



Achtergronddocument

Bij de registratierichtlijn R200 – Longkanker door werk



Nederlands Centrum
voor **Beroepsziekten**

Longkanker door werk, achtergrond document

Gert van der Laan, Annet Lenderink

Februari 2013

Inleiding

Longkanker is de belangrijkste oorzaak van kankersterfte bij mannen. In 2011 overleden 6.536 mannen en 3.678 vrouwen in Nederland ten gevolge van deze ziekte. Daarmee is longkanker de kanker met de hoogste sterfte in Nederland. Volgens gegevens van de Nederlandse kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl) komt bij mannen steeds minder vaak longkanker voor. In de periode 1989-2010 is het incidentiecijfer met ruim een derde gedaald. Bij vrouwen lijkt aan de stijging van de longkankerincidentie nog geen einde gekomen. Tussen 1989 en 2010 is het incidentiecijfer meer dan verdubbeld en bedroeg de stijging 4,5% per jaar. Desondanks is het incidentiecijfer bij mannen nog steeds hoger dan bij vrouwen (in 2010 1,5 maal zo hoog tegen 6,5 maal zo hoog in 1989). Het verschil in 2010 tussen mannen en vrouwen is geheel toe te schrijven aan het verschil boven de leeftijd van zestig jaar. Beneden de zestig jaar is de incidentie van longkanker bij mannen en vrouwen vrijwel gelijk.

De belangrijkste oorzaak van longkanker is roken, waarschijnlijk verantwoordelijk voor 85% van de gevallen. Hierdoor zijn gevallen van longkanker die door blootstelling aan stoffen in het werk ontstaan lastig te onderscheiden van de 'gewone' gevallen van longkanker, zeker indien het rokers betreft. Niettemin waren verscheidene beroepsfactoren al geïdentificeerd voordat roken als oorzaak van longkanker werd geduid. Het roken van sigaretten en blootstelling aan bepaalde carcinogenen, zoals radioactieve straling in het werk, versterken elkaars invloed (syncarcinogenese) waardoor individuele beoordeling van causale factoren extra lastig wordt. Geschat wordt dat circa 400 mensen per jaar in Nederland extra overlijden aan longkanker als gevolg van asbestblootstelling en 460 door blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen in het werk (Baars e.a., 2005). Sommige industriële longcarcinogenen hebben een hoge carcinogene potentie en longkanker kan na specifieke beroepsmatige blootstelling dan ook als beroepsziekte worden beschouwd. Longkanker door werk is opgenomen in verschillende internationale lijsten van beroepsziekten.

Zoekstrategie

In PubMed is gezocht met de searchstring ("*Work*"[MeSH] OR *workers* OR *occupation**[tiab] OR *occupational risk**[tiab] OR *occupational disease**[tiab] OR "*Occupational Diseases*"[MeSH] OR "*Occupational Exposure*"[MeSH] OR *occupational exposure**[tiab] OR *occupations* OR "*Occupational Groups*"[Mesh] OR "*Occupational Health*"[Mesh] OR *occupational health*[tiab] OR "*workers' compensation*"[MeSH Terms] OR *workers compensation*[Text Word]) AND ((*Lung Neoplasms*"[Mesh] OR *pulmonary neoplasm**[tiab] OR *lung cancer**[tiab] OR (*lung*[tiab] AND *cancer*[tiab]) OR *pulmonary cancer*[tiab]) OR ((*lung**[tiab] OR *pulmonary* [tiab]) AND ("*Carcinogens*"[Mesh] OR *carcinogen**[tiab])). Aansluitend is via het natrekken van referenties in relevante artikelen nog aanvullende literatuur opgespoord.

Ook zijn de ILO lijst van beroepsziekten, de Europese lijst van beroepsziekten en de Duitse lijst van beroepsziekten met de onderliggende documenten op longkanker en specifieke carcinogene stoffen en processen bestudeerd, alsmede de IARC monographs, rapporten van de Gezondheidsraad en achtergronddocumenten over (beroeps-) carcinogenen in verschillende landen als de USA en het Verenigd Koninkrijk.

Leeswijzer

In dit achtergronddocument wordt eerst het historisch perspectief geschetst. Er wordt een overzicht gegeven van classificatie van longcarcinogenen in de IARC beoordelingen met een korte beschrijving van deze carcinogene stoffen en processen. Ook wordt een overzicht gegeven van longkanker als beroepsziekte op verschillende lijsten van beroepsziekten. Ingegaan wordt op de syncarcinogenese, de verschillende longcarcinogenen die elkaars werking kunnen versterken en de sterke invloed van de factor roken. Ten slotte wordt een handreiking gegeven voor de individuele beoordeling van longkanker als beroepsziekte. In een bijlage wordt zin en onzin van screening op asbest gerelateerde longkanker besproken.

Historie

De eerste beschrijvingen van longkanker door het beroep berusten op observaties van alerte artsen. Agricola (1494-1555) beschreef de hoge sterfte van mijnwerkers in de zilvermijnen in het Ertzgebirge bij Joachimstal en Schneeberg. In dezelfde mijnen is later uranium gevonden en inademing van radioactief stof in combinatie met kwartshoudend stof is achteraf de verklaring voor de hoge longkankersterfte.

Na de tweede wereldoorlog zijn vierhonderdduizenden inwoners van de voormalige Sovjet-Unie als dwangarbeiders in deze mijnen onder erbarmelijke omstandigheden tewerk gesteld voor de uraniumwinning. Zo'n 8000 van hen hebben een financiële compensatie gekregen in verband met longkanker (Kreuzer et al, 2008).

In 1943 kwam longkanker door asbest in Duitsland op de lijst van beroepsziekten te staan. Observaties van gevallen van de toen nog zeldzame longkanker bij relatief jeugdige patiënten met asbestose (als beroepsziekte erkend in 1936) lagen hieraan ten grondslag (Nordmann 1938), ondersteund door dierexperimenteel onderzoek (Nordmann 1942). Deze regelgeving middenin de Tweede Wereldoorlog past in de Nationaal Socialistische reinheidscultuur.

Later kwam een stroom van (arbeids-)epidemiologisch onderzoek op gang. Toonaangevend was de London School of Hygiene and Tropical Medicine. Bradford Hill (1939), de vader van de causaliteitscriteria, verrichtte een retrospectief cohortonderzoek in de nikkelfabricage waarbij een tienvoudig verhoogd risico op longkanker en neuskanker bij nikkelwerkers werd gevonden. Sir Richard Doll deed zijn leven lang onderzoek naar de oorzaken van longkanker. Naast zijn baanbrekend prospectief cohortonderzoek naar rookgewoontes en longkanker bij Britse artsen stonden factoren in het beroep in zijn onderzoek centraal, waaronder onderzoek bij cokesovenwerkers en in de asbestindustrie (Doll, 1959). De verschillende carcinogene stoffen die longkanker kunnen veroorzaken zijn opgenomen in lijsten van beroepsziekten in verschillende landen en classificatiesystemen van carcinogenen. Opmerkelijk is dat enkele factoren in het beroep eerder als oorzaak van longkanker zijn geduid dan het roken (Doll, 1950).

Carcinogeniteitsbeoordeling

Het classificeren van stoffen op kankerverwekkende eigenschappen is een lastig proces waarbij soms grote industriële belangen spelen. Het International Agency on Research on Cancer (IARC), een WHO-organisatie gevestigd in Lyon, is leidend in de opsporing en classificatie van carcinogenen en vormt een mondiale referentie op dit gebied. Het IARC klasseert de chemische producten en de fabricatieprocessen of beroepen in groepen op basis van dierexperimentele en epidemiologische gegevens. Hierbij worden vaste procedures gevolgd met raadpleging van internationale deskundigen op relevante expertiseterreinen.

De volgende indeling wordt gehanteerd:

- Groep 1: stoffen die zeker kankerverwekkend zijn voor mensen.
- Groep 2A: stoffen die waarschijnlijk kankerverwekkend zijn voor mensen.
- Groep 2B: stoffen die mogelijk kankerverwekkend zijn voor mensen.
- Groep 3: stoffen die niet in te delen zijn.
- Groep 4: stoffen die waarschijnlijk niet kankerverwekkend voor mensen zijn.

Daarnaast worden door nationale en internationale instanties lijsten opgesteld die soms afwijken van de IARC-classificatie. In Nederland deelt een Commissie van de Gezondheidsraad kankerverwekkende stoffen in klassen in en ook op Europees niveau wordt dit gedaan.

Uitgangspunt bij de beoordeling zijn resultaten van verschillende typen onderzoek: epidemiologische studies en (dier-) experimenteel onderzoek die vervolgens gewogen worden door deskundigen van verschillende disciplines en tot een wetenschappelijk advies leiden.

Epidemiologisch onderzoek naar mortaliteit van kankergevallen bij aan kankerverwekkende stoffen blootgestelde werknemers is een (onelegante) manier om beroepskanker aan te tonen (*knowledge by counting dead bodies*). Kankerepidemiologie is moeilijk door de lange latentietijd tussen blootstelling en de manifestatie van de ziekte, een betrekkelijk lage incidentie, de aanwezigheid van vele versturende factoren en het soms ontbreken van betrouwbare diagnostische procedures. Ook zijn bij epidemiologisch onderzoek vaak grote aantallen en een lange follow-up-tijd nodig om conclusies te kunnen trekken. Toch blijft epidemiologisch onderzoek van groot belang om in samenhang met gegevens uit experimenteel onderzoek kankerverwekkende eigenschappen van stoffen bij mensen vast te stellen. Beschrijvend epidemiologisch onderzoek kan een aanwijzing geven; analytisch epidemiologisch onderzoek geeft verdieping van kennis.

Analytisch epidemiologisch onderzoek kan worden gedaan door *record linkage*, het koppelen van databestanden van ziekte aan de ene kant en beroep of andere blootstellingsindicaties aan de andere kant. Met name in de Scandinavische landen bestaan hiervan goede voorbeelden, zoals de Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA) waarin veel informatie voorhanden is (<http://astra.cancer.fi/NOCCA/>) (Pukkala, 2010). Naast het meer klinisch georiënteerde *case-control*-onderzoek is follow-up onderzoek een goede manier om (achteraf) de kankerrisico's bij bepaalde blootstellingen te kunnen bepalen. Een van de problemen bij dit onderzoek is dat in het algemeen grote aantallen mensen nodig zijn; vaak is internationale samenwerking en clustering hiertoe noodzakelijk.

Bij experimenteel onderzoek naar carcinogeniteit wordt onderscheid gemaakt in lange- en korte termijntests. Lange termijn-tests omvatten levensduur (*lifetime*) kankerstudies bij knaagdieren, die men het grootste gedeelte van hun leven blootstelt aan verschillende doseringen van de te onderzoeken stof. Het uiteindelijk voorkomen van nieuwvormingen wordt dan vergeleken met het voorkomen daarvan bij de onbehandelde controlepopulatie. Dit is tijdrovend en kostbaar onderzoek, waarbij veel proefdieren nodig zijn. Daarom is een reeks korte termijntests ontwikkeld. Om te testen of een stof carcinogeen (kankerverwekkend) is wordt eerst gekeken of de stof in cellen van bacteriën en van zoogdieren (in vitro) leidt tot schadelijke veranderingen in het genetisch materiaal van de cel. Bijvoorbeeld met de AMES-test waarbij men nagaat of er omzetting is van histidine-negatief naar histidine-positief *Salmonella typhimurium* bacterie TA98 na blootstelling aan mutagene substanties. Die test geeft dus enkel aan of er mutagenen ontstaan zijn. Een andere groep testen richt zich op het aantonen van structurele of numerieke chromosoomafwijkingen of veranderingen in het DNA. De mutageniteitstests doen een uitspraak over de directe genotoxiciteit van agentia. Ook zijn in vitro celtransformatietests ontwikkeld waarbij de verandering van groei-eigenschappen van een celcultuur onder invloed van het te testen agens bestudeerd wordt. Recenter zijn in-vivo carcinogeniteitstests ontwikkeld die het mechanisme van carcinogenese (initiatie of promotie) voor specifieke orgaansystemen als de huid, long of lever bestuderen. Vaak wordt een batterij tests gebruikt als eerste screening.

Classificatie van longcarcinogenen (IARC)

Het IARC Monographs Programme omvat een kritische review van mogelijk carcinogene stoffen en processen. In verschillende beroepen en industrieën is een verhoogd risico op longkanker gevonden. Vaak, maar niet altijd, kan het carcinogene agens worden geïdentificeerd. In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de agentia, mengsels en processen of beroepen die door het IARC als carcinogeen zijn geklasseerd, met de long als doelorgaan (Brown et al, 2012).

Tabel 1: Classificatie van stoffen of processen die longkanker veroorzaken met voldoende (1) of beperkte (2A) bewijskracht bij mensen.

Stoffen of processen	Beroepen of werkzaamheden at risk	IARC-klasse
aluminium productie	productiemedewerkers aluminiumindustrie (door PAK's)	1
arseen en anorganische arseenproducten	Glas- en metaalsmelten, arseenhoudende bestrijdingsmiddelen	1
asbest (alle vormen)	asbest-cement industrie, isolatiewerkers, scheepsbouw, slopers	1
beryllium en Be-producten	elektronische en nucleaire industrie, vliegtuigbouw, keramische industrie	1
cadmium en Cd-producten	batterij-productie, kleurstofindustrie	1
chloormethylethers	chemische industrie (tussenproduct /reagens)	1
chrom (VI) producten	kleurstofproductie, RVS-lassen, verchromen, houtconservering, leerproductie	1
cobalt met tungsten carbide	'hard metal' industrie	2A
dieseluitlaatgassen	monteurs, chauffeurs	1
epichloorhydrine	productie van harsen, rubbers	2A
glasproductie	productie van glas	2A
kwartshoudend stof (silica)	natuursteenbewerkers, voegenslijpers, keramische industrie, wegenfrezers, mijnbouw	1
koolteer	okesovenwerkers, aluminiumproductie, dakdekkers	1
lood (anorganische verbindingen)	loodsmelters, productie en recycling van loodhoudende accu's en batterijen	2A
insecticiden (niet arseenhoudend)	productie en applicatie van insecticiden	2A
ioniserende straling	radiologische werkers, kerncentrale-werkers, luchtvaartpersoneel	1
nikkel	nikkelraffinage, smelten en lassen, staal-, aluminium-, cokes- en RVS-productie	1
passief roken	horeca personeel	1
polycyclische aromatische koolwaterstoffen, o.a. benz(a)pyreen	verbranding organisch materiaal, brandweerlieden, monteurs	2A

roet	schoorsteenvegers, brandweerlieden	1
tetrachloordibenzo- para-dioxine (TCDD)	PCB productie, afvalverwerking	1
talk, verontreinigd met asbest	talkverwerkers	1
verfproductie en schilderwerk	verf- en drukinktfabricage, schilders	1
zwavelzuur mist	petrochemische industrie	2A

Longkanker op lijsten van beroepsziekten

In diverse lijsten van beroepsziekten is longkanker als beroepsziekte opgenomen.

Op de lijst van beroepsziekten van de Internationale Arbeids Organisatie (ILO, 2010)

http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_125137/lang--en/index.htm

staat kanker als beroepsziekte ten gevolg van blootstelling aan carcinogenen als aparte categorie vermeld: asbest, benzidine en zouten daarvan, bis-chloromethyl ether (BCME), chroom VI verbindingen, koolteer en roet, beta-naphthylamine, vinyl chloride, benzeen, nitro- en amino-derivaten van benzeen en verwante structuren, ioniserende straling, teer, pek, bitumen, minerale olie, anthraceen en verbindingen daarvan, cokes oven uitlaatgassen, nikkelverbindingen, houtstof, arseen en verbindingen daarvan, beryllium en verbindingen daarvan, cadmium en verbindingen daarvan, erioniet, ethyleenoxide, hepatitis B en hepatitis C virus. Van deze 20 carcinogenen, is van 11 bekend dat ze de long als doelorgaan hebben.

In Europese lijst van beroepsziekten (EU, 2003) [http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003H0670:EN:HTML)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003H0670:EN:HTML](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003H0670:EN:HTML), is dit lastiger te achterhalen, omdat in deze lijst geen aparte categorie beroepskanker gemaakt is, maar kanker opgenomen is onder de categorie: 'Diseases caused by the following chemical agents', waaronder arseen (101) nikkel (110), chroom (106) waarvan in de Information Notices (EU, 2010) de daarvan te verwachten beroepsziekten vermeld staan. Ook onder 'Diseases caused by the inhalation of substances and agents not included under other headings' is een beroepslongkanker te vinden: 'Complication of asbestos in the form of bronchial cancer' (302). In tabel twee zijn de gegevens van de ILO- en EU lijst van beroepsziekten weergegeven. Voor criteria van longkanker als beroepsziekte is de Duitse lijst (Woitowitz, 2002) ook illustratief, omdat deze laatste lijst wat explicieter is. Zie <http://arbmed.med.uni-rostock.de/bkvo/bekvo.htm>

Tabel 2: Lijst met carcinogene stoffen die op lijsten van beroepsziekten van de ILO en de EU vermeld staan.

ILO-lijst	EU-lijst
Arsenic and its compounds (3.1.15)	Arsenic or compounds thereof (101)
Asbestos (3.1.1)	Complication of asbestos in the form of bronchial cancer (302)
Beryllium and its compounds (3.1.16)	Beryllium (glucinium) or compounds thereof (102)
Bis-chloromethyl ether (BCME) (3.1.3)	n.e.m.
Cadmium and its compounds (3.1.17)	Cadmium and its compounds (105)

Chromium IV compounds (3.1.4)	Chromium or compounds thereof (106)
Coal tar, coal tar pitches or soots (3.1.5.)	n.e.v.
Coke oven emissions (3.1.12)	n.e.v.
n.e.m.	n.e.v.
Ionizing radiations 3.1.10	Diseases caused by ionizing radiation (508)
Nickel compounds (3.1.13)	Nickel or compounds thereof (110)
n.e.v.	n.e.v.

n.e.v.: niet expliciet vermeld

* Alleen in bijzondere gevallen als 'Quasi Berufskrankheit' volgens het Duitse Social Gesetz Buch: §9, Abs. 2, SGB VII

Longcarcinogenen

De verschillende carcinogene stoffen en processen met de long als doelorgaan, zoals vermeld in tabel 1, worden onderstaand kort besproken:

Arseen en arseenproducten

Bij hoge langdurige beroepsmatige blootstelling aan arseen, zoals voorkomt bij kopersmelters, mijnwerkers, productie van arseenhoudende pesticiden en toepassing daarvan in wijngaarden is in diverse epidemiologische studies een verhoogd longkankerrisico vastgesteld. Inademing van arseentrioxide stof bij kopersmelters en werk in kopermijnen kan tot een verdubbeling van het risico leiden (IARC, 1987, Hayes, 1997). Ook hoge blootstelling aan arseen in drinkwater brengt een verhoogd risico op longkanker met zich mee (Ferrecchio et al, 2000). Bij lagere beroepsmatige blootstelling <10 microgram/m³ is dit niet het geval (Enterliner, 1987). Bijzonder is dat in dierexperimenteel onderzoek niet eenduidig carcinogene effecten van arseen zijn gevonden.

Asbest

Over de vaststelling van longkanker als beroepsziekte door asbest heeft de Gezondheidsraad een protocol voorgesteld (Gezondheidsraad, 2005) in verband met de vraag of het Instituut Asbestslachtoffers haar diensten kan gaan aanbieden aan asbestslachtoffers met longkanker. De slotsom was dat het mogelijk is een gefundeerd oordeel te geven over de waarschijnlijkheid dat iemand longkanker heeft ontwikkeld door beroepsmatige blootstelling aan asbest. Knelpunt bij de individuele gevalsbeoordeling is de weging van het roken ('smoking factor') ten opzichte van asbest bij de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Door de Gezondheidsraad is geadviseerd het proportionele causaliteitsprincipe te hanteren, die ook in de civiele rechtspraak wordt gebruikt. Daarbij wordt de claim gehonoreerd naar de mate waarin de kwaadaardige tumor aan de asbestblootstelling, dan wel aan sigarettenrook toe te schrijven is. Deze benadering wijkt af van de praktijk in vele landen, waarbij men uitgaat van een meer dan dubbel risico, dus een veroorzakingswaarschijnlijkheid door asbest van meer dan 50% voor toewijzing van de claim. Hierbij hanteert men de zogenaamde Helsinki-criteria, met als voorwaarde een blootstelling aan tenminste 25 vezeljaren. (de Vuyst, 1997). Een regeling voor patiënten met asbestgerelateerde longkanker door het Instituut Asbestslachtoffers is (nog) niet tot stand gekomen door vele uitvoeringsvragen en angst voor 'volume-effecten'. (Aarendonk, Van der Woude, 2006)

Hoewel de combinatie asbestose en longkanker dikwijls voorkomt zoals in cohortstudies van hoog blootgestelde werkenden is gebleken, komt longkanker ook voor bij lagere blootstelling die niet tot asbestose heeft geleid (Warnock, Isenberg, 1993).

Over het gecombineerd effect van asbest en roken op het ontstaan van longkanker is veel onderzoek gedaan, waarbij aanvankelijk een multiplicatief effect werd gevonden (Selikoff, 1968). Het huidige inzicht op grond van een recente meta-analyse (Gezondheidsraad, 2010) is dat het effect van roken en asbest samen meer dan additief, maar minder dan multiplicatief is (Liddell, 2001). Ook bij asbestwerkers die geen asbestose hebben ontwikkeld bestaat een fors verhoogd risico op longkanker (Finkelstein, 2010).

Tussen verschillende asbesttypes bestaan verschillen in carcinogene potentie. Bij voorlichting over de risico's van asbest is dit van belang. Voor mesotheliom is het risico na inademing van dezelfde hoeveelheid vezels chrysotiel (witte asbest), amosiet (bruine asbest) of crocidoliet (blauwe asbest) 1 : 14 : 54. (Hodgson, 2000, 2010). Blootstelling aan blauwe asbest geeft dus een circa 50 maal hoger risico op mesotheliom dan witte asbest; in de normstelling komt dit dan ook tot uitdrukking. In de praktijk rond de patiëntenzorg en bij voorlichting is deze wetenschap weinig bruikbaar, omdat meestal niet bekend is met welke asbestsoort men gewerkt heeft en de Canadese en Russische producenten van chrysotiel de carcinogene potentie van dit product ontkennen: ABC: 'Anything But Chrysothile' (Egilman, 2003). De Canadese overheid heeft haar steun aan het Chrysothile Institute, dat als lobbyorganisatie van de asbestindustrie fungeerde in 2012, na forse internationale kritiek, ingetrokken.

<http://www.beroepsziekten.nl/node/2575>

Beryllium en Beryllium verbindingen

Beroepsmatige blootstelling aan beryllium door inhalatie van stof en damp vindt plaats in de elektronica- en vliegtuigindustrie. Beryllium versterkt de elektrische en thermische geleiding en versterkt andere metalen (toevoeging van 2% Be in koper maakt de legering 6x zo sterk dan koper alleen). In 1993 heeft het IARC beryllium in categorie I geplaatst. Recent verscheen een position paper van de Industrial Injuries Advisory Council (IIAC, 2009) waarin de dierexperimentele en epidemiologische studies naar beryllium en longkanker geëvalueerd zijn. Geconcludeerd wordt dat beryllium een longcarcinogeen is (naast andere longeffecten als Berylliose). In de cohort studies werden relatieve risico's van 1,2-1,6 gevonden; in één studie, waarin bij de patiënten met longkanker in het verleden ook acute beryllium pneumonitis was gediagnosticeerd (als teken van hoge expositie) bleek een relatief risico van 2,3 te bestaan (Steenland and Ward 1991). Niettemin is longkanker bij Berylliumwerkers niet op de lijst van erkende beroepsziekten in Groot-Brittannië opgenomen.

Bis-(chloromethyl) ether en Chloromethyl methylether

Deze stoffen die op beperkte schaal als intermediair en hulpmiddel in de plasticindustrie zijn toegepast, zijn in de zeventiger jaren als sterk carcinogeen geïdentificeerd. Figuora et al (1973) vonden in een kleine cohort studie een 8-maal verhoogd risico op longkanker, vooral van oatcell carcinomen (12 van de 14 gevallen). Dit resulteerde in een verbod op het gebruik van deze stoffen eind 70-ger jaren. Deze stoffen zijn alleen historisch van belang omdat ze niet meer geproduceerd worden.

[http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/p_rofiles/Bis\(chloromethyl\)Ether.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/p_rofiles/Bis(chloromethyl)Ether.pdf)

Cadmium

Cadmium en zijn verbindingen worden toegepast in een scala aan industriële toepassingen (batterijen, pigmenten, legeringen, coatings, plastics etc.). In 1993 werd cadmium door IARC betiteld als carcinogeen voor mensen (categorie 1). Niettemin bestaat er discussie over de carcinogeniteit van cadmium (Wild et al. 2009). In de studie door Sorahan et al. (1997) werd weliswaar een dosis-respons relatie gevonden tussen longkanker en cadmium, maar alleen in die groepen die ook waren blootgesteld aan arseen. Ook in andere cohortstudies (Jarup et al. 1998; Sorahan et al. 1995, Sorahan et al. 2004) wordt geen relatie gevonden tussen cadmium en longkanker in de afwezigheid van arseen. IARC heeft in 2009 het bewijs van de carcinogeniteit van cadmium opnieuw geëvalueerd en bevestigd het eerdere oordeel dat er voldoende bewijs is voor carcinogeniteit bij mensen met

name wat betreft longkanker, beperkt bewijs voor prostaat en nierkanker (Straif et al. 2009). Ook het rapport van de NTP uit 2011 bevestigt na evaluatie cadmium als carcinogene verbinding

Chroom

Blootstelling aan zeswaardig chroom geeft een verhoogde kans op longkanker (Langard,1990). Dit geldt vooral bij hoge blootstelling, zoals voorkomt bij werkers in de chromaat-productie industrie (Luippold et al, 2003). In een meta-analyse (Cole and Rodu, 2005) werd een meta SMR van 1.41 (1.35-1.47) gevonden. Bij minder hoge blootstelling, zoals bij lassen met roestvrij staal (RVS) bestaat ook een verhoogd risico, maar bij een grote case-control studie van RVS-lassers ('t Mannetje et al, 2012) werden odds ratio's tot 1,38 gevonden.

Dieseluitlaat

Dieseluitlaat bestaat uit een complexe mix van gassen en vaste deeltjes. Sommige componenten zoals benzeen, formaldehyde en 1,3 butadien zijn verdacht carcinogeen.

In dieseluitlaatgassen zitten in/aan de vaste deeltjes (roet) ook kankerverwekkende stoffen, de zogenaamde Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen (PAK's). Roet en PAK's ontstaan vooral door onvolledige verbranding van de brandstof.

PAK is de verzamelnaam voor de verschillende polycyclische aromatische koolwaterstoffen in de lucht. Dieseluitlaatgassen bevatten een mengsel van verschillende PAK's.

Beroepsgroepen die veel aan dieseluitlaatgassen worden blootgesteld hebben een hogere kans op het krijgen van longkanker. Denk daarbij aan werknemers die in de buurt van draaiende dieselmotoren moeten werken. Dit is vooral een probleem in besloten ruimten omdat de uitlaatgassen er niet of moeilijk kunnen worden afgevoerd. In een meta-analyse (Lipsett and Campleman, 1999) werd een relatief risico van 1,47 (1,29-1,67) gevonden

Dieseluitlaatgassen staan op de lijst van kankerverwekkende stoffen en processen. In 1988 werd door het IARC geconcludeerd dat dieseluitlaat in dierproeven overtuigend carcinogeen was met beperkt bewijs bij mensen (2A). Inmiddels is een groot onderzoek naar longkanker en dieseluitlaat bij mijnwerkers verschenen (Silverman et al, 2012) met een OR van 3,20 in de hoogst blootgestelde groep. In dit onderzoek is veel aandacht besteed aan kwantificering van de blootstelling en zo kon een dosis-reponsrelatie worden aangetoond. Ook onderzoek onder vrachtwagenchauffeurs in de Verenigde Staten door Garshick et al. (2008 en 2012) met zorgvuldig in kaart gebrachte expositie en correctie voor roken laat een dosis-responsrelatie zien. Uit deze onderzoeken blijkt zowel een hoge, maar kortere blootstelling (mijnwerkers) als een lage, maar langere blootstelling (vrachtwagenchauffeurs) aanleiding geeft tot een toename van longkanker. Deze en andere studies hebben geleid tot opname van dieseluitlaat in de IARC categorie I (bewezen bij mensen). Alleen bij extreem hoge blootstelling kan longkanker door dieseluitlaat als beroepsziekte worden beschouwd.

Kwartshoudend stof (silica)

Inademing van kwartshoudend stof, zoals voorkomt bij natuursteenbewerkers, de keramische industrie, de betonwarenindustrie en sommige bouwberoepen als de voegenslijper en de wegenfrezer geeft een verhoogd longkankerrisico met relatieve risico's van circa 1,3-1,5. Indien er sprake is van extreem hoge blootstelling die gepaard gaat met silicose bedraagt het relatief risico op longkanker 2,0-4,0. (IARC, 1997). Er bestaat een debat over longkanker door kwartshoudend stof zonder dat sprake is van silicose. (Brown, 2009).

Een recent Nederlands cohort onderzoek (Preller et al, 2010) laat zien dat het risico op longkanker bij werkenden die langdurig aan kwartshoudend stof zijn blootgesteld 1,65 maal hoger is dan bij niet-blootgestelden. Daarbij is een correctie toegepast voor roken en mogelijke asbestblootstelling. Alleen bij extreem hoge blootstelling kan longkanker door werk met kwartshoudend stof als beroepsziekte worden beschouwd.

Nikkel

Blootstelling aan nikkel en nikkelzouten kan plaatsvinden bij werk in nikkelmijnen en raffinage en in Nederland vooral bij RVS-lassen en galvanisch vernikkelen van materiaal. In een meta-analyse van 25 epidemiologische studies werd door Seilkop en Oller (2003) alleen bij extreem hoge blootstelling een verhoogd risico gevonden. Na exclusie van één studie in een raffinagebedrijf bleef een longkanker risico bij nikkelwerkers van 1,03 (0,97-1,10) over.

Passief roken

In beroepen met een hoge blootstelling aan 'second-hand smoke' bestaat een verhoogde kans op longkanker. In 2002 werd 'Tobacco Smoke and Involuntary Smoking' op de IARC lijst 1 geplaatst. In een meta-analyse van epidemiologisch onderzoek van niet-rokers die beroepsmatig waren blootgesteld aan sigarettenrook (environmental tobacco smoke) werd bij de hoogst blootgestelde groep (bv. barkeepers) een relatief risico van meer dan 2 gevonden (Stayner et al, 2007).

Roet

Roet is een bijproduct van de onvolledige verbranding van organisch materiaal. De eerste beschrijving van beroepskanker dateert van toen enkele gevallen van scrotumkanker bij schoorsteenvegers zijn beschreven. Maar ook longkanker komt nog steeds veel voor bij schoorsteenvegers (Evanoff et al 1993) en anderen die een hoge beroepsmatige blootstelling aan roet hebben zoals brandweerlieden, stokers en slopers. Hoewel carbon black, gebruikt als pigment in verf en drukinkt en in de bandenindustrie, ook van koolstof is, verschillen de fysisch chemische eigenschappen (Ann et al, 2001). Carbon Black bevat 97% pure koolstof en roet 60%, met meer organische materialen. Ook de toxische eigenschappen verschillen, waarbij de mutageniteit van roet groter is dan van carbon black. Mede daarom is roet door het IARC in categorie 1 en Carbon Black in Categorie IIB geklasseerd. Van blootstelling aan Carbon Black zijn in epidemiologische studies geen verhoogde kankercijfers gevonden.

Schilders

In 1989 werd door het IARC het werk als schilder op de lijst van kankerverwekkende stoffen en processen geplaatst omdat in diverse onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies een verband aan tussen werken als schilder en het risico op longkanker gevonden. Recent zijn twee meta-analyses uitgevoerd waarbij dit verband opnieuw is geëvalueerd. De eerste studie (Guha et al, 2010) toont een verband tussen werken als schilder en longkanker met een relatief risico van 1,35 (1,29-1,41) waarbij het verband duidelijker is naarmate het werk als schilder langduriger was. De tweede studie (Bachand et al, 2010) laat ook een verhoogd relatief risico op longkanker zien van 1,22-1,36 (en een relatief risico van 1,14-1,27 voor blaaskanker). Uit de meta-analyses blijkt ook dat het risico in oudere studies hoger is dan in recentere. Dit wordt voor een deel verklaard door onvoldoende controle op rookgewoontes en publicatiebias in de oudere studies. Het is onduidelijk om welke oorzakelijke stoffen het gaat, waardoor vertaling naar gerichte preventie niet goed mogelijk is.

Beoordeling van werkgerelateerdheid van longkanker in individuele gevallen

Omdat werkgerelateerde longkanker niet histologisch te onderscheiden is van niet werkgerelateerde longkanker, kan het onderscheid alleen gemaakt worden met behulp van een zo volledig mogelijke beschrijving van mogelijke blootstelling aan carcinogene stoffen. Zo'n beschrijving moet bij voorkeur de levenslange mogelijke blootstelling omvatten en waar mogelijk in maat en getal worden uitgedrukt.

Voor werkgerelateerde kanker is ook de latentietijd van belang. Latentietijd wordt meestal gedefinieerd als de tijd tussen de eerste blootstelling aan een carcinogene factor en het begin van de ziekte of het moment van diagnose en de latentietijden voor kanker bedragen meestal minimaal 10, maar vaker 20-40 jaar. Daarom is voor het ontstaan van kanker de blootstelling op jonge leeftijd of tijdens de eerste jaren van werk meestal van grotere

invloed dan de meer recente blootstelling. Een andere aanwijzing kan zijn dat het type kanker op een jongere leeftijd dan gebruikelijk optreedt.

Naast het vastleggen van mogelijke oorzakelijke blootstelling in het werk is het ook belangrijk om nauwkeurig in kaart te brengen welke andere factoren een rol zouden kunnen hebben gespeeld bij het ontstaan van longkanker. Hierbij moet gedacht worden aan bijvoorbeeld roken en andere leefstijlfactoren, blootstelling aan carcinogenen in het milieu of een mogelijke familiale gevoeligheid (familieleden met kanker).

Ter aanvulling op een nauwkeurige blootstellingsanamnese is het ook van belang in de *literatuur te zoeken naar ondersteunend bewijs* voor het verband tussen blootstelling en longkanker. Deze referentieartikelen moeten bij voorkeur overeenkomen met de blootstelling van de patiënt en met het type kanker waaraan deze lijdt. Ook is het van belang dat studies gebaseerd zijn op methodologische goed uitgevoerd onderzoek en dat er een dosis-respons relatie wordt gevonden voor de blootstelling die overeenkomt met die van de patiënt.

Om in het individuele geval een oordeel te vellen over werkgerelateerdheid, moet op basis van de verzamelde informatie voor elke relevante blootstelling worden beoordeeld of sprake is van *voldoende hoge/lange blootstelling*, al dan niet in combinatie met andere factoren, om te kunnen spreken van een verhoogd risico op longkanker. Daarbij moet ook gekeken worden of de *latentietijd voldoende lang*, bijvoorbeeld 15-25 jaar, is geweest. Met inachtneming van al deze factoren moet een eindoordeel geveld worden over de werkgerelateerdheid van het individuele geval.

In veel landen wordt voor het bevestigen van werkgerelateerdheid gevraagd om een verdubbeling van het risico; dus bewijs uit de literatuur dat sprake is van een relatief risico groter dan twee. Het idee is dat daarmee de kans klein is dat sprake is van een toevallig effect. Niettemin is een verdubbeling van het risico alleen een zinvolle maat als duidelijk is ten opzichte van welk a priori risico dit wordt bepaald. Vaak worden hiervoor gegevens over het risico bij de in leeftijd en geslacht overeenkomende algemene bevolking gebruikt, waarvan wordt aangenomen dat ze niet zijn blootgesteld en waarvan het risico op 1 gesteld wordt. Zo worden in epidemiologische studies voor werkgerelateerde blootstelling vaak lage relatieve risico's gevonden (met name tussen 1 en 2). Er zijn ook onderzoekers die menen dat onzeker is of deze referentiegroep niet toch voor een deel ook blootgesteld is, waardoor de inschatting van het relatieve risico te laag uitpakt. Zij pleiten ervoor ook te vergelijken met het laagste risico dat bij een bevolkingsgroep is gevonden (het zogenaamde archaïsche risico). Omdat dit meestal aanzienlijk lager ligt (voor longkanker in Finland bijvoorbeeld 0,2 i.p.v. 1), worden de daaruit afgeleide relatieve risico's voor werkgerelateerde blootstelling navenant hoger (Langard, 2011)

In de Europese richtlijnen voor werkgerelateerde kanker wordt voor een aantal stoffen aangegeven aan welke voorwaarden de blootstelling moet voldoen om longkanker te kunnen veroorzaken. Deze gegevens worden hieronder samengevat (Bron: European Information Notices 2009)

Stof/ agens	Minimum intensiteit en	Duur van de blootstelling	Latentietijd Inductieperiode	Opmerkingen
Arseen	250 µg/m ³ per jaar	-	Niet bekend 15 jaar	
Chroom (VI)	Langdurige of herhaalde blootstelling aan Cr(VI); indien beschikbaar: <input type="checkbox"/> biologische	1 jaar	Niet bekend 15 jaar	

	monitoring <input type="checkbox"/> lucht monitoring op de werkplek			
Zwavelzuur en SO2 mist	Langdurige blootstelling aan zure mist	5 jaar	10-20 jaar	Weinig bewijs voor verband met longkanker, wel larynxkanker
BCME, chloromethyl-methyl ether	Toenemend risico bij toenemende blootstelling lucht concentraties > 0,001 ppm	5 jaar	Niet bekend 10 jaar	Kleincellig longcarcinoom
Kwarts	Boven 50µg./m3 kristallijne silica	5 jaar	Niet bekend	
Ioniserende staling	Cumulatieve dosis boven 1 Sv		5 jaar	

Conclusie:

Indien er sprake is van een primair longcarcinoom is een beroepslongkanker waarschijnlijk¹ indien er een jarenlange (> ca. 25 jaar), intensieve beroepsmatige blootstelling heeft bestaan aan:

- Arseen
- Asbest
- Beryllium
- Bis-chloor methyl ether
- Cadmium
- Chroom
- Cokesovenemissies
- Dieseluitlaat
- Ioniserende straling
- Passief roken
- PAK's (koolteer, roet)
- Nikkel

Ook bij blootstelling aan andere stoffen kan longkanker als beroepsziekte worden beschouwd, maar deze werksituaties lijken in Nederland niet voor te komen.

Het roken moet in ogenschouw worden genomen, maar ook indien het een zware roker betreft is er bij een asbestblootstelling van > 25 vezeljaren⁴ sprake van een verdubbeling van de kans op longkanker en kan van een beroepsziekte worden gesproken. Voor andere longcarcinogenen is dit minder goed te kwantificeren.

¹ Hiervan kan gesproken worden als de werkfactor 'in overwegende mate' de oorzaak van de longkanker is, dat wil zeggen dat de waarschijnlijkheid dat de longkanker door blootstelling op het werk is veroorzaakt > 50% bedraagt.

⁴ Een *vezeljaar* is de maat voor de cumulatieve blootstelling aan vezels zoals asbest. Een vezeljaar is te berekenen door de gemiddelde blootstellingsconcentratie (in vezels per kubieke centimeter) te vermenigvuldigen met de blootstellingsduur (in arbeidsjaar). Eén vezeljaar is dus 1 vezel per ml x 1 arbeidsjaar.

Bijlage 1: Epidemiologie

Schatting van het aantal gevallen

Het populatie-attributieve risico (PAR) van factoren in het werk van de sterfte door longkanker in verschillende West-Europese landen is geschat op basis van risicoschattingen uit de

Arbeidsepidemiologische literatuur, toegepast op de beroepsbevolking die is blootgesteld aan bekende longcarcinogenen. Deze schattingen komen dus tot stand op basis van het aantal werkenden dat is blootgesteld aan erkende longkankerverwekkende stoffen vermenigvuldigd met relatieve risico's van blootstelling-kanker combinaties uit meta-analyses. Meestal worden voor de schatting van de risicopopulaties lijsten van beroepen at risk voor gebruikt, soms job-exposure matrices (JEM) en soms beoordeling door deskundigen. De laatste twee methoden komen gemiddeld hoger uit. Ook zijn de geografische verschillen groot door concentratie van risicovolle bedrijven, zoals de scheepsindustrie en de basismetale industrie in bepaalde regio's (Matteis et al, 2008). De laatste auteurs concluderen ook dat het PAR bij vrouwen niet betrouwbaar te schatten is omdat de beschikbare data bij vrouwen te schaars zijn.

Land	PAR mannen	PAR vrouwen	Publicatie
Groot-Brittannië	21,1% (19,2-24,7)	5,3 (4.3-6.9)	<i>Rushton et al, 2010</i>
Frankrijk	12,5%	4.0%	<i>Bofetta et al, 2010</i>
Finland	29.0%	14.2%	<i>Nurminen and Karjalainen, 2001</i>

In Groot Brittannië wordt het PAR geschat op 21,1% (19,2-24,7) bij mannen en 5,3 (4.3-6.9) bij vrouwen (Rushton et al, 2010). In Frankrijk komt men tot lagere schattingen: 12,5% bij mannen en 4.0% bij vrouwen (Bofetta et al, 2010). Een eerdere Finse schatting (Nurminen and Karjalainen, 2001) gebaseerd op bekende en verdachte longcarcinogenen kwam tot een PAR van 29,0% bij mannen en 14,2% bij vrouwen. De hogere schatting in Finland kan worden verklaard doordat men ook extrapolaties heeft gedaan met stoffen waarvan de longcarcinogeniteit omstreden is, zoals lood en werk als koper. (Brown et al, 2012)

In Nederland is door het RIVM (Baars e.a., 2005) geschat dat met aanname van een PAR van 10% als voorzichtige schatting circa 400 mensen per jaar in Nederland extra overlijden aan longkanker als gevolg van asbestblootstelling en 460 door blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen op het werk.

Beroepskanker bij niet rokers?

De kenmerken van patiënten met longkanker die nooit gerookt hebben zijn in diverse studies onderzocht, ook wat betreft hun blootstelling aan bekende longcarcinogenen in en buiten het werk (Brownsen et al, 1998, Kreuzer et al, 2000, Zeka et al, 2006). In minder dan een kwart der gevallen bestond blootstelling aan longcarcinogenen, vergelijkbaar met de beroepsmatige blootstelling als risicofactor op longkanker bij rokers (Blair, Freeman, 2006). In een latere kleinere studie (Clément-Duchêne et al, 2010) werden hogere cijfers gevonden: 60% van de mannen en 40% van de vrouwen met longkanker onder niet-rokers had beroepsmatige blootstelling aan longcarcinogenen gehad, waaronder veel passief roken. Lang niet alle gevallen van longkanker bij niet rokers kunnen dus door carcinogene omgevingsfactoren verklaard worden. In een recent overzicht van longkanker epidemiologie en etiologie (Dela Cruz et al. 2011) wordt ook uitgebreid ingegaan op longkanker bij niet rokers. Circa 25% van alle gevallen van longkanker wereldwijd komt voor bij niet rokers. Geschat wordt dat 15% van de longkankergevallen bij mannen en zelfs ruim 50% van de gevallen bij vrouwen niet door roken veroorzaakt worden. Er lijken twee

belangrijke epidemiologische trends naar voren te komen in de groep niet rokers; namelijk dat vrouwen vaker getroffen worden dan mannen en dat er geografische verschillen zijn, waarbij de meeste gevallen in Azië voorkomen. Bij niet rokers komen vaker adenocarcinomen voor, treedt longkanker eerder op en is niet zelden sprake van een familiale (genetische?) gevoeligheid.

Histologisch type en leeftijd bij diagnose

Blootstelling aan sommige longcarcinogenen lijkt gerelateerd aan specifieke histologische subtypes, zoals kleincellige longkanker met radon blootstelling bij uraniumwerkers (Archer et al., 1974), adenocarcinoma met arseen blootstelling bij werkers in kopersmelterijen (Wicks et al., 1981), of plaveicelcarcinoom en adenocarcinoom bij blootstelling aan crocidoliet bij astbestwerkers (de Klerk et al., 1996). Ook zijn relatief meer adenocarcinomen gevonden bij beroepsgebonden oorzaken, terwijl er meer plaveicelcarcinomen bij rokers werden geconstateerd (Zahm et al, 1989). In andere, vaak grote case-control studies zijn geen eenduidige verbanden gevonden (Becher et al, 1993, Elci et al. 2003, Mac Arthur et al, 2009). Indien de diagnose longkanker op een jeugdiger leeftijd dan gebruikelijk (<50 jaar) wordt gesteld, is de waarschijnlijkheid van een beroepsfactor groter (Ak et al, 2007). Bij jongere patiënten wordt verhoudingsgewijs meer kleincellig- en adenocarcinomen gevonden.

Minder longkanker bij werk met blootstelling aan endotoxines?

Blootstelling aan endotoxines lijkt het risico op longkanker te verminderen (Lenters et al, 2010). Meer dan 25 kwalitatief goede studies bij katoen textiel werkers en werkers in de agrarische sector, sectoren met een hoge endotoxine blootstelling werden op een rij gezet. In de studies werd gecorrigeerd voor onder andere rookgewoontes. Meta-analyse liet zien dat het gesommeerde risico op longkanker voor katoen textiel werkers 0,72 (0,57-0,90) en voor werkers in de agrarische sector 0,62 (0,52-0,75) is. Blootstelling aan endotoxines lijkt dus een beschermend effect te hebben op het ontwikkelen van longkanker. Het anti-kanker mechanisme zou blijken dierexperimentele studies berusten op de remming van tumor initiatie en groei door endotoxinen. Ook zou immunomodulatie een rol kunnen spelen. Bewijs voor dit anti-tumor mechanisme is vooralsnog beperkt.

Acknowledgement:

Joost Daams, clinical librarian, was behulpzaam bij de literatuursearch

Referenties:

Aarendonk SA, Woude, MA van der. Expertmeeting asbest en longkanker. Instituut Asbestslachtoffers. IAS publicatie 2006/2 Den Haag, 2006

Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008 April; 86(4): 317–319.

Ann Y. Watson & Peter A. Valberg (2001): Carbon Black and Soot: Two Different Substances, *AIHAJ -American Industrial Hygiene Association*, 62:2, 218-228

Alberg AJ, Ford JF, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* (2007) 132:29–55.

Ak G, Muzaffer M, Metintas S et al Lung Cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung* (2007) 185:279–286

Archer VE, Saccomanno G, Jones JH. Frequency of different histologic types of bronchogenic carcinoma as related to radiation exposure. *Cancer* (1974) 34:2056–2060.

Baars AJ, Pelgrom SMGJ, Hoeymans FHGM, Raaij MTM van. Gezondheidseffecten en ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek – een verkennend onderzoek. Bilthoven : RIVM, 2005; RIVM rapport 320100001/2005.

Becher H, Jedrychowski W, Wahrendorf J et al Effect of occupational air pollutants on various histological types of lung cancer: a population based case-control study. *Br J Ind Med.* (1993) 50(2): 136–142.

Brown T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer—complex interactions
Occupational Medicine 2009;59:89–95

Bachand A, Mundt KA, Mundt DJ, Carlton LE. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality. *Critical Reviews in Toxicology* 2010;40(2):101-125

Brown T, Darnton A, Fortunato L et al. Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma *Br J Cancer.* 2012 Jun 19;107 Suppl 1:S56-70.

Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, et al. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev.* 1998;20:218–236.

Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Reg Tox Pharm.* 2005;43:225–231.

Dela Cruz et al. 2011 Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention *Clin Chest Med* 32 (2011) 605–644 doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001

Doll R. Occupational lung cancer: a review. *Br J Ind Med.* 1959 Jul;16:181-90.

Egilman D, C. Fehnel & S.R. Bohme, 'Exposing the "myth" of ABC, "anything but chrysotile": a critique of the Canadian asbestos mining industry and McGill University chrysotile studies', *American Journal of Industrial Medicine* (44) 2003, p. 540-557

Elci OC, Akpinar-Elci M, Alavanja M, Dosemeci M. Occupation and the risk of lung cancer by histologic types and morphologic distribution: a case control study in Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003 Jul-Sep;59(3):183-8

Evanoff BA, Gustavsson P, Hogstedt C. 1993. Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Br J Ind Med* 50(5): 450-459

Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjevic V et al. Lung Cancer and Arsenic Concentrations in Drinking Water in Chile. *Epidemiology* 2000;11:673-679

W. G. Figueroa, M.D., Robert Raszkowski, M.D., and William Weiss, M.D. Lung Cancer in Chloromethyl Methyl Ether Workers *N Engl J Med* 1973; 288:1096-1097

Finkelstein MM. Absence of radiographic asbestosis and the risk of lung cancer among asbestos-cement workers: extended follow-up of a cohort. *Am. J. Ind. Med.* 2010 (online);

Garshick et al. Lung Cancer and Vehicle Exhaust in Trucking Industry Workers *Environmental Health Perspectives* • VOLUME 116 | NUMBER 10 | October 2008

Garshick E, Laden F, Hart JE, Davis ME, Eisen EA, Smith TJ. [Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers](#). *Environ Health Perspect.* 2012 Sep;120(9):1301-6. doi: 10.1289/ehp.1204989. Epub 2012 May 31.

Gezondheidsraad. Protocollen asbestziekten: longkanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/09. ISBN 90-5549-571-9

Gezondheidsraad. Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/10. ISBN 978-90-5549-800-0

Guha N, Merletti F, Steenland NK et al. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010 118(3):303-12

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

Hill, A. B. (1939). Report to Mond Nickel Company, quoted by Morgan (1958).

Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(8): 565-601.

Hodgson JT, Darnton A.. The mesothelioma risk from chrysotile. *Occup Environ Med* 2010; 67: 432

IARC 1987. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42 Vol. 7. International Agency for Research on Cancer: Lyon.

IARC. 1997. Silica. In *Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-Aramid Fibres*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 68. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 41-242

I.I.A.C. The Industrial Injuries Advisory Council. Beryllium and Lung Cancer. Position Paper 27 2009 http://iiac.independent.gov.uk/pdf/pos_papers/pp27.pdf

Klerk NH de , Musk AW, Eccles JL, Hanse J, Hobbs MS. Exposure to crocidolite and the incidence of different histological types of lung cancer. *Occup Environ Med* (1996) 53:157-159.

- Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82:227–33.
- Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, Tschense A, Grosche B. Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960–2003. *Br J Cancer* 99:1946–1953; 2008.
- Langård S. One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am J Ind Med* 1990;17:189–215
- Langård and Lee Methods to recognize work-related cancer in workplaces, the general population, and by experts in the clinic, a Norwegian experience. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2011, 6:24
- Lenters V, Basinas I, Beane-Freeman et al. Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes Control* 2010; 21(4):523-55
- Liddell FD. The interaction of asbestos and smoking in lung cancer. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(5): 341-356.
- Luippold S, Mundt KA, Austin RP et al. Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 2003;60:451–457
- Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Pub Health*. 1999;89:1009–1017
- MacArthur AC, Le ND, Fang R, Band PR. Identification of occupational cancer risk in British Columbia: a population-based case-control study of 2,998 lung cancers by histopathological subtype. *Am J Ind Med*. 2009 Mar;52(3):221-32
- Matteis S de, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risks. Evolution of epidemiologic estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79; Suppl 1: 34-42
- Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, Pellet F, Perdrix A. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol*. 1998;148:241–248.
- National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409
- National Toxicology Program . Report on Carcinogens. 1st ed. USA. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service ; 2011
- Nordmann M. Der Berufskrebs der Asbestarbeiter. *Z Krebsforsch* 1938; 47: 287–302.
- Nordmann M, Sorge A. Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch. *Z Krebsforsch* 1941; 51: 168–182.
- Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27(3): 161-213.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48(5):646-790.
- Rushton L, Bagga S, Bevan R et al. Occupation and cancer in Britain. *British Journal of Cancer* (2010) 102, 1428-1437

Seilkop SK, Oller AR. Respiratory cancer risks associated with low-level nickel exposure: an integrated assessment based on animal, epidemiological, and mechanistic data. *Reg Tox Pharm.* 2003;37:173–190.

Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure, smoking, and neoplasia. *JAMA* 1968; 204(2): 106-112.

Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, et al. The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst.* March 2012;2:

Sorahan T, and Lancashire RJ Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med* 54, 194-201 (1997)

Sorahan T et al. Mortality of copper-cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup. Environ. Med.* 52, 804-812 (1995)

Sorahan T and Esmen NA Lung cancer mortality in the UK nickel-cadmium battery workers 1947-2000. *Occup. Environ. Med.* 61, 108-116 (2004)

Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, Straif K. Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health.* 2007 Mar;97(3):545-51.

Steenland K, Loomis D, Chy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med.* 1996;29:474–490

Steenland K, Ward E. 1991. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 83(19): 1380-1385.

Straif K et al. (2009). A review of human carcinogens—Part C: Metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*, 10:453–454

Takkouche B, Reguira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiology* 2009;38:1512-31

Vuyst P de. Guidelines for the attribution of lung cancer to asbestos. In: Proceedings of an international expert meeting on asbestos, asbestosis, and cancer. 20-22 January 1997, Helsinki, Finland (People and Work Research Reports, no 14). Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health; 1997

Warnock ML, Isenberg W. Asbestos burden and the pathology of lung cancer. *Chest.* 1986; 89(1):20-6.

Wicks MJ, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M. 1981. Arsenic exposure in a copper smelter as related to histological type of lung cancer. *Am J Ind Med* (1981) 2:25–31.

Wild et al. Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence; chapter 6 in Verma M (ed.) *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology*, vol. 472 2009 Humana Press, Totowa, NJ USA

Woitowitz HJ. Berufsbedingter Lungenkrebs- offenen Fragen: Synkanzerogenese. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 2002;37: 118-127

Zahm SH, Brownson RC, Chang JC, Davis JR Study of lung cancer histologic types, occupation, and smoking in Missouri. *Am J Ind Med* 1989;15:565–578

Zeka A, zt Mannetje A, Zaridze D, et al. Lung cancer and occupation in nonsmokers: a multi-center case– control study in Europe. *Epidemiology.* 2006;17:615– 623.