot ioniserende stråling, hovedsakelig fra alfapartikler. Studier har gitt indikasjoner på at radon på verdensbasis gir en gjennomsnittlig årlig effektiv dose på 1,15 mSv, det vil si nesten halvparten av den samlede årlige effektive dose fra alle naturlige strålingskilder. Det er meget store variasjoner i radoneksponering, og en rekke befolkningsgrupper er eksponert mot nivåer som ligger mer enn ti ganger høyere enn gjennomsnittet. Hoveddelen av radoneksponeringen skjer innendørs, særlig i hjemmene. Hovedkilden er vanligvis grunnforholdene under husene, men under visse omstendigheter skriver en betydelig eksponering seg fra byggematerialer eller fra radon oppløst i vann.

Fra studier av gruvearbeidere som var utsatt for radon i luften, finnes det overbevisende belegg for at radon er en årsak til lungekreft. Ekstrapolering (beregninger ut fra kjente verdier eller observasjoner) fra gruvearbeiderstudiene til de sannsynlige virkninger av miljøpåvirkning fra radon, gir holdepunkter for å anta at radon er den nest viktigste årsak til lungekreft i befolkningen, etter sigarett-røyking. Dessuten at de fleste lungekrefttilfeller som skyldes radon, forekommer hos nåværende eller tidligere røykere. Direkte studier av lungekreftisiko ved radoneksponering i boligmiljøet støtter opp under konklusjonene. Studiene blant gruvearbeidere og også noen direkte studier gir holdepunkter for at høye konsentrasjoner av radon i luften ikke gir noen betydelig risiko for død av andre kreftformer enn lungekreft.

Ved nybygg er det vanligvis mulig med minimale kostnader å sørge for at konsentrasjonen av radon inne i huset blir svært lav. I den eksisterende bygningsmassen er det også vanligvis mulig med en viss kostnad å redusere radonkonsentrasjonen. Risiko-reduksjonen ved slike tiltak er størst for røykere.

Kosmisk stråling og kreft. I den senere tid er det utført en rekke epidemiologiske studier av kreftdødelighet og krefthyppighet i flybesetninger. Det er utført mange eksposisjonsstudier for å beregne

og måle dosen av kosmisk stråling i det høydenivået som brukes av passasjerfly. Konklusjonen er at den vanlige, årlige strålingsdosen ligger mellom 3 og 6 mSv for en flyger. Verdier opp til 9 mSv er anslått for en flyger som flyr ca 600 timer pr. år i en høyde på 10 000 meter eller mer over polarstrøk. Nærmere beregninger av enkeltflygeres historikk har vist at for alle flygere var den samlede eksponeringen gjennom hele arbeidslivet under 100 mSv. Resultatene av dødelighetsstudiene og krefthyppighetsstudiene er fremdeles ufullstendige, men for de fleste flygerårskull var kreftforekomsten ikke høyere enn for befolkningen som helhet, verken med hensyn til dødelighet eller hyppighet.

For spesielle former for organkreft ble det observerte høyere eller lavere dødelighet og hyppighet uten noe klart mønster. Risikoen for leukemi var ikke økt, med unntak av funn i en studie av danske flygere som kun var basert på 14 tilfeller. Et mer gjennomgående funn er økt risiko for brystkreft, som også er en kreftform som er sett i sammenheng med stråling. Det er mulig at betydningen av andre risikofaktorer enn stråling, f.eks. sen førstegangsfødsel og få fødsler, ikke er tillagt tilstrekkelig vekt ved vurderingen av disse funnene. Et annet gjennomgående funn er økning i hudkreft og føflekkreft, men det kreves videre studier før man vet om dette er knyttet til fritidsaktiviteter eller yrkesmessige faktorer eller en kombinasjon av begge.

Langt den største delen av belegget peker ikke mot betydelige helserisiko når det gjelder kreft, og de eksisterende forskrifter for flybesetninger betraktet som strålingsarbeidere gir tilstrekkelig kontroll av eksponeringen. Svært få flypassasjerer kommer noen gang til å akkumulere stålingsdoser fra kosmisk stråling i samme størrelsesorden som flybesetninger, og det er ikke nødvendig med spesielle forholdsregler.

Radioaktiv jod og kreft i skjoldbruskkjertelen. Ioniserende stråling er den eneste helt klart fastslåtte årsak til kreft i skjoldbruskkjertelen hos mennesker, men bare en liten andel av disse krefttilfellene kan tilbakeføres til stråling. Skjoldbruskkjertelen er formodentlig sterkt påvirkelig av ioniserende stråling fordi den ligger nær kroppsoverflaten. Den tilføres også mye oksygen og har en rask utskifting av celler. En samlet analyse av syv studier viste at kreft i skjoldbruskkjertelen ble fremkalt selv av lave doser kort, ekstern gammastråling i barndommen, men ble sjelden utviklet etter eksponering i voksen alder. Data fra de overlevende i Hiroshima og Nagasaki understreker den sterke innvirkningen alder har ved eksponering. Det ble ikke observert noen risiko for kreft i skjoldbruskkjertelen hos dem som var eldre enn 20 år. I løpet av de første 14 årene etter Tsjernobyl-ulykken ble det diagnostisert ca 1800 tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen blant barn under 15 år i de tre mest forurensede landene. Bare tre eller fire tilfeller ble registrert hvert år i samme område før ulykken. Det er ikke fastslått noen økning i denne kreftformen hos voksne som følge av Tsjernobyl-ulykken.

Hovedbekymringen når det gjelder medisinsk bruk av ioniserende stråling har vært muligheten av at undersøkelser av skjoldbruskkjertelen eller behandling med radiojod, kan gi kreft i dette organet. Årlig antall undersøkelser med bruk av radiojod er for tiden 5 pr. 1000 innbyggere i den vestlige verden. Pasienter som behandles med ¹³¹I for hypertyreoidisme er nesten alle voksne, og det ses ingen økning i risiko for kreft i skjoldbruskkjertelen hos disse pasientene. Det er også sannsynlig at de doser som skjoldbruskkjertelen mottar, mellom 100 og 300 Gy, fører til celledød i stedet for kreftfremkallende omdannelser.

Arbeidere i atomkraftverk. Det er utført mange studier av kreft blant arbeidere i atomkraftverk. Størstedelen av eksponeringen disse arbeiderne var utsatt for, var på nivå med internasjonale standarder.

I motsetning til dette fikk mange arbeidere ved Mayak-anlegget i Russland høye doser over en lengre periode, og det er observert en forhøyet, men dårlig kvantifisert risiko for mange kreftformer i denne gruppen. Noen av studiene blant arbeiderne har vært begrenset av relativt små grupper og/eller korte oppfølgingsperioder. Blant de store studiene er en kombinert analyse av ca 95 000 arbeidere i Canada, USA og Storbritannia og kohorter på mer enn 100 000 atomkraftarbeidere i Japan (men med kort oppfølgingstid) og Storbritannia. De fleste analysene har kun sett på dødelighet. Det er en del variasjon i funnene, noe som kan skyldes lav statistisk presisjon. Men dødeligheten har ofte vært lavere enn i normalbefolkningen, og dette henger trolig sammen med faktorer som hvem som ble ansatt og hvem som fortsatte i dette arbeidet. De større studiene har tendert til å indikere en økende trend til leukemirisiko med økende dose, mens det generelt har vært mindre belegg for en doserelatert økning i solide svulster. Sikkerhetsgrensene for disse trendanslagene har imidlertid vært nokså vide og omfatter risiko ekstrapolert fra de japanske overlevende etter atombombene, og et spekter av både høye og lave verdier. En ingangværende internasjonal samarbeidsstudie av kreftrisiko hos arbeidere i atomindustrien vil gi mer presis informasjon.

Funnene fra disse studiene gir så langt ikke behov for å modifisere de nåværende tiltakene for strålebeskyttelse for arbeidere.

Grupper som bor nær atomanlegg. I de senere år er det utført en del studier av krefthyppighet i nærheten av atomanlegg, særlig i Vest-Europa og Nord-Amerika. De som bodde i nærheten av disse anleggene var utsatt for generelt ørsmå doser i forhold til de som bodde nær Techa-elven i Russland da Mayak-anlegget hadde store utslipp. Det er belegg for forhøyet kreftrisiko i denne siste gruppen, selv om kvantifiseringen er vanskelig.

Det synes ikke å ha vært en generell økning i kreftrisiko hos voksne rundt atomanlegg. Noen av studiene, men ikke alle, har gitt indikasjoner på større hyppighet av kreft hos barn, særlig barneleukemi. Belegget for slik økning har tendert til å være sterkest i nærheten av gjenvinningsanlegg for atomavfall, spesielt ved Sellafield og Dounreay i Storbritannia og i mindre grad ved La Hague i Frankrike. Tolkningen av disse studiene har delvis vært begrenset av et lite antall tilfeller og av det økologiske (korrelasjons-) studieopplegget som i mange tilfeller har vært brukt. Anslag for strålingsdoser for dem som bor rundt disse anleggene, gir ikke grunnlag for at den høyere risikoen for barneleukemi kan forklares av de radioaktive utslippene. Pasientkontrollstudier viser generelt ikke klare forbindelser med vaner som kunne gi opphav til høyere miljøeksponering. En studie rundt Sellafield ga indikasjoner på en forbindelse mellom leukemi hos barn og det forhold at fedrene var eksponert mot stråling på arbeidsplassen før barnet ble unnfanget. Dette funnet er ikke gjentatt i større studier andre steder, og det kan være en tilfeldighet. Ikke-strålingsfaktorer som for eksempel blanding av populasjon har vært nevnt som mulige forklaringer på den forhøyede risikoen, men det er uklart om disse faktorene kan forklare alle resultatene.

For tiden er det ikke grunnlag for spesifikke tiltak i tillegg til de nåværende retningslinjer for strålingseksponering for befolkningen generelt. Men det er ønskelig med fortsatt overvåking av radioaktivitet og krefthyppighet i miljøet rundt atomanlegg.

Kraftlinjer og kreft. Kraftlinjer avgir svært lavfrekvente elektromagnetiske felt i området 50–60 Hz. Elektriske felt når ikke inn til mennesker innendørs, men magnetiske felt går gjennom de fleste materialer og gir en tilleggseksponering som er høyere enn det typiske bakgrunnsfeltet (ca 0,1 μ T) opp til en avstand på ca 50 meter fra kraftlinjen, avhengig av spenning og linjetype. I over 20 år har man i epidemiologiske studier gransket helsevirkninger på mennesker

knyttet til denne ikke-ioniserende strålingstypen.

Den første rapporten om en sammenheng mellom kreft hos barn og eksponering mot kraftlinjer kom i 1979. Siden er det publisert minst 24 studier om samme emne. I den senere tid er det foretatt to metaanalyser (analyser av data fra flere undersøkelser) som begge gir holdepunkter for en signifikant 1,7–2,0 ganger økning i barneleukemi i de ekstremt sjeldne eksisterende feltene over 0,3 eller 0,4 μ T. Denne økningen kan henføres til pasientutvalg og såkalt publikasjonsbias (som oppstår fordi såkalte negative studier, der ingen signifikant forskjell er vist, sjeldnere blir publisert enn studier som viser effekt). Det finnes ingen kjent, sannsynlig biologisk mekanisme.

På grunnlag av studier med et stort antall krefttilfeller synes det ikke å være noen forhøyet risiko blant voksne som bor nær kraftlinjer, men noen studier i arbeidsmiljøer gir holdepunkter for en mulig sammenheng mellom noen kreftformer og eksponering mot ekstremt lavfrekvente magnetfelt.

IARC klassifiserte ekstremt lavfrekvente magnetfelt som mulig kreftfremkallende hos mennesker (gruppe 2B) i sin evaluering [14], mens ekstremt lavfrekvente elektriske felt ble ansett som ikke-klassifiserbare (gruppe 3). Denne evalueringen tar kun i betraktning sannsynligheten for en sammenheng, ikke størrelsen av den mulige risiko for enkeltmennesker og befolkninger. Resultatene fra epidemiologiske studier gir holdepunkter for at merkbare virkninger av magnetfelt, hvis de finnes, er konsentrert til relativt høye og uvanlige eksponeringsgrader.

Mobiltelefoner og kreft. Det gis mye oppmerksomhet til mulige helseskader ved bruk av mobiltelefoner. Det er skapt en utbredt bekymring for den voldsomme økningen i antall mobilabonnenter på bakgrunn av rapporter om overhyppighet av hjernesvulster blant mobilbrukere, historier i pressen og rapporter med hypoteser om at varme- og magnetfeltpåvirkning av vev kan stimulere svulstvekst. Strålingen fra mobiltelefoner er karakterisert som ikke-ioniserende, på linje med radar, mikrobølgeovner og elektriske ledninger. Radiosignalfrekvensen som slippes ut av telefonene, varierer mellom 450 og 2200 MHz, samme område av det elektromagnetiske spekteret som mikrobølgeovner avgir.

En omfattende gjennomgang av den epidemiologiske litteraturen ble nylig utført av Boice og McLaughlin [15] og publisert av Statens strålskyddsinstytut i Sverige. Etter å ha vurdert ni større studier (to kohortstudier av kreft, tre sykehusbaserte pasientkontrollstudier og en pasientkontrollstudie basert på hyppighet i befolkningen) konkluderte de med at det ikke finnes noen signifikant sammenheng mellom hjernesvulster og bruk av mobiltelefoner. Konklusjonen er uavhengig av lengden av bruk av mobiltelefon, om telefonen er digital eller analog, og også uavhengig av svulstsammensetning eller hvilken side av hodet som ble eksponert (lateralitet). Oppfølgingstiden var imidlertid kort, og selv om det ikke er sannsynlig at den relative risikoen vil overstige 1,3, er det viktig å overvåke denne eksponeringen for å utelukke muligheten av langtidseffekter. På den annen side finnes det ingen biologisk mekanisme som kan gi støtte til et årsaksforhold, og det finnes ikke noe belegg for virkninger på forsøksdyr.

Det finnes folkehelseiltak som kan hindre utvikling av kreft eller øke sannsynligheten for helbredelse.

En viktig faktor for å redusere dødeligheten av kreft er at den oppdages tidlig, enten det skyldes den enkeltes påpasselighet eller organiserte folkehelseiltak. Alle kan lett merke seg synlige foran-

dringer på kroppen eller symptomer som kan stå i forbindelse med kreft, og det er viktig at de gjør dette. Det er ingen tvil om at jo tidligere i denne prosessen kreft diagnostiseres og behandles, desto bedre er leveutsiktene for pasientene. Mulige symptomer på kreft skal ikke ignoreres. Den enkelte bør se dem som en klar advarsel og søke lege. De tegn og symptomer som er beskrevet i tabell 10, er ikke spesifikke bare for kreft. Den som har ett av symptomene, bør søke lege.

Tabell 10. Tidlige tegn på mulig kreft

Søk lege hvis du legger merke til:
En kul
Et sår som ikke gror (også i munnen)
En føflekk som endrer form, størrelse eller farge
En hudforandring som kommer til syne og fortsetter å vokse
Unormal blødning
Søk lege hvis du har et problem som ikke går over, f.eks.:
Hoste som ikke går over
Heshet som ikke går over
Endring i forbindelse med avføring eller vannlating
Vekttap som ikke har noen rimelig forklaring

Det er nedlagt mye arbeid i masseundersøkelser og utvikling av metoder for å oppdage kreft i tidligere stadier for å oppnå en bedre prognose. Det er mulig å gi anbefalinger ut fra det belegg vi nå har.

8. Kvinner over 25 år bør delta i masseundersøkelser for livmorhalskreft i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.

I mange utviklingsland er livmorhalskreft en av de vanligste kreftformer, og den utgjør omtrent 25 prosent av all kreft hos kvinner. I industrilandene er sykdommen mindre utbredt. I Øst- og Sentral-Europa er den årlige aldersjusterte forekomst (med World Standard Population som indeks) for invaderende sykdom 15–25 pr. 100 000 kvinner. I de nordiske land var årlig insidens 15–30 pr. 100 000 kvinner før store screeningprogrammer ble satt i gang.

Effektiviteten av screening for livmorhalskreft er aldri vist i en randomisert undersøkelse, men det foreligger tilstrekkelig ikke-eksperimentelt belegg som viser at screening med celleprøve hvert tredje til femte år er effektivt. Dette er basert på pasientkontrollstudier og kohortstudier, på utvikling over tid og geografiske forskjeller sett i forhold til screening. Den største av slike studier, et samarbeidsprosjekt koordinert av IARC, viste at å utrydde sykdommen er et urealistisk mål, at maksimal beskyttelse ved negativt resultat av celleprøven er omtrent 90 prosent, og at beskyttelsen holder seg på omtrent samme nivå i flere år etter prøven. Denne konklusjonen stemmer overens med resultatene fra studier av sykdomsutviklingen, som viser at det tar flere år før de fleste tidlige lesjoner utvikler seg til manifest, invasiv (tydelig invaderende) kreft.

Virkning er noe mindre på befolkningsnivå. I noen av de nordiske land var reduksjonen omtrent 80 prosent hos kvinner i de aldersgrupper som i størst grad var gjenstand for screening. Etter flere år med organisert screening var på midten av åttitallet 5–15 pr. 100 000 kvinneår.

Screening for livmorhalskreft bør tilbys alle kvinner over 25 år. Det er begrenset belegg når det gjelder fordelene av å drive screening blant kvinner over seksti, men effekten er sannsynligvis lav siden forekomsten av høygradige lesjoner avtar etter midtlivsperio-

den. Screening i denne eldre aldersgruppen medfører mulige skader ved falske positive resultater etterfulgt av unødige inngrep. Det er antakelig riktig å avslutte screening hos eldre kvinner som har avgitt tre eller flere tidligere (nylige) celleprøver. Det oppdages også få sykdomstilstander hos dem som har fått livmoren fjernet (noe livmorhalsvev blir tilbake), og her er det lite som tyder på at screening gir bedre helsemessig resultat.

Et organisert screeningprogram har flere viktige elementer. Det er viktig hvordan man definerer den befolkningsgruppen som skal delta i screeningen. Innkallinger/invitasjoner til den enkelte er det viktigste middel for å oppnå høy oppslutning, spesielt når de kombineres med effektiv informasjon gjennom massemedia. Det har også vist seg at flere deltar på masseundersøkelser dersom den er gratis for den enkelte. Det er helt nødvendig å kvalitetssikre alle ledd i prosessen og å overvåke og stadig vurdere andel krefttilfeller som oppdages, og falske positive og falske negative prøveresultater. Bortimot maksimal effektivitet oppnås med et organisert program med høy dekningsgrad der screening startes i 25-årsalderen og gjentas med mellomrom på tre til fem år frem til sekstiårsalderen. Utvidelser i forhold til dette bør kun vurderes hvis man har oppnådd maksimal dekning, hvis det finnes ressurser til det, og hvis man har evaluert marginal kostnadseffektivitet. *Europeiske retningslinjer for kvalitetssikring av screening for livmorhalskreft*, er utviklet og er mye brukt i Europa.

Infeksjon av visse typer av humant papillomavirus (HPV) er viktigste risikofaktor for livmorhalskreft. Viruset er vanligvis seksuelt overført. Med bruk av moderne oppdagelsesmetoder for dette viruset finner man virusets DNA (arvestoff) i mer enn 90 prosent av plateepitellivmorhalskreft og 75–85 prosent av høygradige intraepitel-neoplasier i livmorhalsen (CIN). Hvis det viser seg at HVP-infeksjon fører til livmorhalskreft, kan oppdagelse av HPV være en interessant screeningmetode. En studie av 2009 britiske kvinner som gjennomgikk rutinemessig screening, viste at 44 prosent av de oppdagede CIN-lesjonene av grad 2 og 3 hadde negativ cytologi og kun ble oppdaget ved å teste for HPV (for typene 16, 18, 31 og 33). Ytterligere 22 prosent testet positivt for HPV, men hadde bare grensetilfeller av eller svake cytologiske endringer. Imidlertid ble 25 prosent av CIN-lesjonene av grad 2 og 3 ikke oppdaget med fire HPV-tester.

Rutinemessig HPV-tester ved screening for livmorhalskreft er nå et viktig forskningsområde, da HPV-infeksjon er svært vanlig blant kvinner under tretti år. Det som er viktig, er de kvinner over tretti som har hatt HPV-infeksjon over en årrekke. Det gjenstår å evaluere HPV-testing for å finne hvilken rolle den kan ha i screening for livmorhalskreft. Det kan komme til å bli en viktig test for å oppdage livmorhalslesjoner i fremtiden, og forskning på dette området bør prioriteres.

9. Kvinner over femti år bør delta i mammografiundersøkelser i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.

Med mammografi kan brystkreft oppdages før den kan påvises klinisk (i en praktisk, medisinsk undersøkelse). Resultatene fra de tidlige randomiserte (tilfeldige) forsøkene med mammografiscreening viste verdien av denne teknikken og førte til innføringen av nasjonale screeningprogrammer i en rekke land mellom 1986 og 1988. Rapporter fra syv undersøkelser som omfattet over en halv million kvinner, tydet på en reduksjon i dødelighet av brystkreft på ca 25 prosent blant dem som var invitert til å delta. Reduksjonen i dødelighet blant dem som faktisk deltar, er omtrent en tredjedel.

Det er nå betydelig belegg for at mammografi er et effektivt våpen i bekjempelsen av dødelighet fra brystkreft. En oversikt over

de svenske undersøkelsene rapporterte en relativ dødsrisiko på 0,71 i gruppen som ble randomisert til å bli invitert til å delta (95% KI 0,57–0,89) for aldersgruppen 50 til 59 år ved screening. Resultatene for aldersgruppen 60 til 69 var nesten identiske. Som tilbud til alle burde et godt organisert program med god deltakelse føre til en reduksjon i dødeligheten av brystkreft på minst 20 prosent blant kvinner over 50.

Verdien av screening av kvinner under 50 er usikker. Ingen undersøkelser har hatt sterk nok statistisk utsagnskraft til at man har kunnet analysere denne gruppen for seg. Hva slags anbefalinger som bør gis om mammografisk screening av kvinner mellom 40 og 49, er et viktig spørsmål som det så langt ikke kan gis noe svar på. Over 40 prosent av tapte leveår pga. brystkreft som diagnostiseres før åttiårsalderen, kan henføres til tilfeller der symptomene melder seg mellom 35 og 49 år, i en alder da mange har viktige ansvarsoppgaver.

Svenske forskere har nylig laget en gjennomgang av fire svenske undersøkelser. Konklusjonene indikerer at effekten av mammografi, en reduksjon i brystkreftdødelighet på 21 prosent, vedvarte i gjennomsnitt 15,8 år. I tillegg til denne gjennomgangen er det nedsett to arbeidsgrupper. En arbeidsgruppe under IARC med 24 eksperter fra 11 land kom sammen i Lyon 5.–12. mars 2002. Kvaliteten på de syv undersøkelsene ble vurdert, og det ble konkludert med at mammografiscreening reduserte brystkreftdødeligheten i aldersgruppen 50 til 69 år. Blant kvinner som deltok i screeningen, ble reduksjonen anslått til 35 prosent. For aldersgruppen 40 til 49 år var belegget for reduksjon i dødelighet for begrenset til at det kunne trekkes noen konklusjon, og ikke tilstrekkelig til å gi grunnlag for en anbefaling om rutinemessig egenundersøkelse av brystene som screeningmetode.

Etter førti år med kliniske forsøk der hundrevis av forskere og helsearbeidere har bidratt og flere hundre tusen kvinner har deltatt i studier som har vart i tiår, foreligger det nå tilstrekkelig belegg for effektiviteten av mammografiscreening for brystkreft slik at metoden nå kan tas i bruk som folkehelseiltak. Både leger og kvinnene selv bør få forsikringer om at deltakelse i screeningprogrammer med strenge normer for kvalitetskontroll er til nytte, forutsatt at egnet undersøkelse og behandling er tilgjengelig. Det er utviklet *europeiske retningslinjer for kvalitetssikring innen mammografi*.

Det bør settes i verk spesielle tiltak for å oppmuntre til screening blant de mer svakstilte i samfunnet. Det er viktig at man ikke legger for stor vekt på fordelene ved screening og får frem at mammografi kun er en del av det samlede tilbud til kvinner med sykdommen. Godt etablerte programmer i Storbritannia, Sverige, Finland og Nederland har vist at erkjennelse av viktigheten av en tverrfaglig tilnærming spredte seg inn i den symptombehandlerende sektor og førte til utvikling av integrerte tverrfaglig sentre for brystbehandling. Med kirurger, radiologer og patologer som arbeider sammen med spesialsykepleiere innen brystbehandling, rådgivere og annet støt-tepersonell kan disse sentrene tilby den nødvendige behandling og støtte for kvinner med brystkreft.

10. Menn og kvinner over femti bør delta i masseundersøkelser for tykktarms- og endetarmskreft i kvalitetssikrede programmer.

Ved tykktarms- og endetarmskreft er det en veldefinert premalign lesjon (forstadium til kreft), adenomatøs polypp, og god overlevelse når sykdommen oppdages tidlig. Dette gjør sykdommen til en ideell kandidat for screening. Gjennom de siste 25 år er masseundersøkelser for å avdekke tykktarms- og endetarmskreft eller sykdommens forstadium blitt stadig bedre pga. fremskritt innen bildebe-

handling og diagnostisk teknologi. Guajakprøven for å avdekke okkult blod (usynlig blod i avføringen) kom i bruk i 1960-årene, det stive sigmoidoskopet fra 1870 ble erstattet av en bøyelig modell i midten av 1970-årene. Kolonoskopi (undersøkelse med et rør i tykktarmen) har vært tilgjengelig siden 1970.

Fire randomiserte undersøkelser har utprøvd årlige eller toårlige screeninger for usynlig blod i avføringen. For sigmoidoskopi og kolonoskopi finnes det kun data fra observasjonsstudier, det er så langt lite fra randomiserte studier. De randomiserte undersøkelsene gir belegg for bruk av prøver for usynlig blod, med en reduksjon i dødeligheten av tykktarms- og endetarmskreft på ca 16 prosent (95 % KI 9 % til 22 %) fra en metaanalyse [27% reduksjon (95 % KI 10 % til 43 %) blant dem som ble undersøkt]. Foreslått tid mellom testene er to år, selv om det er antatt av årlige undersøkelser er kostnadseffektive.

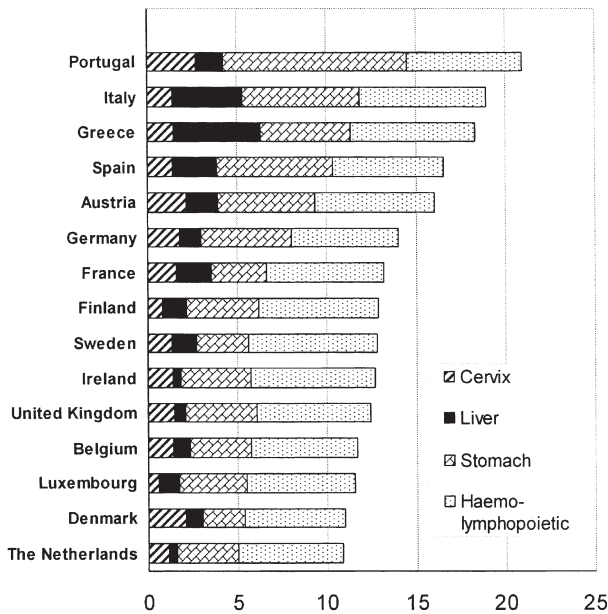
Fleksibel sigmoidoskopi er en alternativ eller utfyllende screeningmetode. Observasjonsstudier har uten unntak vist at den er effektiv. Kolonoskopi har høyere følsomhet enn blodprøver, og dette indikerer at den er en mer effektiv metode. Det er i gang en stor randomisert undersøkelse av sigmoidoskopi, og resultater bør foreligge i 2005 eller 2006.

Til tross for at det samles belegg som viser at det er meningsfullt å gjennomføre masseundersøkelser for å avdekke tykktarms- og endetarmskreft, er de fleste innbyggere i de rike land ikke undersøkt med noen metode. Dermed går man glipp av muligheten til å forhindre omtrent en fjerdedel av de 138 000 årlige dødsfall fra tykktarms- og endetarmskreft innen EU-området. Det er nødvendig med spesielle tiltak mot tykktarms- og endetarmskreft, som nå er den mest utbredte kreftsykdommen i EU-landene.

11. Delta i vaksinasjonsprogrammer mot hepatitt B-virusinfeksjon.

På verdensbasis kan ca 18 prosent av krefttilfellene nå henføres til vedvarende infeksjoner av virus, bakterier eller parasitter. I EU er denne andelen ca 10 prosent og gjelder særlig fire krefttyper eller organer rammet av kreft: livmorhalskreft, leverkreft, magekreft og noen hemolymfopoietiske svulster (som utgår fra blod- og lymfesystemet). Vår kunnskap om årsaken smittestoffer kan ha til en rekke krefttyper, har vokst raskt de siste tretti år etter at det skjedde store fremskritt innen oppdagelsen av markører for kronisk infeksjon. I motsetning til hva man antok tidligere, er behandling mot bakterie- og virusinfeksjoner viktige våpen mot kreft.

Nedenfor gjennomgås de fire viktigste krefttyper eller organer rammet av kreft som er knyttet til smittestoff (figur 7), og det legges særlig vekt på hvilke muligheter til forebygging som nå finnes i EU-landene.



Figur 7. Krefte i livmorhals, lever, mage og det hemolymfopoetiske system som prosentandel av alle kreftdiagnoser hos både menn og kvinner i EU i 2000. Kilde: Ferlay et al., 2000.

Hvert år utvikler ca 25 000 kvinner i EU-landene livmorhalskreft. Et dusin forskjellige typer av humant papillomavirus (HPV) er funnet i 99 prosent av biopsiprøvene av livmorhalskreft verden over. I Europa er HPV 16 rapportert i 56 prosent av over 3000 prøver fra kvinner med livmorhalskreft. Fem HPV-typer (HPV 16, 18, 31, 33, 45) finnes i mer enn 85 prosent av europeiske prøver. I kontrollgrupper er prevalensen av disse HPV-typene kun en liten brøkdel av dette. Det finnes ingen effektiv behandling mot HPV, men tester som er treffsikre og nøyaktige for å avdekke DNA fra HPV i celleprøver er nå tilgjengelige. Det finnes tilstrekkelig belegg til å anbefale HPV-testing av kvinner som har cytologiske abnormiteter som ligger på grensen eller er lavgradige. I tillegg forbedrer HPV-testing oppfølgingen av kvinner som er testet for CIN-lesjoner (Cervical Intraepitel Neoplasia). Den kan også være et alternativ til cytologi og ha en høyere følsomhet ved primær screening for livmorhalskreft.

I en undersøkelse blant 1523 HPV 16-negative unge kvinner i USA har en forebyggende vaksine basert på (L) 1 HPV 16-proteiner vist seg å være sikker, svært immunogen og effektiv til å hindre vedvarende HPV-infeksjoner. Det kan derfor komme til å vise seg at en vaksine mot de vanligste onkogene (kreftfremkallende) HPV-typene er den mest effektive måte for å forebygge livmorhalskreft verden over, alene eller sammen med screening. Vaksinerer ville være til nytte for kvinner som ikke deltar i masseundersøkelsene innen EU, og hvis den kombineres med masseundersøkelser, kan den gi betydelige innsparinger (f.eks. færre undersøkelser, færre behandlinger osv.).

Hvert år registreres det ca 30 000 nye tilfeller av leverkreft i EU-landene. Det har vært stigende hyppighet og dødelighetsrater de siste 20 årene blant menn i Frankrike, Tyskland og Italia. Kronisk hepatitt B-infeksjon (HBV) og hepatitt C-infeksjon er hovedårsaken til de fleste tilfeller av leverkreft i Europa. I en stor gruppe tilfeller av leverkreft fra seks europeiske sentre var det bare 29 prosent av 503 pasienter med leverkreft som ikke hadde noen kjennetegn for verken hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon.

Det har nå i 20 år eksistert en effektiv vaksine mot hepatitt B-viruset. En rekke EU-land (f.eks. Danmark, Finland, Irland, Nederland, Sverige og Storbritannia) vaksinerer ikke rutinemessig barn mot hepatitt B fordi infeksjonen er lite utbredt i befolkningen

som helhet (<http://www.who.int/>), mens f.eks. Belgia, Frankrike og Tyskland har en dekning på under 50 prosent. Det kan være grunnlag for å revurdere de nasjonale holdninger til universell vaksinerer mot hepatitt B fordi selektiv vaksinerer av høyrisikogrupper sjelden virker, og fordi turisme og innvandring fører til at høyrisiko- og lavrisikogrupper blandes. Selv om hepatitt B-infeksjon blant unge voksne (typisk ved samleie eller deling av sprøyter) gir langt lavere risiko for kronisk hepatitt og leverkreft enn infeksjon ved fødselen eller i barndommen, fører den ofte til akutt hepatitt.

Hepatitt C er et voksende problem i mange europeiske land (spesielt i Italia, Hellas og Spania) og i noen grupper, spesielt sprøytebrukende stoffmisbrukere. Det finnes så langt ingen vaksine, og effektiviteten av behandling av alle hepatitt C RNA-positive med pegylert interferon-2 med eller uten ribavirin er fremdeles under vurdering. Forebyggingen av hepatitt C-infeksjon er derfor for tiden basert på streng kontroll av blod og blodprodukter og kun bruk av engangsnåler i medisinske og ikke-medisinske prosedyrer (f.eks. akupunktur og tatovering).

Helicobacter pylori (Hp) er sett i sammenheng med en risikoøkning på seks ganger for magekreft utenfor spiserørsmunningen. Av ca 78 000 nye tilfeller av magekreft i EU-landene kan ca 65 000 tilbakføres til Hp (ved en antatt Hp-prevalens på ca 35 prosent i normalbefolkningen). Den nåværende behandlingen av Hp-infeksjon er basert på bruk av medisin mot syre i magesekken (protonpumpheimmere) og antibiotika. Den er effektiv, men svak oppslutning blant pasientene, antibiotikaresistens og oppblomstring av infeksjonen, kompliserer bildet. Det er videre slik at selv om behandling av Hp-infeksjon kan føre til tilbakegang av gastrisk lymfom (lymfekreft i magesekken), er det hittil ikke vist at den reduserer risikoen for magekreft. Ulike tilnærminger er blitt brukt i utviklingen av vaksiner mot Hp basert på utvalgte Hp-antigener, spesielt urease, vakuolerende cytotoksin (VacA), cytotoksinassosiert antigen (CagA) og neutrofilaktiverende protein (NAP). Dessverre vet vi fortsatt lite om sykdomsutviklingen ved Hp-infeksjon og kjennetegnene ved en effektiv anti-Hp-immunrespons. Den farmasøytiske industrien synes å nøle med å investere i den lange og usikre prosessen det vil være å utvikle en vaksine mot Hp, en infeksjon som oppfattes som å være på retur, og som det finnes behandling for.

Den fjerde gruppen kreftformer der det erkjent eller foreligger mistanke om at smittestoffer spiller en vesentlig rolle, er hemolymfopoietiske svulster, dvs. non-Hodgkin lymfomer (NHL), Hodgkins sykdom (Hodgkins lymfom) og leukemier. Samlet sett utgjør dette ca 104 000 nye tilfeller pr. år i EU-landene. Visse virus (dvs. Epstein-Barr virus, humant immunsviktivirus (HIV), humant T-celle leukemi/lymfomvirus 1, Herpes simplex type 8 og hepatitt C-virus) og Hp er årsak til en dårlig definert andel av non-Hodgkin lymfomer og Hodgkins sykdom (Hodgkins lymfom). Leukemi hos barn kan også være knyttet til ett eller flere ennå ikke identifiserte smittestoffer. Når det gjelder Hp og gastrisk lymfom, har behandling av hepatitt C ført til tilbakegang av noen ekstranodale non-Hodgkin lymfomer. Høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) har hatt gunstig innvirkning på forekomsten av Kaposi sarkom, men ennå ikke på non-Hodgkin lymfom hos pasienter med HIV-infeksjon. Innen EU prioriteres det å finne og behandle infeksjon knyttet til hemolymfopoietiske svulster, på bakgrunn av den jevne økningen i antall tilfeller og at dette er høyrisikotilfeller (f.eks. medisinsk forårsaket immunundertrykkede og HIV-positive pasienter).

Det kan konkluderes med at smittestoffer forårsaker en betydelig andel av krefttilfellene i EU-landene. For øyeblikket prioriteres det å ekspandere vaksinasjonsprogrammene mot hepatitt B og inkludere testing for humant papillomavirus i masseundersøkelsene for livmorhalskreft. Vaksiner mot kreftskapende infeksjoner er imidlertid en av de mest lovende fremgangsmåter for å forebygge eller t.o.m.

helbrede noen viktige svulster. Siden det er så ekstremt kostbart å utvikle vaksiner, bør det aktivt arbeides for å danne partnerskap mellom offentlig og privat sektor innen EU, særlig når det gjelder vaksiner mot hepatitt C og Hp. Et eksempel her er Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAI) for utviklingsland.

Andre forhold som har vært vurdert

Komiteen har diskutert en del andre problemstillinger innen kreft-epidemiologi (læren om kreftsykdom) og kreftkontroll, men er kommet til at situasjonen ikke var så avklart at det kan gis anbefalinger som klart sannsynliggjør lavere kreftrisiko. De problemstillinger som ble vurdert, var bl.a. forebygging med medisiner, eksogene hormoner (hormoner som ikke er dannet i kroppen), og masseundersøkelser i forhold til andre krefttyper.

Kjemoforebygging

Betakaroten. Epidemiologiske observasjonsstudier har entydig vist at betakaroten ses i sammenheng med lavere kreftrisiko, spesielt risiko for lungekreft. Syv randomiserte studier av virkningen av betakarotentilskudd på kreftforekomst og dødelighet har generelt ikke gikk støtte for denne oppfatningen. To av studiene gir til og med holdepunkter for at det kan være skadelig.

To store studier av betakaroten som ble utført blant mennesker med gjennomsnittlig kreftrisiko, fant ingen statistisk signifikant fordelaktig eller skadelig virkning av betakarotentilskudd [16, 17]. To andre store studier testet betakaroten på pasienter med høy kreftrisiko [18, 19]. En av dem rapporterte en statistisk signifikant (18 prosent) økning i forekomsten av lungekreft hos mannlige finske røykere etter fem til åtte års behandling med betakaroten [18]. En annen studie, som brukte en kombinasjon av betakaroten og retinol, rapporterte en statistisk signifikant økning (28 prosent) i forekomsten av lungekreft blant amerikanske røykere, tidligere røykere og asbestarbeidere [19].

Bare én stor studie, som prøvde ut en kombinasjon av betakaroten, E-vitamin og selen i en kinesisk befolkning med dårlig ernæring, fant etter fem år at den behandlede gruppen hadde en statistisk signifikant (9 prosent) reduksjon i samlet dødelighet. Dette var hovedsakelig en følge av statistisk signifikant lavere dødelighet av magekreft på 21 prosent [20]. Det indirekte belegget for at betakaroten kan beskytte mot magekreft, kommer fra randomiserte, kontrollerte dobbelblindede studier av kjemoforebygging (forebygging med medisin) hos forsøkspersoner med økt celledeling i magesekken (gastroisk dysplasi). Studiene ble gjort i et område med svært høy risiko for magekreft i Columbia. Gastriske biopsiprøver (vevsprøver fra magesekken) tatt ved studiestart ble sammenlignet med prøver tatt etter seks år. Behandling med 30 mg betakaroten førte til en statistisk signifikant økning i tilbakegangsfrekvensen av preneoplastiske lesjoner (tidlig celledeling) i magen [relativ risiko (RR) = 5,1, 95 % KI 1,6–14,2] [21]. En liten studie med 1805 deltakere med tidligere ikke-melanom hudkreft som forsøkte behandling med betakaroten (50 mg pr. dag) for å redusere forekomsten av ny hudkreft, fant ingen virkning av denne intervensjonen [22].

Det kan konkluderes at det for tiden er belegg for at kosttilskudd av betakaroten ikke har noen verdi som kjemoforebygging, og at det ikke kan anbefales til bruk i normalbefolkningen i denne sammenheng.

A-, C- og E-vitaminer. I alle undersøkelser der den forebyggende virkningen av disse vitaminene er blitt studert, har de vært brukt i ulike kombinasjoner, og det er derfor umulig å vurdere virkningen av hver enkelt av disse mikronæringsmidlene separat.

Det ble ikke funnet noen signifikant virkning på dødelighet ved

kosttilskudd med kombinasjonen av retinol og sink [20] eller betakaroten og A-vitamin [19]. Kosttilskudd med C-vitamin (askorbinsyre), ett gram to ganger daglig, ble sett i sammenheng med økt tilbakegang av dysplastiske lesjoner i magesekken (unormal celledeling) [odds ratio = 5,0; 95 % KI 1,7–14,4] [21]. En studie i Linxian (China) viste at kosttilskudd med C-vitamin og molybden ikke hadde noen virkning på samlet dødelighet og dødelighet av kreft [20].

I Linxian-studien hadde intervensjonsgruppen som fikk et kosttilskudd av E-vitamin, betakaroten og selen, en statistisk signifikant reduksjon (9 %) i samlet dødelighet og 13 % reduksjon i dødelighet av kreft, i hovedsak pga. mindre magekreft [odds ratio 0,79; 95 % KI 0,64–0,99] [20]. I en annen studie [18] syntes ikke E-vitamin å ha noen virkning på samlet dødelighet og kreftdødelighet.

Det kan konkluderes at det ikke finnes belegg for at kosttilskudd av A-vitamin, C-vitamin eller E-vitamin har verdi som kreftforebyggende midler, og de kan ikke anbefales til allmenn bruk i denne sammenheng.

Selen. I tre store randomiserte placebokontrollerte studier ble det gitt kosttilskudd av selen enten alene [23] eller sammen med andre stoffer [20, 24].

Clark og medarbeidere [23] utførte en studie i USA med 1312 forsøkspersoner for å finne ut om kosttilskudd av selen kunne redusere hyppigheten av ikke-melanom hudkreft. Det ble ikke funnet noen gunstig effekt for hudkreft. Gruppen som fikk kosttilskuddet, hadde imidlertid statistisk signifikante reduksjoner på ca 40 prosent i samlet kreft hyppighet og ca 50 prosent i samlet kreftdødelighet. På bakgrunn av dette funnet er det nå satt i gang en stor randomisert studie av selen i forhold til prostatakreft.

De to andre studiene ble utført i Linxian i China. I den minste studien ble et multivitamin tilskudd som inneholdt selen, gitt på tilfeldig basis til 3318 personer med vekstforstyrrelse i slimhinnen i spiserøret (øsofagusdysplasi). Ved utgangen av den seksårige intervensjonsperioden hadde de som hadde fått kosttilskuddet, en statistisk ikke-signifikant reduksjon på 7 prosent i samlet dødelighet. Dødelighet av kreft i spiserøret/spiserørsmunningen var på 8 prosent [24]. I den største Linxian-studien fikk 29 584 forsøkspersoner fire kombinasjoner av ulike kosttilskudd i fem år. Gruppen som fikk tilskudd med selen, betakaroten og A-vitamin hadde en statistisk signifikant reduksjon i dødelighet av alle årsaker på 9 prosent og 13 prosent reduksjon i kreftdødelighet. Det er ikke mulig å skjelle mellom effekten av selen og de andre elementene i disse to studiene.

Det kan konkluderes med at det så langt i beste fall er svakt belegg for at kosttilskudd av selen har verdi som forebyggende middel, og det kan ikke anbefales til allmenn bruk i denne sammenheng.

Fiber. I fem randomiserte studier hadde kosttilskudd av hveteekli og andre typer fiber ingen effekt på tilbakefall av adenom i tykktarm og endetarm. To studier utprøvde virkningen av kostholdsrådgivning for å få til lavere fettinntak og en økning av fiber i kosten [25, 26]. I én studie fikk forsøkspersonene i intervensjonsgruppen råd om å redusere fettinnholdet i kosten og bruke et kosttilskudd med hveteekli [27], og to studier testet kun effekten av fibertilskudd [28, 29].

Resultatene fra Toronto Polyp Prevention Trial [25] (randomisert, ikke blindet) tyder ikke på at det ga noen forskjell av betydning i forhold til tilbakefall av polypper om de som inngikk i studien, inntok lite fett og mye fiber eller hadde et vanlig vestlig kosthold. Forholdstallet mellom de respektive kumulative insidenser (totale antall) var 1,2 (95 % KI 0,6–2,2) [25]. I en randomisert, ikke-blindet kontrollstudie der intervensjonsgruppen ble satt på fettfattig kost med mye fiber (18 gram pr. 1000 kcal) og frukt og grønnsaker, fant man ingen forskjell i tilbakefall av adenomer i tykktarm og endetarm

mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, som opprettholdt sitt vanlige kosthold. Det ujusterte risikoforholdet var 1,00 (95 % KI 0,90–1,12) [26].

I den australske randomiserte, ikke-blindede studien av inntak av fett, fiber og betakaroten for å forhindre adenomer i tykktarm og endetarm, fant man ingen signifikant forhindring av nye adenomer i noen av behandlingsgruppene [27]. I en dobbeltblindet randomisert studie hadde et kosttilskudd av hveteklifiber ingen statistisk signifikant effekt mot tilbakefall av adenomer i tykktarm og endetarm. Multivariat justert odds ratio for tilbakefall i høyfibergruppen (13,5 gram pr. dag) sammenlignet med lavfibergruppen (2 gram pr. dag) var 0,88 (95 % KI 0,70–1,11; $P = 0,28$). Odds ratio for tilbakefall i forhold til antall adenomer i høyfibergruppen sammenlignet med lavfibergruppen var 0,99 (95 % KI 0,71–1,36; $P = 0,93$) [28].

I en randomisert kontrollert studie som testet beskyttelseeffekten av fibertilskudd (3,5 gram ispaghulaførskall) og kalsium (2 gram pr. dag) på tilbakefall av adenomatøse polypper i tykktarm og endetarm, var justert odds ratio for tilbakefall i fibergruppen 1,67 (95 % KI 1,01–2,76; $P = 0,42$). Odds ratio sett i sammenheng med fiberbehandling var signifikant høyere hos deltakere som i utgangspunktet hadde et inntak i kostholdet over gjennomsnittet, enn hos dem med inntak under gjennomsnittet (interaksjonstest, $P = 0,028$) [29].

Det fremgår av resultatene fra disse randomiserte studiene at fibertilskudd ikke påvirker risikoen for tilbakefall av polypper i tykktarm og endetarm. Belegget for beskyttende virkning av fiber mot tykktarms- og endetarmskreft er av rent observasjonell art, og fiber kan på dette tidspunkt ikke anbefales for normalbefolkningen.

Kalsium. I en randomisert dobbeltblindet studie med 913 pasienter observerte Baron og medarbeidere [30] at kalsiumtilskudd (1200 mg kalsium pr. dag) ga en moderat redusert risiko for tilbakefall av adenomatøse polypper i tykktarmen. Justert risikoratio for tilbakefall av adenomer hos dem som fikk kalsium sammenlignet med dem som fikk placebo (narrepille), var 0,85 (95 % KI 0,74–0,98, $P = 0,03$). Justert ratio av gjennomsnittlig antall adenomer i kalsiumgruppen i forhold til placebogruppen var 0,75 (95 % KI 0,60–0,96, $P = 0,02$). Effekten av kalsium var uavhengig av inntaket av fett og kalsium i utgangspunktet [30].

Hofstادت og medarbeideres randomiserte dobbeltblindede intervensjonsstudie over tre år, [31] viste at en blanding av kalsium og antioksidanter hadde en gunstig effekt på tilbakefall av adenomer, men ikke på adenomvekst. Effekten av kalsium kunne bestemmes uavhengig av effekten av antioksidantene. Bonithon-Kopp og medarbeidere [29] undersøkte effektiviteten av fiber- og kalsiumtilskudd som forebygging av tilbakefall av neoplastiske polypper i tykktarm og endetarm. Tilbakefallsraten var statistisk ikke-signifikant lavere i gruppen som fikk kalsiumbehandling (2 gram pr. dag). Justert odds ratio for tilbakefall var 0,66 (95 % KI 0,38–1,17; $P = 0,16$)

Belegget for at kalsiumtilskudd reduserer risikoen for adenomer i tykktarm og endetarm er ennå ikke sterkt nok til at kalsium bør anbefales som strategi for å forebygge tykktarms- og endetarmskreft.

NSAID-er (betennelsesdempende medisiner). I tallrike epidemiologiske observasjonsstudier er det funnet at langtidsbrukere av acetylsalisylsyre eller andre NSAID-er har lavere risiko for adenomatøse polypper i tykktarm og endetarm enn dem som ikke bruker disse preparatene. Randomiserte kliniske studier har bekreftet at to NSAID-er, sulindak (en prodrug, et stoff som omdannes til et medikament i kroppen), og den selektive COX-2-hemmeren celecoxib effektivt hemmer veksten av adenomatøse polypper og gir tilbakegang av eksisterende polypper hos pasienter med familiær ade-

nomtøs polypose [32, 33]. Mindre lovende er resultatene for de langt mer vanlige sporadiske adenomatøse polyppene. Behandling med sulindak ga ikke tilbakegang av sporadiske adenomer [34]; eller så gir de doser som trengs for å oppnå effekt, giftvirkninger som oppveier de gunstige virkningene [35].

Til tross for noen positive resultater i studier hos mennesker, sammenholdt med biologisk plausibilitet [36], er det fortsatt ikke bevist at lang tids profylaktisk bruk av NSAID-er er virksom mot tykktarms- og endetarmskreft. Det synes for tidlig å anbefale bruk av NSAID-er som forebygging av tykktarms- og endetarmskreft. Sannsynligvis er det unntak for celecoxib og sulindak for kontroll av veksten av adenomer hos pasienter med familiær adenomatøs polypose.

Tamoksifen. Fem studier har nå rapportert om bruk av tamoksifen og raloxifen som forebygging av brystkreft [37–41]. Fire studier sammenlignet 20 mg tamoxifen pr. dag i minst fem år med placebo [42]. Én studie sammenlignet to doser raloxifen (60 mg eller 120 mg) med placebo [41]. Cuzick og medarbeidere [42] gir en oversikt over hovedresultatene fra disse forebyggings- og tilleggsmediseringsstudiene, der tamoxifen ble gitt i minst tre år i doser på 20–40 mg. Samlede data fra forebyggingsstudiene med tamoxifen ga støtte for en reduksjon i forekomsten av brystkreft på 38 prosent (95 % KI 28 % til 46 %; $P < 0,001$). Studiene av tilleggsmedisering og raloxifen-studien viste større reduksjoner, henholdsvis 46 prosent (95 % KI 29 % til 63 %) og 64 prosent (95 % KI 44 % til 78 %). Det var igjen effekt for brystkrefttilfeller som var negative for østrogenreseptorer, men østrogenreseptorpositive krefttilfeller ble redusert med 48 prosent (95 % KI 36 % til 58 %). Ratene av livmorkreft (endometriekreft) steg i forebyggingsstudiene med tamoxifen (risikoratio = 2,4, 95 % KI 1,5–2,6). Med raloxifen er det ikke registrert noen økning. Venøse blodproppsykdommer økte i alle tamoxifen-studiene og studiene med raloxifen.

Det er nå klart belegg for at tamoxifen kan redusere risikoen for østrogenreseptorpositiv brystkreft, men de høye bivirkningsratene gjør at man så langt ikke kan anbefale forebyggende bruk av tamoxifen blant friske kvinner.

Hormontilførsel

P-piller. I løpet av det siste tiåret er det publisert er rekke epidemiologiske studier av forholdet mellom p-pillebruk og kreftrisiko. I juni 1998 ble disse studiene gjennomgått av IARCs arbeidsgruppe. Et sammendrag er publisert i IARC-monografi 72 [43].

Et samarbeid om nyanalyse av individdata fra 53 297 brystkrefttilfeller og 100 239 friske kontrollpersoner tyder på at det er en moderat forhøyet risiko hos dem som nå bruker eller nylig har brukt p-piller. Risikoen tenderer til å jevne seg ut over noen få år etter at man slutter å bruke p-piller. Det er også funnet en sammenheng mellom p-pillebruk og risiko for livmorhalskreft hos kvinner med humant papillomavirus. Motsatt er det slik at p-piller reduserer risikoen for livmorkreft (endometriekreft), med unntak for den sekvensielle typen p-piller, som ikke brukes nå. Data for eggstokkreft tyder på en langvarig beskyttelse ved p-pillebruk, som godt kan være der opptil 20 år etter at man slutter med p-pillen. En rekke studier har antydnet at det er et inverst forhold mellom p-pillebruk og tykktarms- og endetarmskreft, men man har ikke funnet noen sammenheng med varigheten av bruken. Det anses fastslått at p-pillebrukere har høyere risiko for hepatocellulært karsinom (leverkreft).

De viktigste etablerte funn om p-pillebruk og kreftrisiko kan sammenfattes slik:

- Det er en liten økning i risiko for brystkreft blant nåværende brukere, men ikke blant tidligere brukere som sluttet med p-pillen

for ti eller flere år siden.

- P-piller senker risikoen for livmorkreft (endometriekreft), og beskyttelsen synes å vedvare etter at man slutter med p-pillen.
- Det er mulig at p-pillen reduserer risikoen for tykktarms- og endetarmskreft, men denne problemstillingen er fortsatt åpen for diskusjon.
- Det er en sammenheng mellom p-pillebruk og økt risiko for livmorhalskreft og leverkreft, men betydningen av dette er liten for folkehelsen i utviklede land.
- P-pillen er blitt brukt i 40 år, og sammensetningen er endret en rekke ganger. Det er derfor vanskelig å foreslå ytterligere modifikasjoner som kan synes gunstige i forhold til risikoen for visse sykdommer uten å øke risikoen for andre bivirkninger.

Hormonbehandling i klimakteriet. Hormonbehandling er rapportert å øke risikoen for brystkreft. I et samarbeid om nyanalyse av individdata fra 51 epidemiologiske studier som omfattet mer enn 52 000 kvinner med brystkreft og 108 000 uten brystkreft, fant man at brystkreftrisikoen steg ca 2,3 prosent pr. år med bruk av hormonbehandling. Risikøkningen falt etter at man avsluttet bruken. Det er belegg for at kombinert østrogen-progestogen hormonbehandling kan stå i sammenheng med høyere risiko for brystkreft, sammenlignet med behandling med kun østrogen. Motsatt er ren østrogenbehandling, men ikke kombinasjonen, blitt sterkt knyttet til risiko for livmorkreft i observasjonsstudier.

Det er også rapportert om positiv sammenheng mellom hormonbehandling og risiko for eggstokkreft, og negativ sammenheng mellom hormonbehandling og tykktarms- og endetarmskreft.

Viktig informasjon om kreftrisiko ved kombinasjonsbehandling kommer fra Women's Health Initiative (WHI). Det er gjennomført en randomisert, primær forebyggingsstudie som omfatter 8506 kvinner i alderen 50 til 70 år som har fått kombinert hormonbehandling, og 8102 ubehandlede kvinner. Gruppen med kombinasjonsbehandling ble lukket i mai 2002, mens en tilleggsgruppe med kun østrogenbehandling fremdeles var i gang pr. november 2002. Når det gjelder brystkreft, var det ikke tegn på risikoforskjell de første fire år etter behandlingsstart, men deretter var det belegg for økt risiko. Ved oppfølging etter syv år var det registrert 166 tilfeller av brystkreft i gruppen med hormonbehandling mot 124 i den ubehandlede gruppen. Dette tilsvarer en risikoratio på 1,24 (95 % KI 1,03–1,66). Det foreligger data fra to andre mindre, randomiserte studier. Den ene er Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) med kombinasjonsbehandling, den andre (WEST) med kun østrogen. I en samlet analyse av de tre randomiserte studiene ble det registrert 205 tilfeller av brystkreft i de behandlede gruppene, mot 154 i de ubehandlede. Dette tilsvarer en samlet risikoratio på 1,27. I dette estimatet veier imidlertid WHI-studien svært tungt, og den kvantitative rollen som hormonbehandling med kun østrogen spiller, kan ikke dokumenteres på en definitiv måte.

Det foreligger data for livmorkreft fra WHI- og HERS-studiene, begge basert på kombinasjonsbehandling. Samlet ble det observert 24 tilfeller i gruppen med kombinasjonsbehandling, mot 30 i placebo-gruppen. Dette tilsvarer en samlet risikoratio på 0,6.

Når det gjelder tykktarms- og endetarmskreft, omfatter den samlede analysen av WHI- og HERS-studiene 56 tilfeller i den behandlede gruppen og 83 tilfeller i placebo-gruppen (risikoratio 0,64).

Den senere tids funn i randomiserte studier stemmer grovt sagt overens med observasjonsstudiene (kohort- og pasientkontrollstudier), og det foreligger dermed sterkt belegg for at:

- Kombinert østrogen-progestogen hormonbehandling ses i sammenheng med en moderat forhøyet risiko for brystkreft, som blir tydelig etter noen få års bruk. Slik økt risiko synes å

være begrenset til dem som fortsatt behandles.

- Risikomønsteret synes tilsvarende for eggstokkreft, selv om dataene fremdeles er utilstrekkelige.
- Ren østrogenbehandling er sterkt knyttet til betydelig forhøyet risiko for livmorkreft, mens det ikke finnes noen sammenheng ved kombinasjonsbehandling.
- Hormonbehandling kan ha en gunstig effekt på risikoen for tykktarms- og endetarmskreft, men forholdet til varighet og andre tidsrelaterte faktorer er fremdeles uklart.
- Hvis man også trekker inn den tilsynelatende forhøyede risiko for hjerte- og karsykdommer ved hormonbehandling, bør den ikke anbefales som sykdomsforebyggende. Hormonbehandling brukes fremdeles for kortsiktig symptomlindring, mens andre metoder bør vurderes for osteoporose.

Screening og andre krefttyper

Screening er blitt definert som systematisk anvendelse av en test eller undersøkelse blant mennesker som ikke har søkte lege på grunn av symptomer på en sykdom. Hensikten er å identifisere individer som har tilstrekkelig risiko for sykdommen til å ha fordel av direkte forebyggende tiltak eller videre undersøkelse. Før en screeningstest kan tas i bruk, må det kunne vises at testen ikke bare skiller mellom dem som vil utvikle sykdommen, og dem som ikke vil gjøre det. For dem som anses å teste positivt må det også finnes en behandling som i betydelig grad forbedrer helsen deres, sammenlignet med hvis de ikke hadde deltatt i screeningen, men fått behandling når sykdommen ble en virkelighet.

For å bedømme en screeningstest for kreft er det vanligvis nødvendig å gjennomføre en stor randomisert studie. Her vil man sammenligne dødeligheten av den aktuelle krefttypen i en gruppe som har gjennomgått screening og fått behandling, med tilsvarende dødelighet i en gruppe som ikke har gjennomgått screening, men som kun har fått behandling når sykdommen har meldt seg klinisk. I screeningprogrammer der målet er å oppdage kreftutvikling på et tidlig stadium, er det umulig å fastslå hvilken andel som oppdages av alle de aktuelle krefttilfeller som hadde meldt seg klinisk over en gitt tidsperiode, fordi et krefttilfelle ikke kan oppdages uten å kunne tilby en behandling. Resultatet i en screeningstudie uttrykkes derfor som den forholdsmessige reduksjon i dødelighet av den aktuelle kreftformen. Deretter foretar man en vurdering av om resultatene står i forhold til innsatsen.

Tabell 11 viser kreftformer og screeningmetoder som det er vist står i forhold til innsatsen, metoder som er av ukjent verdi, og metoder som det er vist ikke står i forhold til innsatsen. Brystkreftscreening med mammografi av kvinner over femti kan redusere dødeligheten av sykdommen med ca 30 prosent. Screening for tykktarms- og endetarmskreft med testing for usynlig blod i avføring kan redusere dødeligheten av denne sykdommen med ca 15 prosent. Begge andeler er funnet gjennom randomiserte studier. Screening for livmorhalskreft med cervikalcytologi er blitt ansett som verdt innsatsen (ca 80 prosent reduksjon i dødelighet av sykdommen), men uten belegg fra randomiserte studier.

Tabell 11. Kreftformer og screening-metoder som det er vist står i forhold til innsatsen, metoder som er av ukjent verdi, og metoder som det er vist ikke står i forhold til innsatsen

Krefttype	Metode
Screening verdt innsatsen	
Bryst	Mammografi
Livmorhals	Cervikalcytologi
Tykkertarm og endetarm	Test for usynlig blod i avføringen (FOBT)
Verdi av screening ukjent (forskning i gang)	
Prostata	Prostata-spesifikk antigen
Magesekk	H. pylori-testing; radiografisk/endoskopisk magesekundersøkelse
Tykkertarm og endetarm	Fleksibel sigmoidoskopi
Eggstokkene	CA125 og/eller ultralyd
Bryst	Mammografi av kvinner under 50; BRCA1- og BRCA2- mutasjon hos jødiske kvinner
Livmorhals	Testing for humant papillomavirus
Lunge	Spiral-CT
Hudkreft (melanom)	Undersøkelse etter føflekker
Kreft i munnhulen	Munnundersøkelse
Screening ikke verd innsatsen	
Nevroblastom	Homovannilinsyre i urinen (HVA) og vanillylmandelisk syre (VMA)
Lungekreft	Brystrøntgen
Bryst	Egenundersøkelse av brystene
Testiklene	Egenundersøkelse (fordi moderne behandlingsmetoder etter at kliniske tegn melder seg, er så effektive)

En vanskelighet med screening er at noen programmer er satt i gang uten belegg for at de er verdt innsatsen. Dette gjelder f.eks. screening for prostatakreft og screening for brystkreft av kvinner under femti år. Det er viktig at helsemyndighetene motstår fristelsen til å sette i gang screeningprogrammer før det foreligger solid belegg for at de er effektive. Dette må vurderes i forhold til reduksjonen i dødelighet av den aktuelle kreftformen. Det er ikke tilstrekkelig grunn til å sette i gang store programmer at man antar at de er nyttige.

Noen ganger har en effektiv screeningstest (f.eks. prostata-spesifikk antigen for prostatakreft) ført til innføring av screeningprogrammer uten studiefunn som gir belegg for effektivitet. Når slike helse-tjenester er innført, kan det være vanskelig å avskaffe dem. Eksisterende data bør da brukes til å evaluere effektiviteten, men dette er en mindre ideell fremgangsmåte.

Det er et generelt behov for kontinuerlig evaluering av screening-tjenester for å sikre at man i praksis oppnår de resultater som kan forventes, på bakgrunn av randomiserte studier og annen relevant forskning. Tjenestene som tilbys, vil avhenge av tilgjengelige ressurser og hvilken sykdomsbyrde kreftformen utgjør uten screening.

Følgende screeningprogrammer bør generelt være tilgjengelige:

- Screening for brystkreft med mammografi hvert tredje år for kvinner over femti år.
- Screening for tykktarms- og endetarmskreft med test for usynlig blod i avføringen annet hvert år etter fylte femti år.
- Screening for livmorhalskreft med celleprøver hvert femte år for kvinner etter fylte 25 år.

Andre screeninger bør ikke tilbys alle, eller de bør være del av forskningsprogrammer for å finne ut om de er av verdi. Det gjelder screeningstester under evaluering for magekreft, kreft i munnhulen, kreft i nesesevelgrommet og neuroblastom. Screening for prostatakreft og lungekreft er for tiden gjenstand for mye forskning.

Screening for prostatakreft. Det er for tiden et press for å innføre screening for prostatakreft, men dette kan ikke anbefales på grunnlag av det belegg som så langt foreligger. Hovedgrunnen er at det ikke finnes resultater fra randomiserte studier. Dette er eneste evalueringsmetode som unngår systematiske feil. Følgelig er det ikke kjent om screening med en eller flere av de tilgjengelige metodene

vil føre til lavere dødelighet av prostatakreft. Dette er en nødvendig forutsetning for å sette i gang screening.

En eventuell reduksjon i dødelighet pga. screening, må ses i forhold til skader ved screeningdiagnose og behandling. Sannsynligvis vil noen menn som ikke trenger det, likevel bli behandlet. Dette er menn som kommer til å dø av andre årsaker enn prostatakreft. Dessverre kan man ikke på diagnosetidspunktet skille mellom menn som trenger behandling, og menn som ikke trenger det.

En test basert på prostata-spesifikk antigen (PSA-testen) er enkel, rimelig, lett tilgjengelig og vel akseptert. PSA-testing er allerede svært mye i bruk blant menn og deres leger. Utbredelsen av PSA-testing i befolkningen i Getafe i Spania ble kartlagt ved gjennomgang av 5371 PSA-testresultater (1997–1999) og beregning av hvor stor andel av befolkningen som var testet: 21,6 pr. 1000 personår. I aldergruppen 55–69 år var andelen 86,8 pr. 1000, og den økte til 152,6 pr. 1000 menn over 70 år. I Milano i Italia foregår det ingen kampanje som oppfordrer til screening for prostatakreft, men her er det beregnet at 26,9 prosent av menn over 40 år uten tidligere prostatakreft fikk en PSA-test i toårsperioden 1999–2000. Blant menn på 50 og eldre var andelen 34 prosent.

En rekke datakilder viser at hyppigheten av prostatakreft steg etter at PSA-testing ble mulig. Gjennomsnittsalder ved diagnose har falt, andelen svulster i senere stadier har falt, mens andelen moderat differensierte svulster har økt. Behandlingsmønstrene har endret seg i forhold til dette. Dødeligheten begynte å falle i USA og andre land i 1991. Fallet i dødelighet er vel etablert, men denne nye utviklingen kan tenkes å være en reduksjon til det normale fordi den kom umiddelbart etter en oppgang i dødeligheten. Den beskrivende epidemiologi for prostatakreft viser mange effekter av innføringen av prostatakreftscreening. Selv om resultatene synes å vise at økt testing har vært gunstig for folkehelsen, er det ennå ikke fullt ut bevist. Man bør derfor vente med å ta standpunkt til verdien av screening til det foreligger resultater fra studiene. Under alle omstendigheter bør det nå være på plass systemer som sikrer at de som deltar i PSA-testing, også deltar i et program der virkningen av intervensjonen kan evalueres så godt som mulig, på bakgrunn av intervensjonens ikke-eksperimentelle natur.

Screening for lungekreft. Det har lenge vært kjent at det beste tiltak for å kontrollere lungekreft er å redusere sigarettøykingen i

befolkningen. Dette bør skje først og fremst gjennom forebygging, dernest ved røykeslutt. Men selv de som slutter å røyke, men har røykt lenge, har fortsatt høy risiko for lungekreft. Når den kliniske diagnosen er stilt, har lungekreft dårlig prognose. Kun 10 til 16 prosent overlever i fem år. Hvis svulsten er liten nok til å kunne fjernes kirurgisk, er overlevelsen mye bedre – over 70 prosent for nivå 1-svulster. Dette ledet tidligere til tanker om at langtidsrøykere eller andre med høy risiko kunne dra fordel av tidligere diagnose.

Lavdose spiral-CT-scanning (Computertomografi) kan avdekke lungekreft i et tidlig stadium. Et prosjekt for tidlig innsats mot lungekreft (ELCAP) viste at spiral-CT kunne identifisere svært små lunge-svulster blant forsøkspersoner i høyrisikogruppen. Andelen som kunne fjernes var 96 prosent, og mer enn 80 prosent av svulstene var på nivå 1. En høy andel falske positive funn i startfasen ble redusert med høyoppløsnings-CT med en komplisert algoritme som ga en tredimensjonal rekonstruksjon av svulstveksten. Skal denne screeningmetoden kunne bedømmes, krever det randomiserte studier med spiral-CT med en kontrollgruppe uten intervensjon og med dødelighet av lungekreft som målestokk.

Genetikk

Den raskt økende kunnskapen innen genetikk gir oss en klarere forståelse av utviklingen av kreft. Samtidig finnes det svært viktige uavklarte problemstillinger knyttet til genetikk og genetisk testing. Kreft skyldes et sammenbrudd i den genetiske kontrollen av cellens vekst og atferd. I mer enn førti år har man studert genetiske endringer sett i sammenheng med ulike kreftformer, og dette arbeidet er blitt et sentralt grunnlag for diagnose og behandling av mange former. For eksempel har de fleste leukemier (typer blodkreft) sammenheng med spesifikke kromosomendringer, som aktiverer de genetiske budskapene som stimulerer vekst av den aktuelle celletypen. En av de tidligste oppdagelsene, Philadelphia-kromosomet i kronisk myeloid leukemi, viste seg siden å innebære en forflytning (translokasjon) som knyttet sammen deler av kromosomene 9 og 22. Dette frembrakte et unormalt gen som var i stand til å generere et tyrosinkinaselignende produkt. Nylig er et svært effektivt medikament som er konstruert for å blokkere dette genproduktet, imatinib, blitt godkjent til klinisk bruk.

For å kunne behandle leukemi effektivt er det nå helt nødvendig å ha tilgang til cytogenetikkdagnostikk av høy kvalitet. Disse teknikkene utvides nå inn i bruken av molekylære diagnostiske teknikker. Et godt eksempel er oppdagelsen av den karakteristiske amplifikasjonen av protoonkogenet *Nmyc* (forstørrelse av forløperen til genet som inngår i dannelsen av kreft) i neuroblastom (ondartet nervesvulst) og *her2* i brystkreft. Disse endringene er feil som oppstår i en celle i kroppen på et eller annet tidspunkt etter konsepsjonen. I nesten alle tilfeller må det skje en serie genetiske feil før en celle blir i stand til ukontrollert vekst og kan spre seg til andre steder i kroppen. Hos noen vil en genetisk feil i en kjønnsellelinje som disponerer dem for kreft, påvirke hver eneste celle i kroppen. Slike endringer kan være arvet og føre til familier der medlemmer blir rammet av flere forskjellige kreftformer. I det siste tiåret har det skjedd en rekke oppdagelser av gener som ligger til grunn for disse arvelige kreftformene. Det fine med denne forskningen er at den gir mulighet til nøyaktig diagnose og i noen tilfeller gjør det mulig å stille diagnose før symptomene har meldt seg. Ethvert defekt gen som disponerer for en malign kreftform, er vanligvis en nøkkel til en viktig utviklingslinje. Resultatet er at oppdagelsen av disse genene har ført til en bedre forståelse av årsakene til vanlige kreftformer.

Det klassiske eksemplet er APC-genet på kromosom 5 som gir opphav til det sjeldne dominant nedarvede syndromet FAP (Familier adenomatøs polypose). Ved de fleste adenokarsinomer i

tykktarm og endetarm er begge kopier av dette genet inaktive, en endring som er tydelig i tidlige adenomer. Identifiseringen av en patologisk mutasjon (sykdomsfremkallende forandring i arvestoffet) i APC-genet, typisk en mutasjon som fører til at et helt annet protein uttrykkes distalt til cateninbindingsstedet i ekson 15, er av stor klinisk verdi fordi den gjør det mulig å identifisere med sikkerhet andre familiemedlemmer som vil komme til å trenge regelmessig endoskopi (tarmundersøkelse) og profylaktisk kirurgi (forebyggende). Av like stor betydning er muligheten til med full sikkerhet å se bort fra de familiemedlemmer som ikke har arvet den defekte kopien av genet. En lang rekke tilsvarende kreftsyndromer kan nå underkastes molekylær diagnose. Multipel endokrin neoplasia, Hippell-Lindaus sykdom, juvenil polypose og neurofibromatose type 2 er eksempler på dominant nedarvede syndromer. Blant de recessivt nedarvede syndromene finnes Fanconis anemi og Blooms syndrom, begge eksempler på defekt DNA-reparasjon. Diagnostiske tjenester for slike tilstander må organiseres på regionalt, nasjonalt og noen ganger overnasjonalt nivå for kvalitetssikring og sikring av teknisk ekspertise.

I det siste tiåret er en annen og mer problematisk kategori molekylær diagnostikk kommet til som en mulighet. En rekke gener som er defekte i kjønnsellelinjen, kan disponere for en høy gjennomtrengningsevne av en av de vanlige kreftformer. Disse pasientene mangler de karakteristiske syndromtrekkene som muliggjør enkel innretning av molekylærgenetisk ekspertise. Klassiske eksempler er genene som disponerer for bryst- og eggstokkreft, *BRCA1* og *BRCA2* og gener i gruppen med mismatch-genreparasjon, som *MSH2* og *MLH1*. Disse genene disponerer for tykktarms- og endetarmskreft og livmorkreft (endometriekreft). Dette er store gener der mange hundre patologiske endringer er mulige. Det er en stor utfordring å skille ut skadevoldende mutasjoner fra harmløse populasjonsvarianter i familier med mange berørte medlemmer. For å få dette til pågår det et internasjonalt samarbeid. Det er i ferd med å komme metoder for rask analyse av slike gener. I overskuelig fremtid er det sannsynlig at all kreft i bryst, eggstokker, tykktarm og endetarm vil bli kontrollert for mutasjoner i kjønnsellelinjen i disse og lignende gener, for å få en bedre karakteristikk av kreften og mer effektiv behandling. I mellomtiden må de begrensede diagnostiske ressursene settes inn på de enkelttilfellene som mest sannsynlig vil gi et resultat av diagnostisk verdi.

Oppdagelse av mutasjoner i mismatch-reparasjonsgener bør fokuseres på berørte enkeltmennesker i familier som oppfyller de modifiserte Amsterdamkriteriene. Disse ble satt opp for å definere egnede forskningsfamilier, men som også er av verdi i prioriteringen av diagnostiske ressurser. Passende enkeltpersoner kommer fra familier der det har vært minst tre kreftrammede, og der én er nærmeste slektning av de to andre, f.eks. en kvinne, hennes sønn og hennes bror. Hvis de har tykktarms- og endetarmskreft og/eller livmorkreft eller magekreft, og sykdommen brøt ut hos en av dem før fylte femti år, er det mer enn 90 prosent sannsynlig at det vil oppdages en mutasjon i *MSH2* eller *MLH1*. Teknikken er mindre effektiv for *MLH1* fordi en høy andel av sporadisk tykktarms- og endetarmskreft mister uttrykk av denne proteinen pga. av en reverserbar undertrykkelse av genuttrykket.

Oppdagelse av mutasjon i *BRCA*-gener fokuseres best på familier der det har vært minst fire rammede enkeltindivider i flere generasjoner. Familier med bryst- og eggstokkreft, kreft i begge brystene hos unge kvinner og brystkreft hos menn, er alle kandidater for diagnostisk testing. Det viktigste problemet er den langsomme utviklingen av disse molekylærdiagnostiske tjenestene. Det er presserende behov for investeringer i laboratorier og i opplæring for å kunne være forberedt på økende diagnostiske behov. Bortsett fra ved lungekreft, anslås det at minst 5 prosent av de vanlige kreftfor-

mene har en enkelt underliggende gendefekt. Denne er tilgjengelig for prediktiv testing (som ser sykdomstegn i forkant) og mer effektiv forebygging og behandling. Rent helseøkonomisk sett er det åpenbare fordelene ved å fjerne en fast svulst på et tidlig stadium i forhold til langvarig lindringsbehandling av tilfeller som diagnostiseres senere. Dessverre er det slik at disse økonomiske fordelene gjør seg gjeldende i andre deler av helsevesenet enn i de helsetjenestene som yter diagnostiske, genetiske tjenester. Europeiske genetiske sentre er villige til å koordinere sitt arbeid, men dette trues av behovet for å konkurrere under mer kommersielle vilkår og av patenteringen av slike gener som BRCA1. Genpatentering kan hemme utvikling og spredning av diagnostiske tester, og det er sannsynlig at den vil begrense utnyttelsen av det potensialet som genetisk testing har i kreftforebyggingen.

Den neste fasen av genetiske oppdagelser kommer til å være identifisering av gener som bidrar til den arvelige komponenten i kreftårsaken, men som ikke har tilstrekkelig påvirkningskraft til å forklare familier med et klassisk arvemønster for kreft. Genet CHEK2 har en kritisk rolle i cellesykluskontrollen. Assosiasjonsstudier av tilfeller av familiær brystkreft har identifisert mutasjoner i dette genet som en betydelig risikofaktor som disponerer for brystkreft. I de fleste tilfeller trengs det defekt funksjon i minst et annet uidentifisert gen for å fremkalle sykdom. Slike gener, som gir en svak til moderat økning i disposisjon for å få kreft, samhandler sannsynligvis med miljømessige utløsende faktorer, slik at det fører til kreft i en andel av befolkningen med risikogenotypen (arvelig risiko). Disse utviklingstrekkene vil identifisere en voksende liste av genetiske variasjoner i befolkningen som gir økt risiko for ondartet sykdom. Hovedutfordringen vil bli å kvantifisere den risiko som ses i sammenheng med genetisk variasjon i ulike miljøssammenhenger. Det er sannsynlig at en rekke systematiske feilkilder vil lede til at man gir mange slike sammenhenger en uriktig rolle. Før disse genene med moderat risiko kan tas hensyn til i klinisk praksis, vil det være nødvendig med store befolkningsbaserte evalueringer, av den typen som vil bli mulig med det nye Biobankprosjektet i Storbritannia

Utviklingstrekk i dødelighet av kreft

Det samlede antall av dødsfall av kreft kommer til å bli påvirket av både befolkningsstørrelse og alderssammensetning. Aldersstandardiserte dødelighetsrater må brukes for å justere for dette. For å måle hvilken virkning tredje versjon av *Europeisk kodeks mot kreft* kan ha på dødelighet av kreft, trengs det pålitelige Beregninger av årene fremover som tar hensyn til de senere års utviklingstrekk i dødelighet, og beregnede befolkningsstørrelser. Aldersstandardiserte dødelighetsrater av kreft og antall dødsfall fra kreft er beregnet for perioden 2000–2015 med bruk av de siste data for kreftdødelighet og statistiske modeller.

Dødelighetsdata ble hentet fra WHO's database. Lange tidsserier fantes for alle de femten medlemslandene i EU og for fem av de ti søkerlandene, inklusive Tsjekkia og Slovakia. For disse to landene ble dataene slått sammen for å få de nødvendige tidsserier av data til de statistiske modellene (se nedenfor). Flere historiske data for de tre baltiske statene og Slovenia vil snart være tilgjengelige. Det fantes ingen data for Kypros. Befolkningsestimater (fem fødselskull pr. gruppe) fra 1950-årene til år 2000 for hvert land ble også hentet fra WHO's database. Tilsvarende befolkningsfremskrivninger frem til 2020 ble hentet fra FN's database.

Dødelighetsrater ble modellert som en funksjon av alder, kalenderperiode og fødselskohort. Fødselskohort ble beregnet som alder fratrukket kalenderperiode. Siden data ble samlet til fem fødselskull pr. gruppe, er fødselskohortene syntetiske og delvis overlappende.

Hovedresultatet av prognosene for fremtidig aldersspesifikke

dødelighetsrater av kreft var for de fleste land at de aldersstandardiserte ratene forventes å synke. Når og hvor mye varierer betydelig mellom landene. Resultatene for de enkelte kreftformer indikerer at den generelle trenden i stor grad avhenger av synkende dødelighet av lungekreft hos menn og av brystkreft hos kvinner.

Som følge av et generelt fall i de aldersstandardiserte ratene er beste anslag at det vil komme til å skje ca 1,25 millioner kreftdødsfall i 2015. Dette er over 130 000 (11 prosent) flere enn i 2000, men 155 000 (11 prosent) færre dødsfall enn anslått for 2015 på grunnlag av de demografiske endringer alene. Økningen i de fremskrevne antall kreftdødsfall i 2015 er relativt større for menn (13 prosent) enn for kvinner (10 prosent). Den er også relativt høyere i søkerlandene (14 prosent) enn i det nåværende EU (11 prosent).

Utviklingen fremover

Et hovedelement fremover kommer til å være den raske utviklingen av nye teknologier. Noen av dem kommer til å få en viktig innvirkning på mange aspekter av forebygging, diagnose og behandling av kreft. Det er skjedd bemerkelsesverdige fremskritt på en rekke teknologiområder, men det vil ta omtrent et tiår før de kan settes inn i kreftmedisinen. Indikasjoner på hvordan nye metoder kan komme til å påvirke kreftområdet, blir likevel antatt å være av interesse.

De teknologiene som enklest kan tas i bruk er innen bildefremstilling, molekylær vevstyping og avansert medikamentutvikling.

Det er mulig at spiral-CT-undersøkelse av røykeres lunger kan komme til å gi en dramatisk forbedring i tidlig oppdagelse av opererbare lungesvulster. På den annen side er det helt usannsynlig at avansert annengenerasjons magnetisk ressonanstomografi eller PET-scanning (positronemisjon tomografi) kommer i rutinemessig bruk på befolkningsgrupper. Heller ikke på høyrisikogrupper, men de kan komme til nytte for å karakterisere mistenkelige lesjoner og selvfølgelig for å skissere primærsvulster og mistenkte metastaser (spredning). På den annen side kan virtuell kolonoskopi vise seg å være av verdi i screening for kreft i tarmsystemet. Det samme gjelder undersøkelse av avføringsprøver, ikke for å avdekke blod, men for å finne muterte gener i avskallede celler.

Det er allerede mulig å avdekke den molekylære oppbyggingen av vev, men dette er ikke noe som i dag kan gjøres på rutinemessig basis. På denne måten kan et lite antall svulstceller ved bruk av gen- og proteinbrikketeknologi avgi en molekylær signatur som er spesiell for den aktuelle svulsten. Endrede mønstre av gen- og proteinuttrykk er allerede blitt brukt for å omklassifisere svulster med konsekvens for prognosen. Det ble korrekt antatt at visse medisiner og strålereregimer ville være ineffektive i et miljø med spesifikke mutasjoner. Det finnes selvfølgelig også et par spesifikke eksempler der målrettede behandlingsformer som antistoffer (f.eks. trastuzumab, mot HER2-NEU-delene) og små molekyler (f.eks. imatinib mot BCR-ABL-kinaser) er blitt til effektive behandlinger. I disse og noen andre tilfeller er gen- og proteinteknologi brukt til å overvåke behandling, fordi de gir ekstremt presise molekylære sluttpunkter.

Molekylær undersøkelse av normale celler hos kreftpasienter kan også gi et innsyn i pasientens metabolisme av en rekke medisiner. Med bruk av slik informasjon kan man se bort fra en rekke medisiner som er uegnet for den pasienten det er tale om. Det er kanskje ikke så langt frem til vi kan skreddersy behandling.

De nye teknologiene som her er nevnt, kan gi muligheter til utvikling av nye diagnostiske hjelpemidler, f.eks. ved maligne tilstander i sammenheng med virus. De kan også komme til nytte i analysen av store mengder vevsprøver og gi ny innsikt i interaksjonen med miljøfaktorer, f.eks. mellom kostinnhold og genotype. Dessuten kan de være til nytte i utvalget av forsøkspersoner i høyrisikogrupper, til utprøving av kjemisk forebygging. Alt i alt synes det å være grunn til

stor optimisme i forhold til kontrollen av kreft i fremtiden, og utfordringen er å utnytte dette potensialet.

Takk til bidragsyterne

Det er en stor glede å takke for det glimrende arbeidet som er utført av medlemmene i de underkomiteer som har utarbeidet de enkelte delene av denne rapporten:

H. O. Adami (Sverige), J. M. Anto (Spania), P. Autier (Luxembourg), S. Benhamou (Frankrike), V. Beral (Storbritannia), W. Bergman (Nederland), P. Bertazzi (Italia), M. Blettner (Tyskland), R. Black (Storbritannia), C. Bosetti (Italia), L. Borysiewicz (Storbritannia), X. Bosch (Spania), B. Bueno de Mesquita (Nederland), J. Cuzick (Storbritannia), S. Darby (Storbritannia), A. d'Onofrio (Italia), J.-F. Doré (Frankrike), A. Ekblom (Sverige), K. O. Fagerström (Sverige), E. Fernandez (Spania), F. Forastiere (Italia), C. Garbe (Tyskland), H. Gillam (Sverige), P. Gnagnarella (Italia), M. Hakama (Finland), P. Hall (Sverige), S. Hernberg (Finland), C. Hill (Frankrike), A. Hirsch (Frankrike), L. E. Holm (Sverige), C. Ingvar (Sverige), R. Kaaks (Frankrike), T. Key (Storbritannia), K. Kjærheim (Norge), E. Kralikova (Tsjekkia), O. Kronberg (Danmark), H. Kuper (Storbritannia), P. Lagiou (Hellas), M. E. Leon (Italia), J. Lissowska (Polen), E. Lynge (Danmark), C. Martinez (Spania), A. Mele (Italia), B. Møller (Norge), H. Moller (Storbritannia), C. Muirhead (Storbritannia), E. Negri (Italia), D. Palli (Italia), E. Petridou (Hellas), P. Pietinen (Finland), P. Price (Storbritannia), Pukkala (Finland), M. Rahu (Estland), C. Robertson (Storbritannia), S. Rodenhuis (Nederland), E. Roman (Storbritannia), I. Rosdahl (Sverige), P. Sasieni (Storbritannia), J. Scholefield (Storbritannia), L. Schouten (Nederland), K. Straif (Tyskland), A. Tabor (Danmark), I. Thune (Norge), M. Tirmarche (Frankrike), J. Townsend (Storbritannia), D. Trichopoulos (Hellas), A. Trichopoulou (Hellas), P. A. Van den Brandt (Nederland), L. Vatten (Norge), A. Young (Storbritannia), H. zur Hausen (Tyskland) og H. Zwierzina (Østerrike).

Arbeidet er finansiert av støtte fra EU-kommisjonens program Europa mot kreft.

Forslag til videre lesning

Nedenfor presenteres noen forslag til hovedreferanser for nærmere informasjon om og bakgrunnsmateriale for de temaer som er presentert i denne oversikten over den vitenskapelige bakgrunn for de anbefalingene som er gitt for den reviderte Europeisk kodeks mot kreft.

Introduksjon

Boyle P, d'Onofrio A, Maisonneuve P et al. Measuring progress against cancer in Europe. Has the 15% decline targeted for 2000 come about? *Ann Oncol* 2003; 14: In press.

Boyle P, Smans M. *Cancer Mortality Atlas of European Union and European Economic Area Member States, 1993–1997*. Oxford, UK: Oxford University Press 2003.

Doll R, Peto R. *The Causes of Cancer*. Oxford, UK: Oxford University Press 1982.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0*. IARC CancerBases No. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2001.

LaVecchia C, Negri E, Levi F et al. Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998; 34: 118–141.

Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Cancer mortality in Europe, 1990–1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1477–1516.

Levi F, Lucchini F, Boyle P et al. Cancer incidence and mortality in Europe, 1988–92. *J Epi Bio* 1998; 3 Suppl.

Pisani P. Avoidable cancer in Europe: estimating etiologic fractions. Final report to the European Commission, Contract No. 96-200504. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2000. Quinn MJ, d'Onofrio A, Møller B et al. Cancer mortality trends in the EU and acceding states, 2000 to 2015. *Ann Oncol* 2003; 14: In press.

1. Ikke røyk. Slutt hvis du fremdeles røyker. Hvis du ikke slutter, bør du ikke røyke når det er ikke-røykere til stede.

Boyle P, Gray N, Zatonski W et al. (eds). *Tobacco: Science and Public Health*. Oxford, UK: Oxford University Press (to appear 2003).

Peto R, Darby S, Deo H et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK

since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323–329.

Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901–911.

IARC. *Tobacco smoking and involuntary smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 83. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2003.

Nicolaides-Bouman A, Wald N, Forey B, Lee P. *International Smoking Statistics*. Oxford, UK: Oxford University Press 1993.

Peto R, Lopez AL, Boreman J et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268–1278.

Peto R, Lopez AL, Boreman J et al. *Mortality from smoking in developed countries 1950–2000*. Oxford, UK: Oxford Medical Publications 1994.

United States Department of Health and Human Services. *The health benefits of smoking cessation*. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416, 1990.

US Environmental Protection Agency. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders*. Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency. EPA/600/6-90/006F, December 1992

2. Unngå fedme.

3. Gjør noe fysisk anstrengende hver dag.

Bergstrom A, Pisani P, Tenet V et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421–430.

Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 137–144.

IARC Handbook of Cancer Prevention; *Weight Control and Physical Activity*, vol 6. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.

Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 847–854.

van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun S-S et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514–527.

Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427–434.

Zatonski WA, Lowenfels AB, Boyle P et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1132–1138.

4. Spis mer og forskjellig frukt og grønnsaker, minst fem porsjoner pr. dag. Begrens forbruket av mat som inneholder animalsk fett.

American Academy of Sciences. *Nutrition and Cancer*. Washington, DC: National Academy of Sciences 1982.

Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15: 617–631.

Augustin L, Dal Maso L, La Vecchia C et al. Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1533–1538.

Bingham SA, Day NE, Luben R et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496–1501.

Jacobs DR Jr, Marquart L, Slavin J, Kushi LH. Wholegrain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 1998; 30: 85–96.

Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861–868.

Mai V, Flood A, Peters U et al. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 234–239.

Michels KB, Edward G, Joshipura KJ et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1740–1752.

Peters U, Sinha R, Chatterjee N et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491–1495.

Tannenbaum A. Relationship of body weight to cancer incidence. *Arch Pathol* 1940; 30: 508–517.

Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 869–873.

Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. Oxford, UK: Oxford University Press 1990.

World Cancer Research Fund. *Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC: American Institute for Cancer Research 1997.

Zatonski W, Boyle P. Health transformations in Poland after 1988. *J Epi Biostat* 1996; 1: 123–126.

5. Hvis du drikker alkohol, enten det er øl, vin eller brennevin, bør du begrense forbruket til to enheter pr. dag hvis du er mann, og én enhet pr. dag hvis du er kvinne.

Bosetti C, Franceschi S, Levi F et al. Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 689–691.

Hankinson S, Hunter D. Breast cancer. In Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds): *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press 2002; 301–339.

IARC. Alcohol Drinking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 44. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1988.

Little JF, Hepper PG, Dorman JC. Maternal alcohol consumption during pregnancy and fetal startle behaviour. *Physiol Behav* 2002; 76: 691–694.

Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. In Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds): *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press 2002; 188–211.

Skog OJ. Alcohol consumption and overall accident mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001; 96 (Suppl): S35–S47.

Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705–1714.

WHO. Global status report on alcohol. WHO Publication No. WHO/HSC/SAB/99.11. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1999.

6. Unngå overdreven soling. Det er spesielt viktig å beskytte barn og ungdom. De som lett blir solbrent, bør bruke beskyttelse hele livet.

Autier P, Dore J-F, Schifflers E et al. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case–control study in Germany, Belgium and France. *Int J Cancer* 1995; 61: 749–755.

Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1873–1880.

Autier P, Dore JF, Reis AC et al. Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br J Cancer* 2000; 83: 1243–1248.

Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1701–1708.

Bataille V, Bishop JA, Sasieni P et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case–control study. *Br J Cancer* 1996; 73: 1605–1611.

Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ et al. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997; 349: 398.

Kricker A, Armstrong BK, English DR et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case–control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995; 60: 489–494.

McGregor B, Pfltzner J, Zhu G et al. Genetic and environmental contribution to size, color, shape and other characteristics of melanocytic naevi in a sample of adolescent twins. *Genet Epidemiol* 1999; 16: 40–53.

Newton JA, Bataille V, Griffiths K et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 989–996.

Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K et al. The Danish case–control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. *Int J Cancer* 1988; 42: 200–206.

Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ et al. The Danish case–control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319–324.

Setlow RB, Grist E, Thompson K et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6666–6670.

Valverde P, Healy E, Jackson I et al. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995; 11: 328–330.

Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH et al. Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 348–352.

7. Innfør strenge reguleringer for å hindre eksponering mot kjente kreftfremkallende stoffer. Følg alle helse- og sikkerhetsinstrukser på mulige kreftfremkallende stoffer. Følg rådene til strålevernmyndighetene.

Kreftårsaker i det ytre miljø og i arbeidsmiljøet

Boffetta P, Saracci R, Kogevinas M et al. Occupational carcinogens. In Stellman JM, (ed): *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 2nd edition. Geneva, Switzerland: ILO, 1998; 4–18.

Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 371–385.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Drinking

Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic, vol 84. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2003.

Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 284–291.

Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; 57: 10–18.

Kogevinas M, Kauppinen T, Boffetta P, Saracci R (eds): *Estimation of the Burden of Occupational Cancer in Europe. Final Report to the European Commission of a Project Funded by the Programme "Europe Against Cancer"*. Barcelona, Spain: IMIM, 1998.

Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535–539.

Steenland K, Burnett C, Lulich N et al. Dying for work: the magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. *Am J Ind Med* 2003; 43: 461–482.

Ioniserende stråling

IARC Ionizing radiation, part 1: X- and gamma ()-radiation, and neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 75. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2000.

IARC Ionizing radiation, part 2: Some internally deposited radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 78. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2001.

ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 60; Annals of the ICRP, vol 21). Oxford, UK: Pergamon Press 1991.

National Academy of Sciences (BEIR V). Health effects of exposures to low levels of ionising radiation. Washington DC: National Academy Press 1990.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionising radiation, vol I and II (United Nations Sales Publications E.00.IX.3 and E.00.IX.4). New York, NY: United Nations 2000.

Radon

Darby S, Hill D, Doll R. Radon: a likely carcinogen at all exposures. *Ann Oncol* 2001; 12: 1341–1351.

IARC. Man-made mineral fibres and radon. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 43. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1988.

IARC. Ionizing radiation, part 2. Some internally deposited radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 78. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2001.

National Research Council. Committee on Health Risks of Exposure to Radon: BEIR VI. Health Effects of Exposure to Radon. Washington DC: National Academy Press 1999.

UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 2002; 86: 1721–1726.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol I: Sources. New York, NY: United Nations 2000.

Kosmisk stråling

Boice JD Jr, Blettner M, Auvinen A. Epidemiologic studies of pilots and aircrew. *Health Phys* 2000; 79: 576–584.

European Commission. Council Directive 96/29 Euratom. *Off J Europ Communities* 1996; 39: 1–18.

European Radiation Dosimetry Group. McAuley IR, Bartlett DT, Dietz G et al. (eds). Exposure of Aircrew to Cosmic Radiation. 11. EURADOS Report 1996-01. European Commission Report Radiation Protection 85.

Gundestrup M, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 354: 2029–2031.

Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ* 2002; 325: 567.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and Effects of Ionizing Radiation–Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, NY: United Nations 2000.

Zeeb H, Blettner M, Hammer GP, Langner I. Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960–1997. *Epidemiology* 2002; 13: 693–699.

Radiojod og kreft i skjoldbruskkjertelen

Dickman P, Holm L-E, Lundell G et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003; In press.

Franklyn J, Maisonneuve P, Sheppard M et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2111–2115.

Ivanov VK, Tsyb AF, Petrov AV et al. Thyroid cancer incidence among liquidators of the Tsjernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 2002; 41: 195–198.

Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Tsjernobyl. *Nature* 1992; 359: 21.

Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259–277.

Ron E, Doody M, Becker D et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 347–355.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes. New York, NY: United Nations 2000.

Arbeidere i atomkraftverk og grupper som bor nær atomanlegg

Ashmore JP, Krewski D, Zielinski JM et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 564–574.

Black RJ, Sharp L, Harkness EF, McKinney PA. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968–91. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 232–236.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Second Report. Investigation of the possible increased incidence of leukaemia in young people near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland (Chairman: Professor M. Bobrow). London, UK: Her Majesty's Stationery Office 1988.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Fourth Report. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984 (Chairman: Professor B. A. Bridges). Wetherby, UK: Department of Health 1996.

Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh Report. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children (Chairman: Professor B. A. Bridges OBE). London, UK: National Radiological Protection Board 2002.

Doll R, Evans HJ, Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994; 367: 678–680.

Gilbert ES, Koshurnikova NA, Sokolnikov M et al. Liver cancers in Mayak workers. *Radiat Res* 2000; 154: 246–252.

Hattchouel JM, Laplanche A, Hill C. Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br J Cancer* 1995; 71: 651–653.

Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995; 71: 1–5.

Kossenko MM, Degteva MO, Vyushkova OV et al. Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa River region and atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1997; 148: 54–63.

Muirhead CR. Childhood cancer and nuclear installations: a review. *Nucl Energy* 1998; 37: 371–379.

Kraftlinjer

Ahlbom A, Day N, Feychting M et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83: 692–698.

Verkasalo P, Pukkala E, Hongisto MY et al. Risk of cancer among Finnish children living close to power lines. *BMJ* 1993; 307: 895–899.

Verkasalo P, Pukkala E, Kaprio J et al. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer risk in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1047–1051.

Mobiltelefoner

Dreyer NA, Loughlin JE, Rothman KJ. Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* 1999; 282: 1814–1816.

Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 79–86.

Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 203–207.

Muscat JE, Malkin MG, Homson S et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000; 284: 300–317.

Muscat JE, Malkin MG, Shore RE et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 2002; 58: 1304–1306.

Rothman KJ, Loughlin JE, Funch DP, Dreyer N. Overall mortality of cellular telephone customers. *Epidemiology* 1996; 7: 303–305.

8. Kvinner over 25 bør delta i masseundersøkelser for livmorkraft i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.

Cuzick J, Szarewski A, Terry G et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345: 1533–1536.

Coleman D, Day N, Douglas G et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe Against Cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): S1–S38.

Hakama M, Magnus K, Petterson F et al. Effect of organised screening on the risk of cervix cancer in the Nordic Countries. In Miller AB, Chamberlain J, Day NE et al. (eds):

Cancer Screening. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer 1991.

IARC Working Group on Cervical Cancer Screening. Summary chapter. In Hakama M, Miller AB, Day NE (eds): Screening for Cancer of the Uterine Cervix. IARC Scientific Publications No. 76. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1986; 133–142.

Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737–743.

Meijer CJ, van den Brulle AJ, Snijders PJ et al. In Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds): The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus. IARC Scientific Publication No. 119. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1992; 271–281.

NIH. Cervical cancer. NIH Consensus Statement, April 1–3. Bethesda, MD: National Institutes of Health 1996; 43: 1–26.

Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer* 1996; 73: 1001–1005.

Wilson J, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Health Paper 34. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1968.

9. Kvinner over femti bør delta i mammografi-undersøkelser i programmer som er kvalitetssikret etter de europeiske retningslinjer.

Chen HH, Duffy SW, Tabar L, Day NE. Markov chain models for progression of breast cancer. Part I: tumour attributes and the pre-clinical screen-detectable phase. *J Epi Bio* 1997; 2: 25–36.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 3rd edition. Luxembourg: European Commission 2001.

Forrest P. Breast Cancer Screening. London, UK: Her Majesty's Stationery Office 1986.

Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 1047–1053.

IARC. Breast cancer screening. IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.

McCann J, Duffy S, Day NE. Predicted long-term mortality reduction associated with the second round of breast screening in East Anglia. *Br J Cancer* 2001; 84: 423–428.

Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–919.

Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years. *Int J Cancer* 1996; 68: 693–699.

Thomas DB, Gao DL, Self SG et al. Randomized trial of breast examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 355–365.

United States Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Part 1): 344–346.

Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A et al. Report of the European Society of Mastology (EUSOMA) Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993). *Breast* 1993; 2: 209–216.

10. Menn og kvinner over femti bør delta i masseundersøkelser for tykktarms- og endetarmskreft i kvalitetssikrede programmer.

Colorectal Cancer Screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2001; 165: 206–207.

Detsky A. Screening for colon cancer—can we afford colonoscopy? *N Engl J Med* 2001; 345: 607–608.

Gregor DH. Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 1967; 201: 123–125.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–1477.

Kronberg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–1471.

Lieberman DA, Harford WV, Ahnen et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555–560.

Mandel J. Colon and rectal cancer. In Reintgen DS, Clark RA (eds): *Cancer Screening*. St Louis, MO: Mosby 1996; 55–96.

Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.

Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–1607.

Morson BC. *Gastrointestinal Pathology*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications 1979.

Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 26: 653–657.

Towler B, Irwig L, Glasziou P et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *BMJ* 1998; 317: 559–565.

Winawer SJ. A quarter century of colorectal cancer screening: progress and prospects. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18 Suppl): 6S–12S.

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594–642.

11. Delta i vaksinasjonsprogrammer mot hepatitt B-virusinfeksjon.

Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271–285.

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–265.

Brechet C, Jaffredo F, Lagorce D et al. Impact of HBV, HCV, and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinoma in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998; 29: 173–183.

Brugha R, Starling M, Walt G. GAI, the first steps: lessons for the Global Fund. *Lancet* 2002; 359: 435–438.

Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89–94.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645–1651.

La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S et al. Trends in mortality from primary liver cancer in Europe. *Eur J Cancer* 2000; 36: 909–915.

Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387–400.

Villa L, Costa R, Petta C et al. A dose-ranging safety and immunogenicity study of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine in women. Proceedings of the 20th International Papillomavirus Conference, Paris 4–9 October 2002; 97 (Abstr O99).

Andre forhold som har vært vurdert

Hormontilførsel

Bosetti C, Negri E, Franceschi S et al. Relationship between postmenopausal hormone replacement therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2001; 285: 3089.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059.

Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722–727.

Herbert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653–659.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.

La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24: 741–754.

Magnusson C, Persson I, Adami HO. More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1183–1184.

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085–1092.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.

Screening og andre kreftformer

Bartsch G, Horninger W, Klocker H et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417–424.

Boyle P. Screening for prostate cancer: have you had your cholesterol measured? *BJU Int* 2003; In press. Chamberlain J, Moss S (eds). Evaluation of cancer screening. Berlin, Germany: Springer 1996.

Collins MM, Barry MJ. Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *JAMA* 1996; 276: 1976–1979.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–924.

Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105.

Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001; 92: 153–159.

IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. *BMJ* 1986; 293: 659–664.

Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000; 89: 2485–2488.

Parkes C, Wald NJ, Murphy P et al. Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer. *BMJ* 1995; 311: 1340–1343.

Reintgen DS, Clark RA (eds). *Cancer Screening*. St Louis, MO: Mosby 1996.

Scholefield JH, Moss SM. Faecal occult blood screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2002; 9: 54–55.

Screening brief: cervical cancer. *J Med Screen* 1994; 1: 255.

Screening brief: colorectal cancer. *J Med Screen* 1997; 4: 54.

Screening brief: prostate cancer. *J Med Screen* 1996; 3: 164.

Vainio H, Bianchini F. *Breast Cancer Screening*. IARC Handbook of Cancer Prevention, vol 7. Oxford, UK: Oxford University Press 2001.

Wald NJ. Guidance on terminology. *J Med Screen* 1994; 1: 76.

Referanser

- Boyle P, Veronesi U, Tubiana M et al. European School of Oncology advisory report to the European Commission for the "Europe Against Cancer Programme" European Code Against Cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1395–1405. [CrossRef]
- Cook PJ, Doll R, Fellingham SA. A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969; 4: 93–112. [Medline]
- Boyle P, Severi G. Epidemiology of prostate cancer chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35: 370–376. [CrossRef] [Medline]
- Parkin DM, Whelan S, Ferlay J et al. (eds). *Cancer incidence in five continents*, vol VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.
- Doll R, Fraumeni JF, Muir CS. *Cancer Trends*. Oxford, UK: Oxford University Press 1994.
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40: 43–68. [Medline]
- Grulich AE, McCredie M, Coates M. Cancer incidence in Asian migrants to New South Wales, Australia. *Br J Cancer* 1995; 71: 400–408. [Medline]
- Cairns J. *Cancer, Science and Society*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press 1980.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–1308. [Medline]
- Boyle P. Testicular cancer: the challenge for cancer control. *Lancet Oncol* (Submitted).
- Boyle P, Soukop M, Scully C et al. Improving prognosis of Hodgkin's disease in Scotland. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 229–234. [Medline]
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 71–85. [Medline]
- Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. *Eur J Cancer* 1993; 29: 2077–2079.
- IARC. Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 80. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.
- Boice JD Jr, McLaughlin JK. Epidemiologic studies of cellular telephones and cancer risk. SSI report 2002:16. Stockholm, Sweden: Swedish Radiation Protection Authority 2002.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE et al. Lack of effect on long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145–1149. [Abstract/Free Full Text]
- Lee IM, Cook N, Manson JE, Hennekens H. β -carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2102–2106. [Abstract/Free Full Text]
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035. [Abstract/Free Full Text]
- Omen GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effect of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155. [Abstract/Free Full Text]
- Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483–1492. [Abstract]

21. Correa P, Fonthan ETH, Bravo JC et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881–1888. [Abstract/Free Full Text]
22. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 789–795. [Abstract]
23. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutrition Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957–1963. [Abstract]
24. Li JY, Taylor PR, Li B et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1492–1498. [Abstract]
25. McKeown-Eyssen GE, Bright-See E, Bruce WR et al. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. Toronto Polyp Prevention Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 525–536. [Medline]
26. Schatzkin A, Lanza E, Corle D et al. Lack of effect of a low-fat, high-fibre diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000; 342: 1149–1155. [Abstract/Free Full Text]
27. MacLennan R, Macrae F, Bain C et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and β -carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1760–1766. [Abstract]
28. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000; 342: 1156–1162. [Abstract/Free Full Text]
29. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention study. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1300–1306. [CrossRef] [Medline]
30. Baron JA, Beach M, Mandel JS et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101–107. [Abstract/Free Full Text]
31. Hofstad B, Almendingen K, Vatn M et al. Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants. *Digestion* 1998; 59: 148–156. [Medline]
32. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313–1316. [Abstract/Free Full Text]
33. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–1952. [Abstract/Free Full Text]
34. Ladenheim J, Garcia G, Titzer D et al. Effect of sulindac on sporadic colonic polyps. *Gastroenterology* 1995; 108: 1083–1087. [Medline]
35. Calaluce R, Earnest DL, Heddens D et al. Effects of piroxicam on prostaglandin E2 levels in rectal mucosa of adenomatous polyp patients: a randomized phase IIb trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1287–1292. [Abstract/Free Full Text]
36. Thun MJ, Henley J, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252–266. [Abstract/Free Full Text]
37. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352: 93–97. [Medline]
38. Powles TJ, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98–101. [Medline]
39. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371–1387. [Abstract/Free Full Text]
40. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–824. [CrossRef] [Medline]
41. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125–134. [CrossRef] [Medline]
42. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296–300. [CrossRef] [Medline]
43. IARC. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, vol 72. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1999.