

Samle, telle, regne, fortolke – tilbakeblikk på Kreftregisterets statistikkproduksjon og forskning gjennom 70 år

Tom K. Grimsrud

Forskningsavdelingen, Kreftregisteret

E-post: tkg@krefregisteret.no

ENGLISH SUMMARY

Collect, count, compute, interpret – Retrospect on production of statistics and research at the Cancer Registry of Norway through 70 years.

The Cancer Registry of Norway was established 1952 with important initiatives and impetus from WHO and The Norwegian Cancer Society. The main purpose of the Registry has been to describe and explain trends and frequencies in cancer incidence, to analyse the need for cancer prevention and therapy, inclusive of aetiological research, and to study the effects of cancer control. The first report on cancer incidence covering 1953–1954 was published in 1959. In the 1950s, stomach cancer was the most common cancer among men and women combined, breast cancer was the most frequent cancer in women, and lung cancer was rising in men (observed in the mortality rates). Identification and the full understanding of different aspects of smoking and cancer remained a challenge from the 1950s through the 1980s, nationally and internationally. From 1977 to 1989, the Cancer Registry produced incidence reports every year with tables presenting absolute numbers and crude rates. In the 1990s, age-standardisation appeared in routine data, both in national, county, and historical rates. During the initial decades, important scientific support was received from Denmark, UK and the USA. Nordic co-operation has always been vital for exchange of experience, for comparisons, and for addressing rare cancer forms. Studies of occupational cancer emerged from the early 1970s, starting with nickel refiners and asbestos cement workers. The number of scientific publications and defended doctoral theses rose markedly during the 1990s and after, with projects directed towards aetiology (lifestyle, medication, occupation, environmental exposures), early diagnosis and screening, clinical issues, predictions, survival, biomarkers, and socio-economic factors.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Kreftregisteret er et nasjonalt sykdomsregister, eller helseregister som det heter i henhold til lovgivningen. Men det er først og fremst sykdomstilfeller som registreres, data som brukes til å fremskaffe viktig informasjon om kreftsykdommenes utviklingstrender, årsaker, behandling og forebygging. Kreftregisteret er en nasjonal enhet, organisatorisk plassert i et lokalt helseforetak (HF), Oslo universitetssykehus HF. Videre spenner institusjonen over et bredt spekter av sykdomsrelaterte aktiviteter, med forskning, organisering av masseundersøkelser og informasjonsarbeid som tre hovedpilarer. Beskrivende statistikk og forskning er to røde tråder som har knyttet registerets aktiviteter sammen gjennom de 70 årene som har gått.

Det er på mange måter et kunstig skille mellom beskrivende (deskriptiv) statistikk og analytisk epidemiologisk forskning. I den analytiske epidemiologien sammenlignes ofte kreftforekomst, behandling eller prognose i befolkningsgrupper med ulik historikk, eksponering eller bakgrunn. Men slik forskning starter nesten alltid med en beskrivelse av kunnskaps-situasjonen og datamaterialet. Sannsynlighetsregning, modellering, vurdering av forventet tilfeldig variasjon og alternative beregninger er viktige elementer, både i en årsaksrettet analyse og i beskrivende statistikk.

Dagens forskning i Kreftregisteret er mer mangfoldig enn noen gang, og står i kontrast til de første årenes relativt enkle telling av nye krefttilfeller fordelt

på kreftform, kjønn, alder, fylker og bosted i by- eller landlige strøk. I denne artikkelen skal vi følge noe av denne utviklingen, som i sterkt økende grad har inkludert analytiske studier av årsakssammenhenger og kliniske aspekter, i tillegg til mer avansert beskrivende statistikk. En forutsetning for å kunne tolke resultatene er at man vet noe om kvaliteten og påliteligheten av det datamaterialet som står til disposisjon. Artikkelen gir noen blikk inn i de aktivitetene som har bidratt til å bygge opp innsikt, erfaring og ny kunnskap.

KORT OM EPIDEMIOLOGI

For å rapportere og fremskaffe kunnskap om kreftsykdommenes utbredelse, årsaker, forebygging, og behandling benyttes forskningsbaserte metoder, som vi henter fra faget epidemiologi (1), eller "læren om sykdommenes utbredelse og determinanter" (determinanter = årsaker eller risikofaktorer). Faget var tidligere mest knyttet til smittsomme sykdommer (jf. begrepene epidemi og pandemi), men metodene er generelle, og er anvendelige også til studier av ikke-smittsomme sykdommer, tilstander og adferd – som også kan utvikles og utbre seg i sosiale miljøer.

De fleste av Kreftregisterets fagfolk, veiledere, doktorgradskandidater, og ansatte i stab og støtteapparat gjennom tidene vil forbli unevnt i denne artikkelen. Vit derfor, kjære leser, at usynlig og rutinepreget arbeid,

som vi alle har ganske mye av, faktisk er like nødvendig som den innsatsen som får mest oppmerksomhet. Kreftregisterets kropp og sjel har til alle tider vært en kollektivt arbeidende, tverrfaglig organisme, der motivasjon, nysgjerrighet og langsiktig systematisk arbeid er kjerneverdier.

Noen av de mer synlige aktørene, blant annet epidemiologer, statistikere, medisinerer og andre forskere, har fått sine navn nevnt i det lange, men ufullstendige utvalg av publikasjoner som er ført opp til slutt i artikkelen.

MÅTTE VITE MER

Etableringen av Kreftregisteret kom som et svar på et lenge erkjent behov for mer kunnskap. Tidlige initiativer førte ikke fram før spørsmålet om et norsk kreftrregister ble tatt opp i hovedforsamlingen til Verdens helseorganisasjon (WHO) etter den andre verdenskrig. Nasjonalt lyktes man etterpå i å samle faglig, frivillig og politisk støtte, og i 1951 kom en forskriftsfestet meldeplikt for kreftsykdom pluss andre styrende bestemmelser for et permanent kreftrregister. Utgiftene ble delt mellom Staten (ved Sosialdepartementet og Helsedirektoratet), Radiumhospitalet og den nystiftete Landsforeningen mot kreft (LmK), og dertil regnestøtte fra Statistisk sentralbyrå. LmK var helt sentral og dekket store deler av driften fra sine gaver og innsamlede midler, tidvis over 80 % av det totale budsjettet, inntil Sosialdepartementet overtok ansvaret i 1979 (2-5).

I 1952 ble dørene åpnet for tre ansatte (6). Legen Einar Pedersen var faglig og administrativ leder, mens mottak av meldinger og andre driftsoppgaver tilfalt fru Ragnhild Rhodes og sykepleier Zaren Wang. I følge "Statutter for Kreftregisteret" fra 1951 var formålet (7):

- 1) å klarlegge kreftsykdommenes utbredning i Norge,
- 2) å bidra til å belyse behovet for forebyggende og kurative tiltak mot kreftsykdommene i Norge, og
- 3) å bidra til å analysere virkninger av de forebyggende og kurative tiltak som er eller blir iverksatt mot kreftsykdommene i Norge.

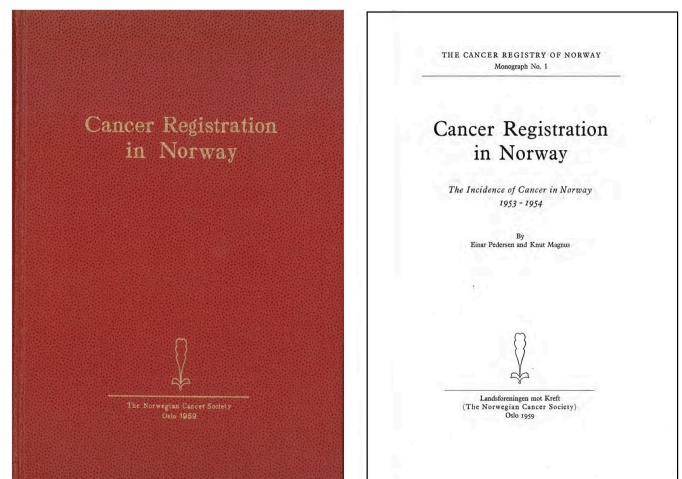
Den dag i dag (2022) gjør Kreftregisteret nettopp dette: mottar meldinger om nye tilfeller av kreftsykdom, kvalitetssikrer opplysningene, registrerer, utarbeider regelmessige rapporter, organiserer og vurderer forebyggende tiltak og screening, og leverer data til forskning i egen og andres regi. Resultatene brukes av forvaltning, helsevesen, klinikere og næringslivet for kunne tilby bedre behandling og bedre forebyggende tiltak. Se for øvrig dagens kreftrregisterforskrift (8).

"KREFT I NORGE"

Hva gjør man med seks tomme hender, uten data, og uten erfaring eller tradisjoner å støtte seg til? Første mål for Kreftregisteret var naturligvis å samle inn og systematisere opplysninger om kreftsykdom, og finne ut om dataene kunne gi pålitelig informasjon om antallet og fordelingen i kongeriket. Gode råd hentet man fra utlandet, både fra «storebrødre» i registersammenheng

i Danmark og USA (New York, Connecticut), og fra dyktige epidemiologer i de samme land, samt i Storbritannia.

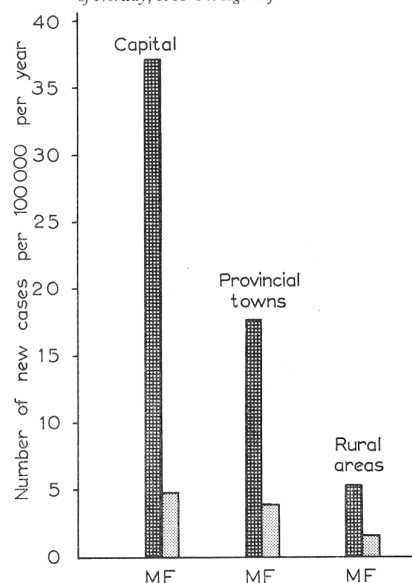
Kreftrregisterets første store publikasjon var "Monograph No. 1", publisert i 1959 av overlege Einar Pedersen (1917–1991) og aktuar dr.philos. Knut Magnus (1924–1997, ansatt fra 1957) (Figur 1). "Cancer registration in Norway" het rapporten, som bygde på de registrerte nye krefttilfellene fra de to første fulle årgangene 1953 og 1954 (9). Rapportene fortalte om rutinene for registrering, og litt om landet og befolkningen. Historiske tall for noen kreftformer ble hentet fra det eksisterende Dødsårsaksregisteret over utviklingen av kreftdødeligheten i Norge (aldersstandardiserte mortalitetsrater), mens tabellene ellers serverte antall og ujusterte rater (rårater, ikke aldersstandardisert) for nye krefttilfeller (insidens). Både Einar Pedersen og Knut Magnus var begge medlem av Nordisk demografisk forening på 1960-tallet (10). Det mer enn antyder at det her var hele *befolkningen* som var "pasienten". En tidsskriftsartikkel om verdien av registrering i kreftarbeidet ble publisert i 1960 (11).



Figur 1. Omslag og titelside på Kreftregisterets første rapport om kreft i Norge, "Monograph No. 1", basert på de to årgangene 1953 og 1954 samlet (9).

Et par funn fra Kreftregisterets første insidensrapport skal nevnes: Det var markert høyere forekomst av *leppe- og munnhulekreft* blant menn enn blant kvinner, størst forskjell var det i Oslo, litt mindre ulikt mellom kjønnene i andre byer, og ganske lik forekomst for kvinner og menn på landsbygda. Dødeligheten av kreft i *magesekken* og i *spiserøret* hadde vært nedadgående i Norge siden 1930, men med gjennomgående høyere mortalitetsrater for menn enn for kvinner. Kjønnfordelingen ble bekreftet i insidenstillene. Med dagens kunnskap kan vi peke på de viktigste faktorene som antas å ligge bak noen av observasjonene: Solstråler er en risikofaktor for leppekreft, og fordelingen mellom kvinner og menn i by og på landet avspeiler antakelig fordelingen av utendørs arbeid. Munnhulekreft og spiserørskreft har alltid vært relativt sjeldne kreftformer

Fig. 17. Number of new cases of primary lung cancer (Int. List No. 162) per 100,000 per year in Capital, provincial towns, and rural areas of Norway, 1953–54. Age-adjusted rates



A

Table 6. Number of new cases of cancer of digestive organs per 100,000 per year in urban and rural areas of Norway, 1953–54. Age-adjusted rates

Int. List No.	Site	New cases per 100,000 per year				Ratio urban/rural		Ratio males/females	
		Males Urban	Males Rural	Females Urban	Females Rural	Males	Females	Urban	Rural
150	Oesophagus	9.3	2.5	2.3	1.1	3.72	2.09	4.04	2.27
151	Stomach	62.4	56.2	33.4	34.4	1.11	0.97	1.87	1.63
152	Duodenum, small intestine	0.9*	0.6*	0.2*	0.5*	1.50*	0.40*	4.50*	1.20*
153	Large intestine	18.5	11.3	14.8	10.4	1.64	1.42	1.25	1.09
154	Rectum	11.8	8.0	7.7	4.9	1.48	1.57	1.53	1.63
155	Liver, primary	2.9*	0.9*	2.6*	1.6*	3.22*	1.63*	1.12*	0.56*
156	Liver, sec. and unspecified	2.6*	3.0*	2.3*	3.0*	0.87*	0.77*	1.13*	1.00*
157	Pancreas	10.6	5.1	6.9	3.6	2.08	1.92	1.54	1.42

* Based on small numbers.

B

Figur 2. Figur (A) og tabell (B) fra Krefregisterets første rapport om kreft i Norge for 1953–1954 (9). Stolpediagrammet (A) viser aldersstandardiserte rater for lungekreft etter kjønn og bosted (M = menn; F = kvinner; Capital = Oslo; Provincial towns = andre byer og tettbygde strøk; Rural areas = landsbygd og griskrendte strøk). Tabellen (B) viser kreft i fordøyelsessystemet etter kjønn og bosted med aldersstandardiserte rater for menn og kvinner. Menn som bor i by og tettbygde strøk, har i de fleste tilfellene høyest rate.

i Norge, og hovedsakelig et byproblem, knyttet til alkohol og røyking, og derfor mest vanlig blant menn i byen, mens fordelingen mellom kjønnene av samme grunn var mer lik i landlege strøk. Smitte med magesekk-bakterien *Helicobacter pylori* rammet ofte i familier, og sykdommen henger sammen med tidligere tiders hygieneforhold, samtidig som røyking og visse kostholdsfaktorer nok også kan ha medvirket til kjønnsforskjeller for denne kreftform (Figur 2).

Kjente risikofaktorer kan som regel ikke forklare alle tilfeller av kreftsykdom, men de ligger ofte bak og påvirker de store utviklingstrekkene. Det kan også være geografiske forskjeller i diagnostikken. At leppe og munnhule blir sett under ett, illustrerer en av utfordringene ved inndeling av kreftformer og studiet av årsaker: Leppene vender både mot det ytre miljø (solstråling), og mot det indre miljø (munnhulen), og det siste avspeiles i sammenhengen med alkohol og røyk.

RATER OG RUTINERAPPORTER

Absolutte antall, talletall, har vært en viktig del av rapportene. De gir nødvendig informasjon for en god dimensjonering og fordeling av helsetjenester i befolkningen. Rater ble også presentert, men ofte uten aldersstandardisering i rutinerapportene. Men også de bakenforliggende befolkningstall og aldersfordelingen der fulgte med, så en regnekyndig leser kunne selv beregne både aldersspesifikke og aldersstandardiserte rater, iallfall på det nasjonale nivå. Til det trengs bare de 4 basale regneartene.

Den første tiden kunne det gå fra 2 til 5 år mellom insidensrapportene, men fra 1977 kom årlige rapporter med nye tilfeller (insidens), vist som antall tilfeller fordelt på alder, kjønn, bosted i by/landdistrikter, og bostedsfylke – og fortsatt uten aldersstandardisering, som vi med dagens øyne ville ha forventet å se. Utregningen er var kanskje for ressurskrevende uten datamaskiner.

Siden 1992 har aldersstandardiserte rater (ASR) alltid vært oppgitt rutinemessig i de årlige rapportene om kreft i Norge, sammen med nabotabeller som viser antall nye krefttilfeller. Ved justering for alder (aldersstandardisering) kan man i prinsippet bruke ulike standard-befolkninger (som her innebærer en gitt aldersfordeling). Den dag i dag varierer valg av standard-befolkning mellom ulike norske statistikkprodusenter (f.eks. Statistisk sentralbyrå, Krefregisteret og Folkehelseinstituttet). Valg av standard kan variere med hvilket formål man har for sammenligningen. Valg av standard er derfor ikke standardisert (!).

Den store fordelen med aldersstandardiserte tall (helst rater per 100 000 personer) er at de med stor rett kan sammenlignes direkte, på tvers av kjønn, tidsperiode og bosted (by/land/fylke/nasjon) gitt at omregningen er utført med samme standard-befolkning for alle ratene. For kreftsykdom, som hovedsakelig rammer personer etter fylte 50 år, er andelen godt voksne personer i befolkningen helt avgjørende for kreftforekomsten (insidensraten). Valg av standardbefolkning får derfor stor innvirkning på måltallets størrelse ("antall årlige nye krefttilfeller per 100 000 personer").

Men rett skal være rett: Også i de første tiårene ble aldersstandardisering utført når det var spesielle forhold som skulle belyses. Det fremgår i eksemplene fra tidlige rapporter og artikler om skjoldkjertelkreft og underlivskreft (Figur 3). En kommentar til tabellen for skjoldkjertelkreft (cancer thyreoidea) fra 1956 (Figur 3): Selv i dag, nesten 70 år senere, og etter flere forskningsprosjekter, er det uklart hva som ligger bak de observerte forskjellene over tid og geografi i forekomsten av skjoldkjertelkreft (12-16). Kanskje er det diagnostisk aktivitet som påvirker bildet.

I 2005 kom statistikerens Freddie Bray til Kreftregisteret, og han ga et stort løft til innhold og form på Kreftregisterets årlige kreftrapporter. Bray ble senere ansatt ved WHO's internasjonale kreftforskningssenter (IARC) i Lyon i Frankrike. Kreftregisteret har gjennom mange tiår hatt et gjensidig og utbytterikt forsknings-samarbeid med IARC.

Alle utgaver av Cancer in Norway siden 2005 er gjort lett tilgjengelig i pdf-format på Kreftregisterets nettsider (<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/>). De som er interessert i flere data, kan hente det fra en åpent tilgjengelig, interaktiv databank, som også tilbyr kart med illustrasjon av geografiske forskjeller. Data er tilrettelagt for elektronisk viderebehandling, fremstilling av grafer, aldersjustering med andre standarder, og valg av perioder eller kreftformer. Veien fra de første enkle tabellene med telletall til dagens elektroniske presentasjoner er en tur med svymiltsstøvler.

KOMPETANSEOPPBYGGING

Utenlandsk interesse og hjelp kom til uttrykk både gjennom faglig samarbeid og økonomisk støtte. Overlege Einar Pedersen utviklet et verdifullt nettverk, og knyttet viktig kompetanse til Kreftregisteret på fagområder som databehandling, statistikk, patologi og samfunnsmedisin. Overlege Pedersen og hans "profesjonelle" kolleger hadde god kontakt med engelske og amerikanske forskere, enkelte av dem nærmest legender i epidemiologiens historie, som den amerikanske statistiker William M Haenszel (1910–1998) (17), den britiske legen og epidemiologen Sir Richard Doll (1912–2005) (18), og den amerikanske statistiker Jerome Cornfield (1912–1979) (19).

For enkelte alvorlige sykdommer har årsakene oppigjennom historien vært ganske lette å få øye på (jf. smittsomme sykdommer, sult, kulde og kriger). Ikke-smittsomme sykdommer, som kreft, rammer ofte i eldre alder, og det kan være vanskelig å avdekke årsakene. 1800-tallets fremskritt i bakteriologien og patologien var en stor inspirasjonskilde for pionerene på kreftområdet helt fra starten av 1900-tallet. Patologenes vurdering av celleprøver og svulster utgjør fortsatt en grunnmur i Kreftregisteret hoveddatabase, basert på mikroskopi, fargeteknikker, immuntester og etter hvert flere kjemiske og molekylærbiologiske metoder. Derved påvises celler med endrete egenskaper, som kanskje deler seg og vokser ukontrollert. Fremdeles kan

A TABELL III (Kreftregisteret). *Hyppigheten av ca. thyreoidea i de fire nordligste fylker, sammenlignet med landet forøvrig.*

	♂	♀
Sør-Norge	1	1
Nord-Trøndelag	1,4	1,6
Nordland	1,9	1,7
Troms	3,7	2,6
Finmark	4,6	7,7

B Table 16. *Number of new cases of cancer of breast and genital organs (Int. List Nos. 170–172, and 175) among females per 100,000 per year, by marital status. Adjusted for age and urban-rural residence*

Int. List No.	Site	Married or previously married	Unmarried	Ratio married/unmarried
170	Breast	42.2	59.9	0.70
171	Cervix	21.9	9.6	2.28
172	Corpus	7.3	12.7	0.57
175	Ovaries	11.2	16.3	0.69
170, 171, 172, 175	Total	82.6	98.5	0.84

Figur 3. Tabeller fra tidlige kreftregisterpublikasjoner med aldersstandardiserte rater: (A) Rate-ratio for skjoldkjertelkreft etter kjønn og bosted 1952–1954 trykt 1956 (12), og (B) insidensrater for kvinnelig bryst- og underlivskreft etter sivil status trykt 1959 (9).

likevel forstadier til kreft og små svulster være en utfordring i diagnostikken.

Tradisjonelt har patologene publisert sine studier som kasus-serier (= rekker av sykdomstilfeller). Kreftregisterets hoveddatabase er på sett og vis en eneste lang nasjonal kasus-serie. Epidemiologien bygger videre på kasus-serien ved hjelp av informasjon om hele befolkningen, populasjonen, som alle sykdomstilfellene oppstår i. Derved kan man sammenligne rater og risiko, og benytte regresjonsanalyser som tar hensyn til et mangfold av bakenforliggende faktorer og antatt tilfeldig variasjon. Kobling av data skjer på individnivå (fødselsnummer), men med svært strenge krav til konfidensialitet og personvern.

Sammenhenger som vi i dag tar for gitt, var ikke selvsagte på 1950-tallet. Den medisinske kunnskapen om sykdomsårsaker var lenge preget av enklere resonnementer, muligens inspirert av infeksjonssykdommene: Uten en mikroorganisme, ingen sykdom. Om det bare hadde vært like enkelt med kreftsykdommene!

TRE STORE UTFORDRINGER: MAGESEKK, BRYST OG LUNGE

Tre av de viktigste utfordringene på kreftområdet i 1950-årene var kreft i magesekken (vanligste kreftform blant kvinner og menn sett under ett), brystkreft (vanligste kreftform blant kvinner), og lungekreft (som var sterkt økende i forekomst av nye tilfeller, spesielt blant menn). Her var det mange viktige og uløste spørsmål som gjaldt diagnostikk, tidligdiagnostikk, behandling og forebygging. For å forebygge aktivt kreves kunnskap om årsakene.

Kreft i magesekken hadde vært den vanligste kreftform i Norge helt siden 1800-tallet, fordi sykdommen var vanlig både blant kvinner og menn. Dødelighetsratene (fra Dødsårsaksregisteret) viste imidlertid at sykdommen var på retur. Nedgangen ble etter hvert dramatisk, og har fortsatt gjennom tiår etter tiår – helt til den viktigste årsaken ble avdekket på 1980-tallet, med god hjelp fra bakteriologien: *Helicobacter pylori* (20). På 1970-tallet doserte man for medisinerstudenter at ingen bakterie kunne overleve i magesekkens saltsyre. *Helicobacter pylori* derimot, er en bakterie som beskytter seg selv ved produksjon av et syrenøytraliserende stoff, og faktisk forårsaker magesår og magekreft. Oppdagelsen ble belønnet med nobelprisen i 2005.

Interessant nok ble bakterien oppdaget og beskrevet allerede på slutten av 1800-tallet (21), allerede før Alfred Nobel (1833–1896) hadde innstiftet sin pris. Den gang skjønte man ikke betydningen, og ingen kunne gjøre seg nytte av dette funnet. Dagens bedre hygieniske forhold har, til tross for en historisk mangel på kunnskap, og delvis hjulpet av sunnere kosthold og mindre røyking, æren for at sykdommen nå er blitt ganske sjelden.

Brystkreft var – og er – den vanligste kreftform hos kvinner. Det har lenge vært erkjent at behandlingen blir enklere og mer effektiv når sykdommen oppdages i et tidlig stadium. Ønsket om tidlig diagnostikk sto derfor sterkt, både blant kvinner generelt og blant fagfolk, allerede på 1950-tallet. Landsforeningen mot kreft satte i gang en undersøkelse (1956–1959) der mer enn 60 000 kvinner i fire norske fylker ble intervjuet om graviditet og fødsler, og ble tilbudt manuell legeundersøkelse av brystene. Studien var et samarbeid mellom Landsforeningen LmK, andre frivillige organisasjoner og helsemyndighetene. Overlege Pedersen ved Kreftregisteret skrev en foreløpig rapport i 1962 med svært usikre konklusjoner – naturlig nok vil vi si i dag (22). Data-materialet ble senere koblet mot Kreftregisterets database og brukt i viktig forskning om svangerskapsforhold og risiko for hormonrelaterte kreftformer (23). Arbeidet fra 1950-tallet kan sees som en forløper for dagens nasjonale mammografiprogram, som startet 40 år senere, først med en pilotstudie i 1995, så landsdekkende fra 2005, forankret i Kreftregisteret.

Lungekreft hadde aldri noen nevneverdig utbredelse i Norge før etter 2. verdenskrig, skjønt det er vanskelig å si om sykdommen var underdiagnostisert i de årene hvor tuberkulosen fortsatt var utbredt og tok livet av mange pasienter. Ganske tidlig på 1900-tallet økte dødeligheten av lungekreft i Storbritannia, USA og en del andre vestlige land. Også i Norge så man en økning, først riktignok på dødelighetstallene gjengitt i Kreftregisterets første monografi, 1959 (9). Etter hvert som de årlige insidensratene ble mange nok, kunne økningen i lungekreft følges i Kreftregisterets egne insidenstall. Hvor mye av økningen som kunne tilskrives ny og bedre diagnostikk (f.eks. røntgenfotografering), var lenge et diskusjonstema, nasjonalt og internasjonalt.

Kartlegging av mulige årsaker til lungekreft skjøt også fart etter krigen, og i Norge kastet patologene seg

først på. Den markante patologen Leiv Kreyberg observerte tidlig på 1950-tallet en sammenheng mellom røyking og enkelte histologiske undergrupper av lungekreft (24). I dag har fordelingen mellom de histologiske undergruppene endret seg, og det er enighet om at de fleste former for lungekreft viser en sterk sammenheng med pasientenes livslange røykevaner. Overlege Pedersen med sine nasjonale insidenstall og befolkningstall var på sin side mindre skråsikker enn patologene. Da Pedersen i 1956 skrev om lungekreft i Legeforeningens tidsskrift, ble ikke røyking nevnt med ett ord (25).

En leder i samme tidsskrift hadde mant til forsiktighet i 1954: "Vi har [...] pekt på det noe uheldige i at publikum og presse gis uttalelser som kunne tyde på at det allerede nå foreligger godtatte konklusjoner om lungekreftens årsaksforhold." På den tiden var dessuten mange kreftformer hyppigere enn lungekreft blant norske menn: kreft i magesekk, prostata, hud, lymfe og beinmarg, urinveier og tykktarm (9).

Forståelsen av epidemiologiske analyser, av fortolkningen og viktigheten, var nok også begrenset, både i Norge og i andre land. Metodisk var faget epidemiologi relativt ungt: "Moderne epidemiologi" var i en tidlig fase. Likevel kan vi slå fast at sterke fagmiljøer i andre land faktisk anerkjente røyking som en viktig årsak allerede i 1957 og 1958 (Nederland og Sverige) (26). I lys av dagens kunnskap om epidemiologi og statistikk vil man hevde at de gode studiene fra Storbritannia og USA allerede i 1950 ga overbevisende holdepunkter for en nær sammenheng med røyking.

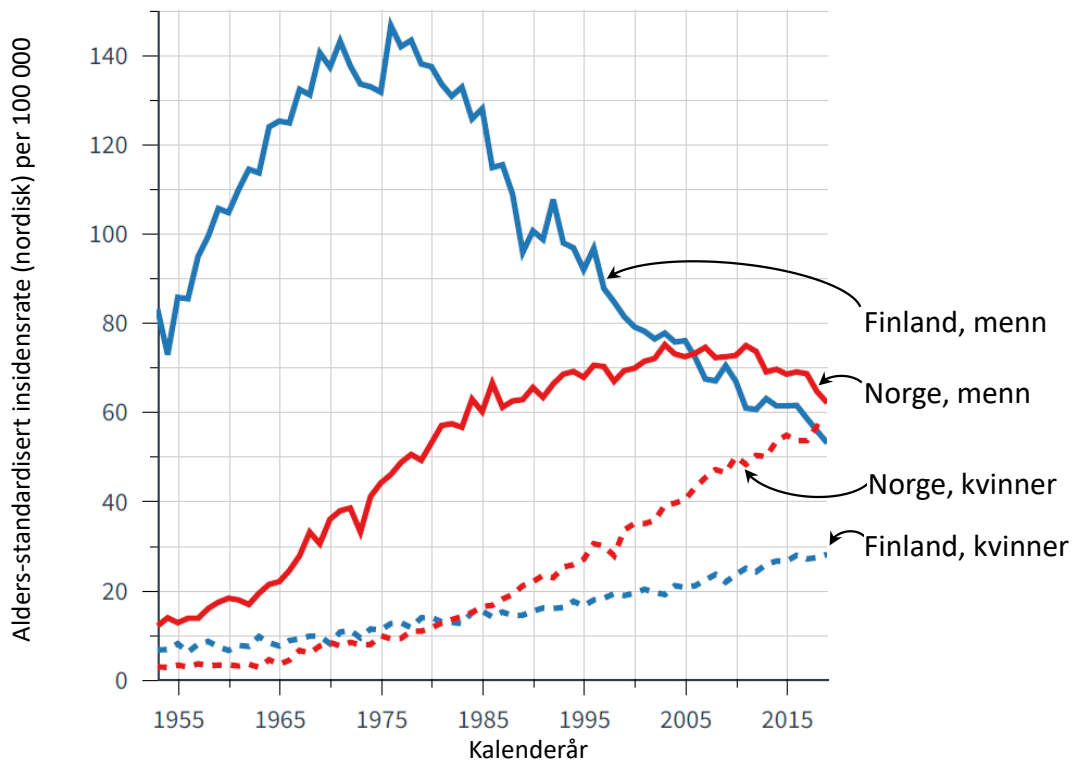
LUNGEKREFT I NORGE OG FINLAND

I 1959 pekte WHO på at dødeligheten av lungekreft blant finske menn kunne være opptil 6 ganger høyere enn blant norske menn. Skyldtes det forskjeller i diagnostiske rutiner, ulikheter i meldesystemet, eller feilkoding (27)? En samarbeidsstudie ble satt i gang mellom de to nasjonale kreftregisterene.

Finske menn var tidlig ute med å røyke sigaretter, delvis etter innflytelse fra Russland. Men allerede i 1962 var forskjellen i andelen røykere minimal mellom Norge og Finland (28). Hva med tilleggsfaktorer som badstuba, eller luftforurensning? Sammenhengen mellom røyking og lungekreft var ettertrykkelig slått fast før 1965, og kanskje desto mer må vi undre oss hvordan *tidsfaktoren*, dvs. avstanden i tid mellom eksponering og sykdom, kunne bli så mangelfullt fanget opp i forskernes analyser for få tiår siden. Kanskje var vi blendet av kunnskapen om infeksjonssykdommenes akutte forløp og korte inkubasjonstider? I kreftssammenheng kan *historikken* være vel så viktig som de dagsaktuelle røykevanene. Så sent som i 1987 konkluderte finske og norske forskere at de observerte forskjellene i lungekreftisiko mellom norske og finske menn *nesten i sin helhet* kunne forklares av ulikheter i røykevanene (29). Dette "falt på plass" etter at man la vekt på røykevanene *15 år før diagnose*.

NORDCAN er et nettsted som tilbyr kreftdata fra

Lungekreft, årlig alders-standardisert insidensrate per 100 000, menn og kvinner i Finland og Norge, 1953–2020 (nordisk standardbefolkning)



NORDCAN | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 9.1 - 27.09.2021

Figur 4. Lungekreft i Norge og Finland, årlige aldersstandardiserte rater (nordisk standardbefolkning) for kvinner og menn gjennom 68 år.

alle de nordiske kreftregistrene. Av Figur 4, hentet fra samme nettsted, ser vi hvordan trenden for den aldersstandardiserte lungekreftrenten faktisk snudde blant finske menn mot slutten av 1970-tallet – uten at vi ser noen tilsvarende endring i Norge. Først utpå 2000-tallet ser vi at raten flater ut for norske menn (menn i alle aldre, aldersstandardisert). I dag er lungekreftrenten blant menn på retur i begge land, men faktisk høyere i Norge enn i Finland, både for kvinner og for menn. Man må spørre seg: Hva skyldes den langsomme nedgangen i lungekreft i Norge, når den viktigste årsaken har vært slått fast i snart 60 år?

Fortsatt forårsaker de historiske og aktuelle røykevanene flere lungekrefttilfeller enn vi noen gang har sett her i landet. Tobakksvaner og tobakksrelatert sykdom påvirker behandlingsvalg og prognose. Men dagens kreftregisterforskrift tillater ikke at røykevaner registreres i Kreftregisterets hoveddatabase – med mindre pasienten har fått anledning til å reservere seg, noe som er vanskelig å få avklart og dokumentert i travle sykehusavdelinger. Resultatet er at Kreftregisterets rutinemessige vurderinger av årsaker, forebygging og behandlingseffekter må skje uten tilgang til pasientenes røykevaner.

En suksess i denne ellers triste historie er at lungekreftrenten blant norske menn aldri kom i nærheten av de høye ratene vi så blant finske menn rundt 1975.

Vi lyktes altså, men bare med en halvveis seier. Medaljens bakside viser at det oppsto nesten 100 000 nye tilfeller av lungekreft i 50-årsperioden 1970–2020 blant norske kvinner og menn (30). De aller fleste, kanskje 80 %, kunne vært unngått i fravær av tobakk. Den forebyggende innsatsen har åpenbart vært utilstrekkelig. Noe av årsaken ligger hos tobakksindustrien, men samfunnsansvaret hviler (fortsett) tungt på fagmiljøer og politiske myndigheter.

KONKURRANSE MELLOM PATOLOGI OG EPIDEMIOLOGI

Noen patologer har nok opplevd epidemiologien som en gjøkunge: en sterk konkurrent om oppmerksomhet og om kreftforskningsmidler. En slik diskusjon blusset opp i 1972 etter offentliggjøringen av høy kreftisiko blant ansatte ved et nikkerverk i Norge. Kreftfare blant nikkelarbeidere var påvist også i andre land, selv om produksjonsprosessene var ulike. På kort tid ble det satt ned offentlig utvalg som skulle vurdere skadene av kreftfremkallende stoffer i norsk yrkesliv. Overlege Arne Bruusgaard i Arbeidstilsynet slo fast at rapporten fra nikkerverket skjerpet oppmerksomheten på nasjonalt nivå (31). Nyutnevnte helsedirektør Torbjørn Mork ledet det offentlige utvalg som ga sin innstilling 3 år senere (32). De anbefalte en satsing på epidemiologiske

studier av krefttrisiko i norsk arbeidsliv. Det utløste noe avisen Verdens Gang (VG) kalte en ekspertkrangel med sterke protester og etterlysning av patologenes rolle i kreftforskningen. Debattinnlegg og uttalelser kom også i Legeforeningens tidsskrift (34).

I diskusjonen ble det blant annet påpekt at man ikke hadde avsatt midler til "forskning av kreftfremkallende stoffer i forbindelse med oljeindustrien". Hvorfor hadde ikke helsemyndighetene "reagert på slike ting tidligere?" (33). Men fortsatt skulle det gå mer enn 20 år før oljeindustrien og Kreftregisteret fikk etablert et prosjekt for å undersøke disse spørsmålene.

Fagene patologi (læren om sykdom i celler og vev) og toksikologi (læren om gifter) er ikke blitt mindre viktige med årene, og de er fortsatt høyst relevante for kreftforskningen. Men kampen om ressursene er blitt hardere, påvirket av kostbare analyser, genetisk kartlegging, og forskning på avanserte behandlingsmåter. Det er utfordrende å styre pengebruken i en situasjon med ekspansiv kunnskapsutvikling.

Etter overlege Pedersens avgang, var direktørstillingen ved Kreftregisterets ledig, og nærmest som et Columbi egg, ble lederoppgaven gitt til en kvinne og patolog, Frøydis Langmark. Hun ble raskt en varm forsvarer både for patologien og for epidemiologien, og fikk økende oppmerksomhet og interesse fra mange fagmiljøer: statistikere, kreftspesialister, samfunnsmedisinere, kirurger, patologer, biologer, yrkeshygiene, kjemikere og arbeidsmedisinere. Langmark ble ansatt i 1980, og var direktør gjennom 3 tiår til hun gikk av med pensjon i 2011. Det ble en tid med konsolidering, videreutvikling av kjerneaktiviteter, nye tanker og ansvarsområder, og, ikke minst, en vitenskapelig vekstperiode for hele Kreftregisteret.

Utviklingen i Kreftregisterets forskning tok nå mange retninger på en gang, både mot årsaksforskning og kliniske problemstillinger. Forventninger om mer forskning var allerede til stede for de "store" (hyppige) kreftformene. Noen studier og forskningsprosjekter kom som en naturlig konsekvens av hvilke muligheter som eksisterte for å koble informasjon om bakgrunnsfaktorer, eksponering og kreftsykdom ved hjelp av fødselsnumre. Initiativer til forskning kom fra forskere ved Kreftregisteret, øvrige deler av norsk helsevesen, fra Norden og internasjonale miljøer, fra Kreftforeningen, departementer og Forskningsrådet.

MIGRANTSTUDIEN, DOKTORGRADER OG MENNESKETS "INDRE MILJØ"

En av de store studiene som ble finansiert fra utlandet på 1960-tallet, hadde stor betydning for Kreftregisterets forskning gjennom de etterfølgende 30 år. Det gjelder den såkalte migrantstudien, som rettet seg mot utvandrere til USA fra europeiske land og deres familiedlemmer som ble værende i Europa. Den *norske* delen av dette "migrantmaterialet" (dvs. de som ble igjen i Norge) utgjorde grunnlaget for norske prospektive studier av kosthold og kreft i mage-tarmkanalen av Erik Bjelke i 1973 (35). Han var den første av Kreft-

registerets ansatte som disputerte på et kreftrelatert emne, og han ble senere professor i epidemiologi ved Universitetet i Bergen. I de etterfølgende årtier er migrantmaterialet benyttet av mange forskere. Også andre av pionerene ved Kreftregisteret avla doktorgrader i nær tilknytning til sine ansettelse, med kreftrelaterte eller andre emner: Torbjørn Mork i 1960 (36), Knut Magnus i 1969 (37), Steinar Tretli i 1991 (38), og Sverre Harvei i 1998 (39).

Fra 1990-tallet var Kreftregisterets forskningsavdeling todelt, én gruppe hadde hovedfokus rettet mot yrke og ytre miljø, ledet faglig og administrativt av Aage Andersen, mens den andre gruppen rettet oppmerksomheten mer mot "menneskets indre miljø" ledet av statistiker og epidemiolog Steinar Tretli. Til det sistnevnte indre miljø ble regnet kreftsykdommer som kan være (delvis) hormonelt betinget, samtidig som man både den gang og senere studerte andre risikofaktorer som kroppsmål, kosthold, vitaminer, soling, fysisk aktivitet og sårbare eksponeringsperioder i menneskelivet (40-46). Også sosiale forhold og inntekt har vært tema for kreftstudier (47). På flere områder (sårbare perioder og vitamin D) har norske studier vært i fronten og gitt støtet til lignende forskning i andre land og andre norske miljøer.

Grensene mellom forskningsgrupper er ikke alltid entydige og krystallklare. Prosjekter rettet mot det "indre miljø" var ofte rettet mot kreftformer som kan ha flere årsaker (underlivskreft, brystkreft, testikkelkreft, prostatakreft, tarmkreft, kreft i sentralnervesystemet og urinblærekreft) (48-56).

Grunnstammen av veiledere og faste forskere fra årene før år 2000 besto i tillegg til avdelingslederne av Eystein Glatte, Sverre Harvei og Tor Haldorsen, som alle har bidratt tungt i referanselisten til denne artikkel. Nye prosjekter har vært rettet mot kreftformer som tidligere har vært lite forsket på, eller andre ubeskrevne årsaksrelaterte temaer, slik som mykotoksiner (giftstoffer fra sopp), radioaktivt nedfall, sporstoffer og medikamentbruk. Økende oppmerksomhet har vært rettet mot kreftmarkører, markører som kan benyttes i tidligdiagnostikk, eller infeksjonsmarkører og andre eksponeringsmarkører. Biologiske materialer har vært hentet fra screeningprogrammer, helseundersøkelser, eller de har vært samlet inn i egne prosjekter.

YRKE OG YTRE MILJØ

At arbeidsforhold kan forårsake kreftsykdom, hadde man visst i to hundre år før sigarettøyking ble vanlig på 1900-tallet. Arbeidsforhold bidrar også til "sosial ulikhet i kreftsykdom". Forskjeller i eksponering og kreftforekomst mellom yrkesgrupper har vært utnyttet i forskning for å øke kunnskapen om årsaker til kreftsykdom (57). Selv hormonelle faktorer (se avsnittet ovenfor om "indre miljø") kan man komme på sporet av i studier av yrke og kreft.

Brystkreft er en slik hormonelt betinget kreftform. Tidlige og mange barnefødsler gir kvinnen en viss beskyttelse mot brystkreft gjennom påvirkning av

hormonforhold og modning av kjertelvevet under svangerskap og amming. En mistanke i denne retningen fikk man tidlig ved å se på forekomsten av brystkreft i yrkesgrupper der barnefødsler naturlig nok er lite vanlig, slik som hos nonner. Høy forekomst i italienske klostre ble bemerket av legen Bernardino Ramazzini (yrkesmedisinens far) første gang i år 1700 (58), og fenomenet er bekreftet blant nonner i moderne tid. Andre historisk viktige observasjoner har vært gjort av hudkreft, lungekreft og urinblærekreft blant hhv. feiere, gruvearbeidere og i fargestoffindustrien. Sir Richard Doll listet i 1959 opp 5 sikre og 4 mistenkte yrkesrelaterte årsaker til lungekreft – røyking ble heller ikke nevnt i denne artikkelen (59).

Tidlig i Krefregisterets historie uttalte overlege Pedersen seg om yrke og kreft til VG (60): "En av de viktigste oppgavene [for Krefregisteret, *forfatterens anmerkning*] blir yrkesundersøkelsene, men her kommer hovedframstøtet først i 1960." Torbjørn Mork, som den gang var avdelingslege ved Krefregisteret, hadde mindre tro på at det ville komme noe ut av den forskingen. Han uttalte til avisen i 1965 (Figur 5) (61): "Noen klar og overbevisende sammenheng mellom kreft og yrke kan vi ikke peke på her i Norge. [...] Hvis så hadde vært tilfelle ville man for lengst ha blitt oppmerksom på forholdet takket være vårt arbeidstilsyn og bedriftslegeordning. [...]" Denne holdningen delte han nok med mange. Den etterfølgende historien om norske nikkelarbeidere kom derfor som en kraftig vekker. Mork-utvalgets konklusjoner (32), som kom 10 år senere, står i skarp kontrast til Morks uttalelse fra 1965 (se omtale tidligere i denne artikkel).

Bedriftslegen ved nikkilverket i Kristiansand tok kontakt med Krefregisteret mot slutten av 1960-tallet. Med et dataprogram overtatt fra britiske kolleger, kunne Krefregisterets forskere beregne observert antall og forventet antall krefttilfeller, basert på historiske lister over ansatte fra arbeidsgiveren, sammen med data om kreftsykdom i hele den norske befolkningen. Nikkelarbeidere hadde 4–5 ganger mer lungekreft enn den "vanlige" norske mann, og 25 ganger så mye kreft i nese og bihuler (en svært sjelden kreftform). Enda høyere relativ risiko fant man blant de arbeidstakerne som var mest eksponert for nikkelforbindelser. Resultatene skapte store avisoverskrifter i 1972, og ansvaret var tungt å bære for fabrikkens ledelse og ansatte. Funnet vakte oppsikt også internasjonalt, som verdens første nikkel-kreft-studie basert på insidensdata (62,57). Publikasjonen var et særdeles viktig internasjonalt bidrag fra Krefregisterets forskning.

Rent teknisk er det interessant å merke seg at den norske nikkelstudien fra 1973 utelukkende bygde på beregning av forholdet (ratioen) mellom observert og forventet antall krefttilfeller (såkalt "standardiserte insidensratioer", SIR). Artikkelen inneholdt ingen konfidensintervaller, og bare én enkelt statistisk test. Kanskje var det tilstrekkelig. Sir Austin Bradford Hill og Sir Richard Doll hadde publisert lignende resultater noen tiår tidligere. I etterkant kommenterte Hill som

Dr. Mork sier det slik:

– Noen klar og overbevisende sammenheng mellom kreft og yrke kan vi ikke peke på her i Norge. Tar vi for eksempel vår kjemiske industri, er den for liten i format og beskjeftiger for få arbeidere til at man på kort sikt kan registrere noen oversykkelighet. Og oversykkeligheten skal være av temmelig stort omfang for man kan trekke bestemte konklusjoner.

– Så i dag kan vi ikke si at yrkesmessig kreft er noe stort problem her i landet – sett i forhold til den totale kreft-hyppighet. Hvis så hadde vært tilfelle, ville man for lengst ha blitt oppmerksom på forholdet takket være vårt arbeidstilsyn og bedriftslegeordning. Men – vi skal heller ikke glemme den lange latensperiode cancer har – noe som kan føre til at de yrkesmessige forhold vi har I DAG først behøver å slå ut som cancer om 20–30 år . . .

kjell

Figur 5. Torbjørn Morks uttalelse til VG 13. mars 1965 (61). – Mork hadde åpenbart rett i at yrkesrelatert kreft aldri har vært noen "folkesykdom". Men det er alvorlig for den som blir rammet, og kan være en viktig kilde til kunnskap om årsaker. Det skulle vise seg med stor styrke få år senere.

følger (63): "I wonder if any of us would hesitate to accept it as proof of a grave industrial hazard."

Sammenhengen mellom kreft og nikkelforbindelser er flere ganger senere fulgt opp blant de norske arbeiderne, med lengre oppfølging, utvidet kohort, mer detaljerte data over eksponering og røykevaner, ny design og andre analysemetoder (1973–2005) (64).

FLERE ÅRSKSTUDIER OG NORDISK SAMARBEID

I kjølvannet av nikkelstudien ble kreftforekomsten undersøkt i en rekke andre bransjer og deler av norsk næringsliv. Kreftfare blant ansatte i produksjon av asbest-ement på Slemmestad var et annet viktig funn (65). Det ble skrevet rapporter og artikler om gruvearbeidere, industriarbeidere og andre faggrupper, noen i samarbeid med yrkesmedisinske institusjoner og

avdelinger. Studier har rettet seg mot ansatte i hotell- og restaurantnæringen, aluminiumsindustrien, treforedlingsindustrien, silisiumkarbidindustrien (med Statens arbeidsmiljøinstitutt), skiftarbeid blant sykepleiere, reindriftssamer med tanke på nedfall fra atomprøvesprengninger og eksponering via reinsdyrkjøtt, kosmisk stråling hos luftfartspersonell, ansatte i Sjøforsvaret, oljearbeidere på norsk kontinentalsokkel, og studier av kreft blant brannmenn (66-77).

Andre store prosjekter har tatt for seg kreftforekomst, årsaker, dødelighet og fremskrivning på nasjonalt nivå og i de nordiske land (Kreftbildet i Norden) (78-81). Et annet mangeårig nordisk forskningssamarbeid har bygd på kreftdata og yrkesopplysninger innrapportert ved norske folketellinger i 1960, 1970 og 1980, og tilsvarende data fra de andre nordiske land. Den første felles-nordiske rapporten basert på kreftinsidens og yrke fra folketellingene kom i 1999 (82), og ble videreført i et nytt og fruktbart nordisk samarbeid fra 2009 med mange etterfølgende studier (83).

Noen kreftstudier er foretatt på tvers av flere bransjer, men har likevel fellestrekk, slik som eksponering for elektromagnetiske felt ("elektriske yrker" og døgnforskyvning) (84-86). Studier av tobakksrøyking har utgjort en viktig del av studiene av det ytre miljø, både fordi røyking er en selvstendig risikofaktor, og fordi den kan forstyrre andre risikoanalyser hvis røykevanene er skjevfordelt (87). Risiko for lungekreft hos personer som har andre typer luftveissykdom eller luftveissymptomer (88), og forebyggende tiltak med provoserende meldinger om røyking til ungdom (89) har også vært tema i forskningsprosjekter.

For yrke-kreftstudiene har samarbeid med bedriftshelsetjenester og hensynet til det norske trepartssamarbeidet vært sentralt. Datakilder har variert fra historiske lister over ansatte, til spørre- og helseundersøkelser. Janus serumbank inneholder mer enn 300 000 dypfryste serumprøver og ble etablert tidlig på 1970-tallet av en forutseende patolog (se egen artikkel av Langseth og medarbeidere om Janus-banken i dette spesialnummer) med finansiering fra Kreftforeningen. Etter kobling mot Kreftregisterets hoveddatabase har laboratorieanalyser av gamle serumprøver bidratt til å kaste lys over målbare risikofaktorer (90-91), eller eksponeringer som kanskje kan øke risikoen for kreft. Mange av Janus-prosjektene har vært igangsatt av utenlandske forskere med egen finansiering, og viktige norske bidrag har vært rettet mot undersøkelse og dokumentasjon av serumprøvenes holdbarhet, kvalitet (92-95) og derav følgende muligheter for videre bruk av prøvene. Studiene i Janus-banken har både vært yrkesrettete og befolkningsrettete.

REGIONALRAPPORTER OG STADIG NYE OPPGAVER

På 1980-tallet kunne Kreftregisteret skilte med historiske kreftdata for en periode på 30 år og mer. De årlige rapportene ble supplert med landsdelsrapporter (regionalrapporter), med oppdaterte tall og utviklingstrender.

I tillegg ble det publisert to store rapporter om kreft i alle norske kommuner, pluss en tredje kommunerapport tidlig på 2000-tallet. Norske helsemyndigheter innførte organisert screening (masseundersøkelse) for kreft i livmorhals (celleprøve) og bryst (mammografi), som begge er blitt organisatorisk styrt fra Kreftregisteret. Resultater fra programmene oppbevares fortrolig i Kreftregisterets database, og blir fulgt opp med kvalitetssikring, vurdering (96) og utvikling av nye screening-metoder (97-102).

På 1990-tallet ble det tatt initiativ til forbedret kirurgisk behandling for endetarmskreft. Til prosjektet organiserte Kreftregisteret en særskilt registrering av sykdom og behandling i et kvalitetsregister, som ga mulighet for å fange opp flere detaljer enn det som ble registrert for de øvrige kreftsykdommer (103-104). Registeret for endetarmskreft er senere fulgt av en serie med nasjonale kvalitetsregistre på kreftområdet. Registerne legger til rette for samarbeid på tvers av medisinske disipliner, som hever kvaliteten på diagnostikk og behandling av kreft i hele landet. Hvert kvalitetsregister omfatter en kreftform eller en mindre gruppe med kreftsykdommer (105).

Kreftregisterets forskningsavdeling, registeravdelingen (som mottar, koder og registrerer meldinger) og dataavdelingen (register-IT) har hver for seg og delvis i samarbeid hatt ansvar for forskningsprosjekter rettet mot kreftsvulsters veksthastighet, trender i insidensratene, registermetodiske spørsmål, kvalitetssikring, kreft hos barn, kreftrisiko etter medisinsk behandling, diverse spørsmål knyttet til diagnostikk og behandling (106-121), kvalitet på helsetjenester for innvandrere (122), og fremskrivning av antall krefttilfeller og kreft-rater (80). Kreft hos barn er relativt sjelden, men nordisk samarbeid har vist seg å være verdifullt til å belyse slike spørsmål (123).

FORSKEROPPLÆRING

Økningen i forskningsaktivitet kan også illustreres ved tallet på forsvarte doktorgradsavhandlinger som helt eller delvis er produsert ved Kreftregisteret. I løpet av Kreftregisterets første 35 år (1952–1986), ble det avlagt tre epidemiologiske doktorgrader av Kreftregisterets ansatte, hvorav to ikke dreide seg om kreft (Torbjørn Mork 1961, forsker Knut Magnus 1968 og Erik Bjelke 1973). Fra 1980-tallet økte tallet både på publikasjoner utgått fra Kreftregisteret, og også antall avlagte doktorgrader. Den tematiske bredden økte, og studiene har ofte involvert kliniske miljøer og forskningsmiljøer med høy kompetanse på analytiske metoder, slik som Institutt for biostatistikk og Matematisk institutt ved Universitetet i Oslo, og U.S. National Cancer Institute. Avhengig av hvordan tilknytningen defineres mellom en doktorand og Kreftregisteret, anslås tallet på avlagte doktorgrader til mellom 50 og 100 ut året 2021. Arbeidene er vurdert og forsvart ved ulike norske universiteter og ved noen utenlandske.

I 2004 kom forsker og lege Elisabete Weiderpass til Kreftregisteret. Hun hadde et stort og internasjonalt

faglig nettverk, og var ansvarlig og medvirkende i en rekke store studier. I noen år var hun leder for Forskningsavdelingen inntil hun ble utnevnt til direktør for WHO's kreftforskningssenter IARC (2019), den første kvinne som har fått dette ansvaret.

EN EPIDEMIOLOG SOM DIREKTØR

I 2011, etter Frøydis Langmark, overtok epidemiolog og professor Giske Ursin som direktør for Kreftregisteret. Hun hadde tung vitenskapelig bakgrunn fra USA og fra Norge, nettopp på kreftområdet. Økningen i forskningsaktiviteten i Kreftregisteret skjøt ytterligere fart, basert på initiativer både fra Kreftregisterets egne forskere, utenlandske miljøer og forskersammenlutninger, og også fra direktøren selv. Økningen har kommet nærmest på tross av de økende krav og tungt byråkratisk strev med dokumentasjon, søknader og rapportering vedrørende personvern. Styrkingen av personvernet har på flere måter vært verdifull, utløst som de er av nasjonale og internasjonale reguleringer på området. Men deling av data med USA er i 2022 fortsatt delvis lagt på is på ubestemt tid, samtidig som man ser at nye personvernregler fortolkes og praktiseres på svært ulik måte, både nasjonalt og internasjonalt.

Forskningsaktiviteten er stor også i seksjonene for screening og masseundersøkelser, der endrete forebyggingsstrategier, tekniske nyvinninger, og nye spørsmål og muligheter stadig dukker opp (124-126). Molekylærbiologiske studier har kommet til for flere kreftformer,

blant annet gjennom studier i Janus serumbank. Man har sett på genetiske forhold (127) og avlesning av gener (128,129), som kan måles i historiske serumprøver hos personer som har fått diagnostisert eller som har unngått å få kreftsykdom.

I tillegg har aktiviteten vokst med forskning knyttet til legemiddelbruk i befolkningen, livskvalitet for kreftpasienter, familiær genetisk sårbarhet, pakkeforløp i kreftbehandlingen, og sosial ulikhet og kreftisiko (130-135). Forskingen er også utvidet til flere kreftformer som tidligere har vært lite gjenstand for forskning. I et lite land som Norge må ønsket om spesialisering og fordypning diskuteres og vurderes i lys av behovet for bred kompetanse. Mange av forskningsspørsmålene er omfattet av like sterk internasjonal som norsk interesse, og studiene kan være viktige byggesteiner internasjonalt i arbeidet for bedre forebygging, diagnostikk og oppfølging av kreftsykdom.

Men en bred forskningsaktivitet kan også utgjøre en utfordring, fordi oppmerksomhet og kompetanse blir spredd på mange ulike områder. Prosjektene spenner fra det man kunne kalle basalforskning og eksplorative analyser, til mer pasientnære og jordnære kliniske problemstillinger. Det er stor variasjon i hva som kreves av bakgrunnskunnskap, det er store spenn mellom hypotesene, og store ulikheter i utformingen av prosjektene. Når, om eller hvor det skal settes grenser, og i hvilke retninger innsatsen bør dreies, er dagsaktuelle spørsmål som det ikke finnes fasitsvar på.

REFERANSER

1. Frérot M, Lefebvre A, Aho S, Callier P, Astruc K, Aho Glélé LS. What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. *PLoS One* 2018; **13** (12): e0208442.
2. Alsvik O. *Krafttak mot kreft gjennom 40 år: Landsforeningen mot Kreft 1948-1988*. Den Norske Kreftforening: Oslo, 1994. 175 sider
3. Arnesen K. Opprettelsen av Kreftregisteret; Merkesteiner i norsk medisin. [Establishment of the Cancer Registry]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; **121** (10): 1256-7.
4. Johnsen T. *Kreftregisteret 60 år – Forhistorien*. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Nyheter/Kreftregisteret-60-ar---Kartlegging-av-forekomst-av-kreft-1870-1951/> (besøkt 15 mars 2020).
5. Kreftregisteret. *Årsrapport 2018*. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2018/krg_aarsrapport-2018-web.pdf (besøkt 15 mars 2020).
6. Mot kreft nr. 3, 1952. *Kreftregistret i full gang*. Oslo: Landsforeningen mot Kreft, 1952, s. 42 [Se også artikkel av Larønningen og Nygård i dette nummer etav *Norsk Epidemiologi*].
7. *Statutter for Kreftregisteret*. Sosialdepartementet, 1951.
8. Helse- og omsorgsdepartementet. *Kreftregisterforskriften* (fastsatt 2001 med senere endringer). <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-12-21-1477> (besøkt 15 mars 2020).
9. Pedersen E, Magnus K, The Cancer Registry of Norway. *Cancer registration in Norway; The incidence of cancer in Norway 1953-1954*. Monograph No. 1. Oslo: Landsforeningen mot Kreft / The Norwegian Cancer Society, 1959.
10. Nordisk demografi, 1969. https://demografi.no/wp-content/uploads/nordem_bulletiner/nordem_01_1969.pdf (besøkt 7. april 2022).
11. Evang K, Pedersen E. Public health aspects of cancer control. *J Chronic Dis* 1960; **11**: 149-69.
12. Pedersen E. Thyreoideacancerens fordeling i Norge. [Case distribution of thyroid cancer in Norway]. *Nord Med* 1956; **56** (31): 1108-10.
13. Thoresen S, Glatte E, Johansen A. Alteration in natural history of thyroid cancer. *Lancet* 1985; **2** (8456): 660.
14. Frich L, Akslén LA, Glatte E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian women married to fishery workers – a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 1997; **76** (3): 385-9.

15. Glattre E, Nygård JF, Aaseth J. Selenium and cancer prevention: observations and complexity. *J Trace Elem Med Biol* 2012; **26** (2-3): 168-9.
16. Kitahara CM, Daltveit DS, Ekbohm A, Engeland A, Gissler M, Glimelius I, et al. Maternal health, in-utero, and perinatal exposures and risk of thyroid cancer in offspring: a Nordic population-based nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; **9** (2): 94-105.
17. Reid DD, Cornfield J, Markush RE, Seigel D, Pedersen E, Haenszel W. Studies of disease among migrants and native populations in Great Britain, Norway, and the United States. 3. Prevalence of cardiorespiratory symptoms among migrants and native-born in the United States. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; **19**: 321-46.
18. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950; **2** (4682): 739-48.
19. Sadowsky DA, Gilliam AG, Cornfield J. The statistical association between smoking and carcinoma of the lung. *J Natl Cancer Inst* 1953; **13** (5): 1237-58.
20. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; **1** (8390): 1311-5.
21. Blaser MJ. An endangered species in the stomach. *Sci Am* 2005; **292** (2): 38-45.
22. Pedersen E. Masseundersøkelser med henblikk på cancer mammae; et forsøk på evaluering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1962; **82** (16): 1042-51.
23. Kvåle G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res* 1988; **48** (21): 6217-21.
24. Kreyberg L. The significance of histological typing in the study of the epidemiology of primary epithelial lung tumours; a study of 466 cases. *Br J Cancer* 1954; **8** (2): 199-208.
25. Pedersen E. Lungkreftens økning i lys av den offisielle statistikk. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1956; **76** (16): 552-7.
26. Doll R. Tobacco: a medical history. *J Urban Health* 1999; **76** (3): 289-313.
27. Korpela A, Magnus K. The incidence of lung cancer in Finland and Norway. *Br J Cancer* 1961; **15** (3): 393-408.
28. Magnus K, Pedersen E, Mork T, Hougen A, Bjelke E. Lung cancer in Finland and Norway: an epidemiological study. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969: Suppl 199: 1+.
29. Hakulinen T, Magnus K, Tenkanen L. Is smoking sufficient to explain the large difference in lung cancer incidence between Finland and Norway? *Scand J Soc Med* 1987; **15** (1): 3-10.
30. Krefregisteret. *Statistikkbank*. <https://www.krefregisteret.no/Registrene/data-og-statistikk/statistikkbank/> (besøkt 22. mars 2022).
31. VG 8. september 1972, s 10. Komité skal vurdere Falconbridge-rapporten: En rekke stoffer i søkelyset.
32. Sosialdepartementet. NOU 1975: 33. *Kreftfremkallende stoffer i yrkeslivet*. Norges offentlige utredninger. Oslo: Universitetsforlaget, 1975.
33. VG 7. mars 1975, s 6. Ekspert-krangel om kreft-innstilling.
34. Iversen OH. Byråkrati eller kreftforskning? Arbeidervern eller ro på arbeidsplassen? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1975; **95** (6): 390-3.
35. Bjelke E. *Epidemiologic studies of cancer of the stomach, colon, and rectum: with special emphasis on the role of diet*. Thesis. Minneapolis: University of Minnesota, 1973.
36. Mork T. *A comparative study of respiratory disease in England & Wales and Norway*. Thesis. London, 1960. Oslo: Norges almenvitenskapelige forskningsråd, 1962.
37. Magnus K. *Epidemiological studies of bovine tuberculous infection in man*. Thesis. Oslo, 1968.
38. Tretli S. *Epidemiological studies of breast cancer; With special emphasis on sex, anthropometric measures, childbearing pattern and comparison with uterine corpus cancer*. Thesis. Oslo, 1991.
39. Harvei S. *Epidemiological aspects of prostate cancer; studies based upon nation-wide registration in Norway*. Thesis, Oslo, 1998.
40. Tretli S, Magnus K. Height and weight in relation to uterine corpus cancer morbidity and mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1990; **46** (2): 165-72.
41. Røsbahm TE, Tretli S. Breast cancer incidence in food- vs non-food-producing areas in Norway: possible beneficial effects of World War II. *Br J Cancer* 2002; **86** (3): 362-6.
42. Tretli S, Hernes E, Berg JP, Hestvik UE, Røsbahm TE. Association between serum 25(OH)D and death from prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; **100** (3): 450-4.
43. Stenehjem JS, Veierød MB, Nilsen LT, Ghiasvand R, Johnsen B, Grimsrud TK, et al. Anthropometric factors and cutaneous melanoma: Prospective data from the population-based Janus Cohort. *Int J Cancer* 2018; **142** (4): 681-90.
44. Ghiasvand R, Røsbahm TE, Green AC, Rueegg CS, Weiderpass E, Lund E, Veierød MB. Association of phenotypic characteristics and UV radiation exposure with risk of melanoma on different body sites. *JAMA Dermatol* 2019; **155** (1): 39-49.

45. Robsahm TE, Heir T, Sandvik L, Prestgaard E, Tretli S, Erikssen JE, Falk RS. Changes in midlife fitness, body mass index, and smoking influence cancer incidence and mortality: A prospective cohort study in men. *Cancer Med* 2019; **8** (10): 4875-82.
46. Svensson E, Møller B, Tretli S, Barlow L, Engholm G, Pukkala E, et al.. Early life events and later risk of colorectal cancer: age-period-cohort modelling in the Nordic countries and Estonia. *Cancer Causes Control* 2005; **16** (3): 215-23.
47. Syse A, Tretli S, Kravdal O. The impact of cancer on spouses' labor earnings: a population-based study. *Cancer* 2009; **115** (18 Suppl): 4350-61.
48. Bjørge T, Hennig EM, Skare GB, Søreide O, Thoresen SO. Second primary cancers in patients with carcinoma in situ of the uterine cervix. The Norwegian experience 1970-1992. *Int J Cancer* 1995; **62** (1): 29-33.
49. Tretli S, Magnus K. Height and weight in relation to uterine corpus cancer morbidity and mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1990; **46** (2): 165-72.
50. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk of breast cancer in relation to blood lipids: a prospective study of 31,209 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 1994; **5** (6): 501-9.
51. Wanderås EH, Grotmol T, Fosså SD, Tretli S. Maternal health and pre- and perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control* 1998; **9** (5): 475-86.
52. Valberg M, Grotmol T, Tretli S, Veierød MB, Moger TA, Aalen OO. A hierarchical frailty model for familial testicular germ-cell tumors. *Am J Epidemiol* 2014; **179** (4): 499-506.
53. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; **71** (4): 545-51.
54. Larsen IK, Grotmol T, Almendingen K, Hoff G. Impact of colorectal cancer screening on future lifestyle choices: a three-year randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5** (4): 477-83.
55. Helseth A, Mørk SJ, Johansen A, Tretli S. Neoplasms of the central nervous system in Norway. IV. A population-based epidemiological study of meningiomas. *APMIS* 1989; **97** (7): 646-54.
56. Hektoen HH, Gislefoss RE, Stenehjem JS, Langseth H, Axcrona K, Mondul AM, Robsahm TE, Andreassen BK. Prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D and mortality among bladder cancer patients in the Janus Serum Bank Cohort. *Clin Epidemiol* 2021; **13**: 801-11.
57. Cancer in Norway 2015. Special issue: *Yrke og kreft – forskning for forebygging: Epidemiologiske studier om yrkesrelatert kreft ved Kreftregisteret 1970-2016* (Kjærheim K, red). Oslo: Kreftregisteret, 2016. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/special-issue-2016.pdf> (Besøkt 28. mars 2022).
58. Ramazzini B. *De morbis artificum diatriba [Om yrkessykdommer]*. Modena (Italia): Archi-Lycheo, 1700.
59. Doll R. Occupational lung cancer: a review. *Br J Ind Med* 1959; **16** (3): 181-90.
60. VG, 22. oktober 1955, s. 13. (<https://arkivet.vg.no/>)
61. VG, 13. mars 1965, s. 18. (<https://arkivet.vg.no/>)
62. Pedersen E, Høgetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1973; **12** (1): 32-41.
63. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; **58** (5): 295-300.
64. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A. Can lung cancer risk among nickel refinery workers be explained by occupational exposures other than nickel? *Epidemiology* 2005; **16** (2): 146-54.
65. Andersen A, Bruusgaard A, Pedersen E, Wannag A. *Kreftrisiko ved produksjon av eternit*. Resymé fra Nordisk Cancerunions symposium 1977.
66. Kjærheim K, Andersen A. Incidence of cancer among male waiters and cooks: two Norwegian cohorts. *Cancer Causes Control* 1993; **4** (5): 419-26.
67. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Nonmalignant mortality among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scand J Work Environ Health* 2000; **26** (6): 470-5.
68. Langseth H, Andersen A. Cancer incidence among male pulp and paper workers in Norway. *Scand J Work Environ Health* 2000; **26** (2): 99-105.
69. Bugge MD, Kjærheim K, Føreland S, Eduard W, Kjuus H. Lung cancer incidence among Norwegian silicon carbide industry workers: associations with particulate exposure factors. *Occup Environ Med* 2012; **69** (8): 527-33.
70. Lie JAS, Roessink J, Kjærheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control* 2006; **17** (1): 39-44.
71. Haldorsen T, Tynes T. Cancer in the Sami population of North Norway, 1970-1997. *Eur J Cancer Prev* 2005; **14** (1): 63-8.
72. Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health* 2000; **26** (2): 106-11.

73. Strand LA, Martinsen JI, Koefoed VF, Sommerfelt-Pettersen J, Grimsrud TK. Asbestos-related cancers among 28,300 military servicemen in the Royal Norwegian Navy. *Am J Ind Med* 2010; **53** (1): 64-71.
74. Stenehjem JS, Kjørheim K, Bråttveit M, Samuelsen SO, Barone-Adesi F, Rothman N, Lan Q, Grimsrud TK. Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer* 2015; **112** (9): 1603-12.
75. Liu FC, Grimsrud TK, Veierød MB, Robsahm TE, Ghiasvand R, Babigumira R, Shala NK, Stenehjem JS. Ultraviolet radiation and risk of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma in males and females in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort. *Am J Ind Med* 2021; **64** (6): 496-510.
76. Jakobsen J, Veierød MB, Grimsrud TK, Fosså SD, Hammarström B, Kjørheim K. Early detection of prostate cancer in firefighters: a register-based study of prognostic factors and survival. *Occup Environ Med* 2022; **79** (3): 200-6.
77. Marjerrison N, Jakobsen J, Grimsrud TK, Hansen J, Martinsen JI, Nordby KC, Veierød MB, Kjørheim K. Cancer incidence in sites potentially related to occupational exposures: 58 years of follow-up of firefighters in the Norwegian Fire Departments Cohort. *Scand J Work Environ Health* 2022; **48** (3): 210-9.
78. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 1993; **38**: 1-124.
79. Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, et al. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *APMIS Suppl* 1995; **49**: 1-161.
80. Møller B, Fekjær H, Hakulinen T, Tryggvadóttir L, Storm HH, Talbäck M, Haldorsen T. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *Eur J Cancer Prev* 2002; **11** Suppl 1: S1-96.
81. Møller B, Fekjær H, Hakulinen T, Sigvaldason H, Storm HH, Talbäck M, Haldorsen T. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med* 2003; **22** (17): 2751-66.
82. Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjørheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999; **25** Suppl 2: 1-116.
83. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdóttir HK, Sparén P, Tryggvadóttir L, Weiderpass E, Kjørheim K. Occupation and cancer – follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009; **48** (5): 646-790.
84. Tynes T, Andersen A, Langmark F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1992; **136** (1): 81-8.
85. Klæboe L, Blaasaas KG, Haldorsen T, Tynes T. Residential and occupational exposure to 50-Hz magnetic fields and brain tumours in Norway: a population-based study. *Int J Cancer* 2005; **115** (1): 137-41.
86. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Residential and occupational exposures to 50-Hz magnetic fields and breast cancer in women: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; **159** (9): 852-61.
87. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; **7** (5): 497-506.
88. Frostad A, Søyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A. Impact of respiratory symptoms on lung cancer: 30-year follow-up of an urban population. *Lung Cancer* 2008; **60** (1): 22-30.
89. Hafstad A, Aarø LE, Engeland A, Andersen A, Langmark F, Stray-Pedersen B. Provocative appeals in anti-smoking mass media campaigns targeting adolescents – the accumulated effect of multiple exposures. *Health Educ Res* 1997; **12** (2): 227-36.
90. Langseth H, Gislefoss RE, Martinsen JI, Dillner J, Ursin G. Cohort Profile: The Janus Serum Bank Cohort in Norway. *Int J Epidemiol* 2017; **46** (2): 403-4g.
91. Koutros S, Langseth H, Grimsrud TK, Barr DB, Vermeulen R, Portengen L, et al. Prediagnostic serum organochlorine concentrations and metastatic prostate cancer: A nested case-control study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. *Environ Health Perspect* 2015; **123** (9): 867-72.
92. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Mørkrid L. Stability of selected serum proteins after long-term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Chem Lab Med* 2009; **47** (5): 596-603.
93. Purdue MP, Engel LS, Langseth H, Needham LL, Andersen A, Barr DB, et al. Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 2009; **117** (10): 1514-9.
94. Rounge TB, Lauritzen M, Erlandsen SE, Langseth H, Holmen OL, Gislefoss RE. Ultralow amounts of DNA from long-term archived serum samples produce quality genotypes. *Eur J Hum Genet* 2020; **28** (4): 521-524.
95. Gislefoss RE, Berge U, Lauritzen M, Langseth H, Wojewodzic MW. A simple and cost-effective method for measuring hemolysis in biobank serum specimens. *Biopreserv Biobank* 2021; **19** (6): 525-30.
96. Lönnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, Campbell S, Schee K, Nygård M. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer* 2015; **137** (7): 1758-64.

97. Nygård JF, Nygård M, Skare GB, Thoresen SO. Pap smear screening in women under 30 in the Norwegian Coordinated Cervical Cancer Screening Program, with a comparison of immediate biopsy vs Pap smear triage of moderate dysplasia. *Acta Cytol* 2006; **50** (3): 295-302.
98. Sørum R, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T. Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme. *Breast* 2010; **19** (6): 499-505.
99. Hofvind S, Holen Å, Aas T, Roman M, Sebuødegård S, Akslen LA. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41** (10): 1417-22.
100. Falk RS, Hofvind S. Overdiagnosis in mammographic screening because of competing risk of death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25** (5): 759-65.
101. Sebuødegård S, Botteri E, Hofvind S. Breast cancer mortality after implementation of organized population-based breast cancer screening in Norway. *J Natl Cancer Inst* 2020; **112** (8): 839-46.
102. Hofvind S, Moshina N, Holen ÅS, Danielsen AS, Lee CI, Houssami N, et al. Interval and subsequent round breast cancer in a randomized controlled trial comparing digital breast tomosynthesis and digital mammography screening. *Radiology* 2021; **300** (1): 66-76.
103. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; **7** (1): 51-7.
104. Wibe A, Carlsen E, Dahl O, Tveit KM, Weedon-Fekjær H, Hestvik UE, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer Group. Nationwide quality assurance of rectal cancer treatment. *Colorectal Dis* 2006; **8** (3): 224-9.
105. Hernes E, Kyrdalen A, Kvåle R, Hem E, Klepp O, Axcrone K, Fosså SD. Initial management of prostate cancer: first year experience with the Norwegian National Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2010; **105** (6): 805-11.
106. Weedon-Fekjær H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res* 2008; **10** (3): R41.
107. Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer* 2010; **126** (3): 721-32.
108. Johannesen TB, Angell-Andersen E, Tretli S, Langmark F, Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970-1999. *Neuroepidemiology* 2004; **23** (3): 101-9.
109. Hernes E, Harvei S, Glatte E, Gjertsen F, Fosså SD. High prostate cancer mortality in Norway: influence of Cancer Registry information? *APMIS* 2005; **113** (7-8): 542-9.
110. Skyrud KD, Bray F, Møller B. A comparison of relative and cause-specific survival by cancer site, age and time since diagnosis. *Int J Cancer* 2014; **135** (1): 196-203.
111. Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkin DM, Bray F, Møller B. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; **45** (7): 1218-31.
112. Møller B, Jerm MB, Larønningen S, Johannesen TB, Seglem AH, Larsen IK, Myklebust TÅ. The validity of cancer information on death certificates in Norway and the impact of death certificate initiated cases on cancer incidence and survival. *Cancer Epidemiol* 2021; **75**: 102023.
113. Johannesen TB, Langmark F, Wesenberg F, Lote K. Prevalence of Norwegian patients diagnosed with childhood cancer, their working ability and need of health insurance benefits. *Acta Oncol* 2007; **46** (1): 60-6.
114. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TÅ, Oldereid NB, Omland AK, Robsahm TE, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status – a registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; **26** (6): 953-62.
115. Nilssen Y, Brustugun OT, Møller B. Factors associated with emergency-related diagnosis, time to treatment and type of treatment in 5713 lung cancer patients. *Eur J Public Health* 2021; **31** (5): 967-74.
116. Paulsen T, Kærn J, Kjørheim K, Haldorsen T, Tropé C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006; **102** (3): 447-52.
117. Strand TE, Rostad H, Møller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax* 2006; **61** (8): 710-5.
118. Kvåle R, Auvinen A, Adami HO, Klint A, Hernes E, Møller B, et al. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality in the five Nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99** (24): 1881-7.
119. Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, Nygård JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian women primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015; **22** (12): 3836-45.
120. Åsli LM, Johannesen TB, Myklebust TÅ, Møller B, Eriksen MT, Guren MG. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and impact on outcomes – A population-based study. *Radiother Oncol* 2017; **123** (3): 446-53.
121. Szczesny W, Langseth H, Myklebust TÅ, Kaern J, Tropé C, Paulsen T. Survival after secondary cytoreductive surgery and chemotherapy compared with chemotherapy alone for first recurrence in patients with platinum-

- sensitive epithelial ovarian cancer and no residuals after primary treatment. A registry-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97** (8): 956-965.
122. Thøgersen H, Møller B, Robsahm TE, Babigumira R, Aaserud S, Larsen IK. Differences in cancer survival between immigrants in Norway and the host population. *Int J Cancer* 2018; **143** (12): 3097-3105.
 123. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. *BMJ* 1993; **307** (6911): 1030-6.
 124. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, Munk C, Oddsson K, Tryggvadottir L, et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS One* 2014; **9** (2): e88323.
 125. Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography versus digital mammography: evaluation in a population-based screening program. *Radiology* 2018; **287** (3): 787-94.
 126. Rounge TB, Meisal R, Nordby JI, Ambur OH, de Lange T, Hoff G. Evaluating gut microbiota profiles from archived fecal samples. *BMC Gastroenterol* 2018; **18** (1): 171.
 127. Bjørge T, Lie AK, Hovig E, Gislefoss RE, Hansen S, Jellum E, et al. BRCA1 mutations in ovarian cancer and borderline tumours in Norway: a nested case-control study. *Br J Cancer* 2004; **91** (10): 1829-34.g
 128. Gislefoss RE, Langseth H, Bolstad N, Nustad K, Mørkrid L. HE4 as an early detection biomarker of epithelial ovarian cancer: investigations in prediagnostic specimens from the Janus Serumbank. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25** (9): 1608-15.
 129. Rounge TB, Umu SU, Keller A, Meese E, Ursin G, Tretli S, Lyle R, Langseth H. Circulating small non-coding RNAs associated with age, sex, smoking, body mass and physical activity. *Sci Rep* 2018; **8** (1): 17650.
 130. Andreassen BK, Støer NC, Martinsen JI, Ursin G, Weiderpass E, Thoresen GH, et al. Identification of potential carcinogenic and chemopreventive effects of prescription drugs: a protocol for a Norwegian registry-based study. *BMJ Open* 2019; **9** (4): e028504.
 131. Berge LAM, Andreassen BK, Stenehjem JS, Heir T, Karlstad Ø, Juzeniene A, et al. Use of immunomodulating drugs and risk of cutaneous melanoma: A nationwide nested case-control study. *Clin Epidemiol* 2020; **12**: 1389-1401.
 132. Støer NC, Botteri E, Thoresen GH, Karlstad Ø, Weiderpass E, Friis S, Pottegård A, Andreassen BK. Drug use and cancer risk: a drug-wide association study (DWAS) in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021; **30** (4): 682-9.
 133. Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS, Johannesen TB, Fosså SD. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer* 2011; **129** (12): 2867-74.
 134. Valberg M, Grotmol T, Tretli S, Veierød MB, Moger TA, Aalen OO. A hierarchical frailty model for familial testicular germ-cell tumors. *Am J Epidemiol* 2014; **179** (4): 499-506.
 135. Larsen IK, Myklebust TÅ, Babigumira R, Vinberg E, Møller B, Ursin G. Education, income and risk of cancer: results from a Norwegian registry-based study. *Acta Oncol* 2020; **59** (11): 1300-7.