

Risicoschatting van de carcinogeniteit houtstof

G.M.H. Swaen¹
F. Sturmans²

Summary

An assessment was made of the carcinogenic risk related to occupational exposure to hardwood dust. This assessment is based on the results of twelve epidemiologic studies that have been conducted to investigate this risk. The evidence for an elevated risk of nasal cancer, in particular for adenocarcinomas of the nose and nasal cavities, among workers exposed to hardwood dust is convincing. The results of the twelve epidemiologic studies have been combined into one overall estimate of the relative risk. By means of this overall estimate of the relative risk a quantitative assessment of the risk has been made. This quantitative approach indicates, that workers who have been employed in the furniture industry in the past for forty years may experience an additional lifetime mortality risk of approximately 2.4×10^{-3} .

Inleiding

Houtstof is één van de stoffen waaraan werknemers in de meubelindustrie regelmatig blootgesteld zijn. Andere exposities die in deze industrietak optreden zijn blootstelling aan houtconserveringsmiddelen, reeds aan het hout toegevoegd vóórdat het hout de fabriek bereikt, blootstelling aan stoffen door diverse lijmsorten aan de lucht afgegeven, waaronder formaldehyde en ten derde blootstelling aan houtveredelingsprodukten en afwerkprodukten, die in de fabriek op het hout worden aangebracht. Blootstelling aan houtstof kan aanleiding geven tot een scala van gezondheidsklachten, variërend van oogirritatie tot kwaadaardige nieuwvormingen (Directoraat-Generaal van de Arbeid, 1988). Proefdieronderzoek

heeft enkele aanwijzingen opgeleverd voor het bestaan van carcinogene eigenschappen van houtstof. Het bleek onder andere mogelijk bij hamsters een tumor in de neusholte op te wekken met behulp van inhalatoir toegediende houtstof (Drettner et al, 1985). Bij de blootgestelde proefdieren troffen de onderzoekers in de neusmucosa regelmatig ontstekingsreacties en metaplastische veranderingen aan.

Er zijn bij ratten proeven gedaan waarbij houtstof intratracheaal werd toegediend (Bhattacharjee et al, 1979). Men vond bij de behandelde proefdieren geen veranderde tumorincidentie. Houtstofextracten zijn ook getest op eventuele mutagene eigenschappen met short term tests. Deze mutagene eigenschappen kon men met behulp van de Ames-test aantonen (Mothashampur et al, 1986). Het ging in deze proeven voornamelijk om tropische houtsoorten. De niet tropische houtsoorten bleken minder sterk mutageen te zijn. Bij mensen kan blootstelling aan bepaalde typen houtstof aanleiding geven tot het ontstaan van gezondheidsklachten, voornamelijk gelokaliseerd in het bovenste deel van de luchtwegen (Goldsmith en Shy, 1988). De meest verontrustende berichten over gezondheidsklachten na langdurige blootstelling aan houtstof betreffen verhoogde risico's op het krijgen van kwaadaardige nieuwvormingen. Tumorlokalisaties die in enkele epidemiologische studies genoemd worden, zijn: de neus- en neusbijholten; long en larynx, maag en colon en het bloedvormend en lymfatisch stelsel (DGA, 1988; IARC, 1981). Zowel door het DGA als door IARC werden de aanwijzingen voor andere tumoren dan die van de neus- en neusbijholten (ICD 160) als onvoldoende beschouwd (DGA, pag. 41; IARC, pag. 134). In een recent epidemiologisch onderzoek in Zwitserland is een aanwijzing gevonden voor een verhoogd risico op mesotheliom van

de pleura onder meubelmakers (Minder en Vader, 1988). Deze bevinding is echter nog nooit in ander epidemiologisch onderzoek bevestigd. Het zou onjuist zijn de epidemiologische onderzoeken waarbij een verhoogde incidentie aan neus- en neusbijholten carcinomen gevonden zijn af te doen als toevallsbevindingen. Het zou echter te ver voeren de sporadisch waargenomen andere tumoren als een maatstaf voor een daadwerkelijk risico te beschouwen.

De stelling dat een toename van het aantal neusholtetumoren, in bijzonder adenocarcinomen van de neus- en neusbijholten, de enige consistente bevinding is bij mensen die 40 jaar of langer zijn blootgesteld aan hardhoutstof, lijkt op het moment houdbaar.

Bij de evaluatie van blootstelling aan een bepaalde stof en de kansen op het optreden van gezondheidseffecten op de langere termijn kan men de beschikking hebben over gegevens afkomstig uit de experimentele toxicologie en over gegevens uit de humane situatie. In het geval van houtstof zijn er veel epidemiologische gegevens beschikbaar. Het grootste voordeel van het gebruik van humane gegevens is, dat men niet van proefdier naar mens behoeft te extrapoleren, voor zover dit in het geval van houtstof al mogelijk is. In het geval van de neus is dit extra van belang, omdat veel van de gebruikte proefdieren altijd door de neus ademen, dit in tegenstelling tot de mens. Bij proefdieren passeert dus relatief meer ingeademde lucht de neus dan bij de mens het geval is. Het zwakke punt van de niet op experimentele wijze verkregen humane gegevens is het gebrek aan inzicht over de exacte concentraties waaraan de mensen in het verleden blootgesteld zijn geweest.

In Nederland zijn houtstofconcentraties in meubelfabrieken gemeten door Dul (1985) en Heesen (1990). Alleen onderzoek waarin zowel de blootstelling als het gezondheidseffect aan de orde komen, kan echter bijdragen tot een beter inzicht in de gezondheidsrisico's van deze blootstelling. Daarnaast is het mogelijk dat blootstelling aan andere stoffen ook een bijdrage heeft geleverd aan de geobserveerde risico's. In de volgende paragraaf komt het algemene karakter van het beschikbare epidemiologische onderzoek aan de orde. Vervolgens zullen de individuele studies worden beschreven, waarna een risico-evaluatie volgt op basis van de gepresenteerde humane gegevens.

1. Vakgroep Arbeidsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

2. Vakgroep Epidemiologie, Rijksuniversiteit Limburg.

Algemene aspecten van epidemiologisch onderzoek naar houtstof en kanker van de neus

Kwaadaardige nieuwvormingen van de neus zijn een zeldzaam voorkomende ziekte. Bij 0,38 op de 1000 sterfgevallen onder Nederlandse mannen in 1982 t/m 1986 was de primaire doodsoorzaak kanker van de neus. In de Verenigde Staten en andere landen waren 57% van de gevallen squameuze tumoren (Schottenfeld e.a., 1982). Circa 10% van de gevallen waren adenocarcinomen. De eerste aanwijzingen voor het bestaan van een risico op kanker van de neus in de meubelindustrie zijn terug te vinden in literatuur uit de jaren zestig (Macbeth, 1965; Ball, 1967; Debois, 1969; Delemare, 1971). Veelal zijn deze eerste aanwijzingen beschrijvingen van een serie patiënten met kanker van de neus, waarbij opvalt dat een hoog percentage van deze patiënten in de meubelindustrie gewerkt heeft. Naar aanleiding van deze 'case reports' zijn in Engeland en de Verenigde Staten enkele cohortonderzoeken in de meubelindustrie uitgevoerd. In een cohortonderzoek volgt men een cohort op om het optreden van tumoren te inventariseren. Het cohort bestaat uit een groep personen die allen in het verleden blootgesteld zijn geweest aan een bepaalde stof. Vervolgens wordt het optreden van tumoren, meestal in de vorm van kankersterfte, geïnventariseerd en vergeleken met de kankersterfterisico's in de algemene bevolking. Uit deze vergelijking leidt men de Standardized Mortality Ratio (SMR) af. De SMR is een maat voor het relatieve risico, gecorrigeerd voor verschillen in leeftijdsverdeling, kalendertijd en duur van follow-up. Een SMR van 2 (of 200) betekent dat in het blootgestelde cohort een verdubbeling van de sterfte aan een bepaalde ziekte is geconstateerd. Historische cohortonderzoeken hebben eigenlijk de meest voor de hand liggende onderzoeksopzet. De centrale vraagstelling is: Wat is het sterftepatroon van mensen die in het verleden blootgesteld zijn geweest aan een bepaalde stof en wijkt het cohortonderzoek significant af van het sterftepatroon bij niet-blootgestelde mensen? Cohortonderzoek beperkt zich dan ook niet tot de evaluatie van een bepaalde ziekte, immers alle ziekten die tot sterfte in het cohort hebben geleid, zullen worden opgespoord. Een nadeel van cohortonderzoek is, dat men zich beperkt tot de evaluatie van één bepaalde stof of type blootstelling, in dit geval het conglomeraat arbeidsomstandigheden in de meubelindustrie.

In latere jaren krijgen patiënt/controleronderzoeken op het gebied van houtstof en de risico's op het krijgen van kanker van de neus de overhand. De relatieve toename van dit type onderzoek heeft waarschijnlijk te maken met de sterke groei van het aantal kankerregistratieprojecten in de wereld. Bij patiënt/controleronderzoek is de gedachtengang omgekeerd aan het cohortonderzoek. Het uitgangspunt is de ziekte en men heeft als centrale vraagstelling: Komt onder patiënten met een bepaalde aandoening een bepaalde blootstelling in het verleden vaker voor dan bij een vergelijkbare groep controlepersonen vrij van die ziekte? Het patiënt/controleronderzoek beperkt zich dus tot de etiologie van één bepaalde ziekte. Maar daartegenover staat het voordeel dat men meerdere oorzaken tegelijkertijd kan bestuderen. Patiënt/controleronderzoek lijkt gevoeliger voor 'bias' dan cohortonderzoek. De belangrijkste reden hiervoor is de herkomst van de blootstellingsgegevens. Bij patiënt/controleronderzoek heeft men meestal alleen de beschikking over de herinneringen van de patiënten en controlepersonen, terwijl men bij cohortonderzoek vaak terug kan vallen op accuraat bijgehouden personeelsgegevens. Juist omdat de kankerregistraties vaak landelijk georganiseerd zijn, zijn de onderzochte personen ook gerecrueteerd uit de bevolking van een heel land. Dit in tegenstelling tot de cohortonderzoeken, die zich tot een bepaalde regio beperkt hebben waar, zoals bijvoorbeeld in High Wycombe, een specifieke vorm van meubelindustrie gevestigd was. Het is dus mogelijk dat het patiënt/controleronderzoek representatiever is voor de algemene situatie in de meubelindustrie dan cohortonderzoek. Uit de vergelijking van patiënten met controles berekent men de Odds Ratio (OR). Deze Odds Ratio is eveneens een indicatie van het relatieve risico, net als de SMR in cohortonderzoek. Een Odds Ratio van 1 betekent dat er geen verband is tussen de blootstelling en de ziekte. Een Odds Ratio van bijvoorbeeld 2 betekent dat de blootstelling een verdubbeling van het risico met zich meebrengt.

De epidemiologische onderzoeken

A. Cohortonderzoeken

Naar aanleiding van meldingen over een hoge incidentie van kanker van de neus- en neusbijholten heeft Acheson (1984) een cohortonderzoek uitgevoerd in de omgeving van High Wycombe in Engeland. High Wycombe staat bekend als een regio

waar veel meubelindustrie geconcentreerd is. Hij identificeerde werknemers die vóór 1968 in ten minste één van de negen meubelfabrieken gewerkt hadden en vóór 1 januari 1940 geboren waren. De onderzochte fabrieken vormden 40% van de gehele regionale meubelindustrie. Het oorspronkelijke cohort bevatte 5138 werknemers van wie er voor 530 niet voldoende gegevens beschikbaar waren. De grootste beroepsgroepen waren kasten- en stoelenmakers ($n = 840$), zagers en machinepersoneel ($n = 840$), stoffeerders ($n = 545$), schuurders en polijsters ($n = 548$), overige werknemers ($n = 1266$) en een restgroep bestaande uit administratief personeel, chauffeurs, portiers etc. ($n = 1051$). Als een werknemer twee of meer functies had vervuld, werd hij in de 'meest stoffige groep' ingedeeld.

Van het gehele cohort is nagegaan wie er op 1 januari 1982 nog in leven was. In totaal bleken 1648 werknemers vóór die datum te zijn overleden tegen 2204 statistisch verwachte sterfgevallen. Onder deze 1648 sterfgevallen waren 9 overledenen ten gevolge van kanker van de neus tegen 1,1 verwacht, een SMR dus van 8,14. Vervolgens zijn alle werknemers onderverdeeld naar hoogte van blootstelling. In de meest stoffige categorie (schuurders, machinepersoneel, kasten- en stoelenmakers) vond men alle negen gevallen van kanker van de neus, tegen 0,57 verwacht (SMR = 15,79). Daarna zijn de werknemers opgesplitst naar duur van de blootstelling. Het risico op kanker van de neus was het grootst onder werknemers die veertig jaar of langer blootgesteld waren geweest. In deze groep werden zeven gevallen van kanker van de neus geconstateerd tegen 0,3 verwacht (SMR = 23,34). Het was niet mogelijk te differentiëren naar histologisch subtype. Naast de oversterfte aan kanker van de neus werden geen andere verhoogde risico's op maligniteiten gevonden. Het is echter goed mogelijk dat de keuze van de onderzoekspopulatie heeft geleid tot een overschatting van het risico. Immers het onderzoek is gestart naar aanleiding van een reeds waargenomen serie neustumoren zodat het relatieve risico ook bij een toename van spontane tumoren hoger zou uitvallen dan anders. Methodologisch gezien was het correcter geweest het onderzoek op een andere groep te richten dan waar de zogenaamde index cases van afkomstig waren.

Een ander cohortonderzoek is uitgevoerd door Olsen (1979) in Dene- ►

marken. Alle leden van de timmer- en meubelvakbond, die op 1 januari 1971 lid waren, werden gedurende zes jaar gevolgd. Het gehele cohort bestond uit 40 428 leden, in de leeftijdsgroep van 20 tot 84 jaar. Tijdens de observatieperiode waren 2175 leden overleden, tegen 2963 verwacht (SMR = 0,74). Bij vier van de 2175 sterfgevallen stond kanker van de neus als primaire doodsoorzaak op de akte van overlijden tegen 0,86 verwacht (SMR = 4,67). Een zwak punt van dit onderzoek is echter dat de observatieperiode relatief kort is. Ook was het in dit onderzoek niet mogelijk een differentiatie aan te brengen naar histologische typering van de tumor. Ten slotte kan men opmerken dat volgens de onderzoeken slechts 25% van het cohort meubelmaker was en de rest timmerman. In drie van de vier sterfgevallen aan kanker van de neus betrof het meubelmakers. Bij een vergelijkbare leeftijdsverdeling tussen deze twee beroepsgroepen zou men een verwacht aantal van $0,86/4 = 0,215$ in plaats van drie waargenomen (SMR = 13,95) hebben.

Gerhardsson (1985) heeft in Zweden de kankerincidentie geïnventariseerd onder 8141 meubelmakers. Epidemiologen hebben in Zweden het grote voordeel dat zij beschikken over op naam gestelde censusgegevens van de hele bevolking. Op deze wijze was het mogelijk een cohort van 8141 mensen die volgens de census van 1960 meubelmaker waren te onderscheiden. In deze groep is de kankerincidentie geïnventariseerd door een koppeling met de nationale kankerregistratie tot stand te brengen. De gemiddelde observatieperiode in het onderzoek was 19 jaar. Men beschikte niet over gegevens over de duur van de blootstelling. In de observatieperiode waren 11 nieuwe gevallen van adenocarcinoom van de neus bij de kankerregistratie binnengekomen onder mensen die deel uitmaakten van het cohort, tegen 0,2 verwacht (SMR = 63,4). In slechts één geval ging het om een neustumor anders dan een adenocarcinoom. Voor kanker van de neus niet gesplitst naar histologische typering, werden 15 gevallen waargenomen tegen 2,1 verwacht (SMR = 7,1).

Een derde cohortonderzoek (Stellman en Garfinkel, 1984) is slechts in zeer beperkte mate bruikbaar voor een risico-evaluatie, aangezien het een relatief kleine groep meubelmakers betrof, waarin niet één geval van kanker van de neus werd waargenomen. Het zal hier dan ook niet aan de orde komen.

Malker e.a. (1986) gebruikten kankerincidentiecijfers om het risico op kanker van de neus in de meubelindustrie te schatten. Zij gebruikten niet de conventionele onderzoeksmethoden, omdat Zweden zowel beschikt over een kankerregistratie als een beroepenregistratie, dit laatste in de vorm van de volkstelling van 1960. In de beroepscategorie werd een relatief risico van 16,7 voor adenocarcinoom van de neus gevonden (19 blootgestelde cases).

Het grootste cohortonderzoek is uitgevoerd in de Verenigde Staten (Miller et al, 1989). Epidemiologen van het National Cancer Institute onderzochten de sterftepatronen in een groep van 36 622 leden van de Amerikaanse vakbond voor de meubelindustrie, die allen tussen 1946 en 1962 in een meubelfabriek waren aangesteld. Van deze groep werknemers bleken er 8579 werkzaam te zijn geweest in de houtverwerkende meubelindustrie. Van deze 8579 werknemers waren er vóór 1 januari 1979 1454 overleden, wat een kleiner aantal was dan het verwachte aantal als de meubelmakers eenzelfde sterftepatroon zouden hebben als de algemene bevolking. Er was één persoon overleden aan kanker van de neus tegen een verwacht aantal van 0,8. De onderzoekers concludeerden dat het risico voor neuskanker kleiner is dan in andere landen, hetgeen misschien in verband zou staan met de lagere blootstellingen.

B. Patiënt/controle onderzoeken

Eén van de grootste patiënt/controle onderzoeken werd uitgevoerd in Denemarken. Doel van het onderzoek was om na te gaan of blootstelling aan formaldehyde een risicofactor is voor kanker van de neus. Olsen e.a. (1984) identificeerden 488 gevallen van kanker van de neus, neus- en bijholten die bij de nationale kankerregistratie tussen 1970 en 1982 waren gerapporteerd.

Hij selecteerde uit dezelfde kankerregistratie 2465 controlepersonen met colon-, rectum-, prostaat- of borstkanker. De samenstelling van de controlegroep was zodanig dat ze goed vergelijkbaar was met de cases voor wat betreft leeftijd, geslacht en jaar van diagnose. Vervolgens is een inventarisatie gemaakt van de arbeidshistorie van deze 2953 personen. De arbeidshistorie is geklassificeerd door speciaal getrainde arbeidshygiënist, die niet wisten of het om een case- of controlepersoon ging, naar blootstelling aan formaldehyde, houtstof, leerstof, chloorfenolen etc. Er waren onder de cases meer mensen

die in het verleden blootgesteld waren geweest aan houtstof dan onder de controles ($N = 40$, $OR = 2,5$). Het risico was hoger voor mensen die langer dan tien jaar blootgesteld waren geweest ($N = 27$, $OR = 2,9$). Formaldehyde bleek ook een risicofactor te zijn. De onderzoeker vermoedt dat de combinatie houtstof en formaldehyde additief werkt. Onder mensen blootgesteld aan chloorfenolen werd eveneens een verhoogd risico op kanker van de neus gevonden ($OR = 1,9$). Helaas is in dit onderzoek geen onderscheid gemaakt tussen hardhout- en zachthoutstof, waardoor de risico's voor blootstelling aan hardhoutstof onderschat zouden kunnen worden.

Een tweede tekortkoming van dit onderzoek is, dat men verzuimd heeft te differentiëren naar histologisch subtypering. Men refereert naar aanleiding hiervan een onderzoek van Jensen en Andersen (1982) op een deel van dezelfde patiëntengroep waar uiteindelijk een relatief risico van 7,1 gevonden werd voor adenocarcinomen.

Een tweede patiënt/controle onderzoek in Scandinavië naar de etiologie van kanker van de neus stond onder leiding van Hernberg (1983, a en b). Het onderzoek was een samenwerkingsverband tussen Denemarken, Zweden en Finland. Ook in dit geval kon men de cases met een primaire maligniteit van de neus- of neusbijholten (ICD 16.00-16.99) traceren via de landelijke kankerregistratie. De controlepersonen, met een kwaadaardige nieuwvorming van het colon of rectum, waren gematched op leeftijd/jaar van diagnose, land en geslacht. Op deze wijze ontstonden 167 gematchte paren. Vervolgens zijn alle patiënten geïnterviewd om informatie te verkrijgen over de arbeidshistorie en eventueel hieraan gekoppelde blootstellingen. Ook in dit onderzoek werden onder de cases meer meubelmakers gevonden dan onder de controlepersonen ($OR = 12$, $N = 12$). In de hardhout blootgestelde cases waren disproportioneel veel adenocarcinomen. Twee cases en geen controles waren waarschijnlijk blootgesteld geweest aan houtconserveringsmiddelen, die chlorofenolen of arseenverbindingen bevatten.

Ook in Finland heeft men de oorzaken van kanker van de neus op epidemiologische wijze ontleed (Tola e.a., 1980). Men identificeerde 45 cases en 45 controlepersonen, gematched op leeftijd en geslacht. Er werd geen aanwijzing gevonden voor het bestaan van een verhoogd risico op

kanker van de neus onder meubelmakers. Dit is niet verwonderlijk, aangezien er slechts twee cases waren met een adenocarcinoom. Dit onderzoek is dan ook weinig relevant voor de risico-evaluatie.

Een derde patiënt/controle onderzoek (Tola, 1980) in Scandinavië naar de oorzaken van kanker van de neus was vooral gericht op blootstelling aan houtconserveringsmiddelen. Dit onderzoek was gebaseerd op 44 cases met kanker van de neus en 541 controlepersonen. Onder meubelmakers werd een verdubbeling van het risico voor kanker van de neus gevonden (OR = 2, aantal blootgestelde cases = 2). In combinatie met blootstelling aan chloorfenolen steeg de OR tot 9,7. Dit wijst er op dat blootstelling aan chloorfenolen eveneens een rol spelen in de etiologie van kanker van de neus. Het aantal blootgestelde cases is echter zo klein, dat besloten is dit onderzoek niet te gebruiken voor de risico-evaluatie.

Uit Italië zijn ten minste twee patiënt/controle onderzoeken naar de relatie kanker van de neus en blootstelling aan hardhoutstof bekend. Battista e.a. (1983) voerden een onderzoek uit in de Italiaanse provincie Siena. Men selecteerde alle gevallen van maligne tumoren van de neus- of neusbijholten die tussen 1963 en 1981 in een streekziekenhuis gediagnostiseerd waren en selecteerde uit de overige patiënten bij iedere case vijf controlepersonen. Zo ontstond een onderzoekspopulatie van 36 cases en 180 controlepersonen. Door middel van een schriftelijke enquête heeft men gegevens verzameld over de arbeidshistorie en rookgewoonten. Bij overleden patiënten werd deze informatie aan een familielid gevraagd. Men vond voor alle tumoren een OR van 4,7 na blootstelling aan houtstof. In de meerderheid van de blootgestelde cases betrof het werknemers in de meubelindustrie. Als men zich beperkte tot de adenocarcinomen vond men een OR van 89,7, gebaseerd op vier gevallen. De gemiddelde blootstellingsduur aan hardhoutstof onder de blootgestelde cases was 40 jaar.

Een vergelijkbaar onderzoek is uitgevoerd in de provincie Florence (Cecchi et al, 1980). Ook hier waren de cases afkomstig uit de registratie van een regionaal ziekenhuis. In totaal kon men van 66 cases voldoende informatie krijgen voor het onderzoek. Drie van de dertien patiënten met een adenocarcinoom van de neus waren vroeger houtbewerker geweest.

De Odds Ratio voor de relatie hardhoutbewerker – adenocarcinoom was 30.

In een Japans patiënt/controle onderzoek vond men lagere risico's voor het krijgen van kanker van de neus in de houtverwerkende- en meubelindustrie, wat op zich opmerkelijk genoemd kan worden (Fukuda e.a., 1987 en 1988). De onderzoekspopulatie werd gevormd door een totaal van 116 cases en 232 op leeftijd en geslacht gematchte controlepersonen. 23 Cases waren in het verleden werkzaam geweest als timmerman, meubelmaker of andere houtbewerker. De totale OR voor deze beroepsgroep was 2,7. Als men alleen geïnteresseerd is in de meubelindustrie, is dit getal niet goed te gebruiken. Door samenvoeging van deze drie beroepsgroepen is het niet uitgesloten dat een verlaging van het risico in de meubelindustrie ontstaat.

Ook in Nederland vond epidemiologisch onderzoek plaats naar de oorzaken van kanker van de neus (Hayes e.a., 1986). Het onderzoek was primair gericht op de eventuele risico's op het krijgen van kanker van de neus na blootstelling aan formaldehyde. Met medewerking van diverse medici konden 144 gevallen met een primaire maligniteit van de neus- of neusbijholten (ICD 160.0, 160.2 – 160.5) worden opgespoord. Via andere wegen stelde men een controlegroep van 353 personen samen. Middels een interview verzamelde men gegevens over arbeidshistorie, rookgewoonten en andere relevant geachte blootstellingen. De beoordeling van de blootstelling lag in de handen van een arbeidshygiënist. Onder de mensen die voorheen als meubelmaker of fabriekstimmerman werkzaam waren geweest, was het risico op adenocarcinoom verhoogd (OR = 26,0, N = 17).

Na beperking van de blootstelling tot meubelmakers liep de Odds Ratio op tot 120 (N = 18) voor adenocarcinoom. Hayes concludeerde dat zijn onderzoek zwakke aanwijzingen gaf voor het bestaan van een relatie tussen blootstelling aan formaldehyde en het risico op kanker van de neus bij mensen.

Analoog aan het High Wycombegebied in Engeland heeft de Staat North Carolina in de Verenigde Staten een grote concentratie aan meubelindustrie, waar in het verleden eveneens verhoogde incidenties van neustumoren gerapporteerd zijn (Brinton e.a., 1977). Naar aanleiding hiervan startten Brinton e.a. enige jaren later een patiënt/controle on-

derzoek in deze regio (Brinton et al, 1984). Alle 193 cases waren gediagnostiseerd tussen 1 januari 1970 en 31 december 1980. De controlegroep, 372 mensen, bestond voor het grootste deel uit andere ziekenhuispatiënten. Aan alle personen werden telefonisch vragen gesteld over het beroep, rookgewoonten en bij overledenen werd dit aan een familielid gevraagd. De relatie met houtstof voor de gehele groep neustumoren bleek zwak te zijn (OR = 1,6).

Voor adenocarcinomen en specifiek de meubelindustrie was het risico groter (OR = 5,7, N = 4). Helaas is in dit onderzoek geen aandacht besteed aan de duur van de blootstelling.

Roush e.a. (1980) maakte gebruik van de kankerregistratie in Connecticut voor het opzetten van een patiënt/controle onderzoek. De 216 cases waren allen gediagnostiseerd tussen 1935 en 1975. 662 gevallen met een andere diagnose fungeerden als controlegroep. Voor vroegere blootstelling aan hardhoutstof werd een Odds Ratio van 4 gevonden (8 blootgestelde cases).

Een derde patiënt/controle onderzoek in de Verenigde Staten is uitgevoerd door Viren en Imbus (1989). Zij vergeleken de arbeidshistorie van 536 sterfgevallen aan neuskanker met de arbeidshistorie van 1072 andere sterfgevallen. Onder de gevallen van neuskanker waren relatief meer personen die ooit in de houtverwerkende industrie gewerkt hadden. Als men echter de blootstelling beperkte tot werknemers van de meubelindustrie, bleek er geen verband meer te bestaan tussen de blootstelling en de ziekte.

Ten slotte is er een patiënt/controle onderzoek uitgevoerd in Canada (Finkelstein, 1989). Men maakte een vergelijking tussen 124 sterfgevallen aan neuskanker en een even grote groep andere sterfgevallen. Negen cases bleken in het verleden blootgesteld te zijn geweest aan hardhoutstof in vergelijking met zes controlepersonen. De gecorrigeerde Odds Ratio was 1,94. Het onderzoek gaf dus wel een aanwijzing voor het bestaan van een risico op het krijgen van neuskanker na blootstelling aan houtstof, maar ook nu bleek het risico klein te zijn.

Tot zover de bespreking van de beschikbare relevante onderzoeken op het gebied van het risico op kanker van de neus in de meubelindustrie. De uitkomsten zijn weergegeven in ►

tabel 1. Uit het epidemiologisch onderzoek komt naar voren dat dit risico op adenocarcinoom daadwerkelijk bestaat. Voor wat betreft de omvang of kwantiteit lopen de studies enigszins uiteen.

Risico-evaluatie

De hiervoor beschreven epidemiologische studies geven elk een afzonderlijke schatting van het risico. De één zal de werkelijkheid onderschatten, de ander zal de situatie overschatten. Door alle resultaten te combineren, kan men tot een stabielere en naar

alle waarschijnlijkheid betrouwbaardere vaststelling komen. Wel dient men hierbij een gewicht in te bouwen voor de grootte c.q. informativiteit van het onderzoek. In dit geval is als gewichtsfactor gekozen het aantal blootgestelde cases. Hierdoor tellen grotere onderzoeken zwaarder mee dan kleinere. Het gecombineerde relatieve risico is verkregen door de som van de producten der gewichten en Odds Ratio's of SMR's te delen door de som van de gewichten. Zo krijgt men voor het risico op kanker van de neus na

langdurige blootstelling aan hardhoutstof een gecombineerd relatief risico van 5,67 (760/134) en voor adenocarcinomen van de neus- en bijholten een risico van 63,2 (4169/66). De uitspraak dat onder werknemers in de meubelindustrie na een arbeidsleven blootgesteld te zijn geweest een relatief risico op adenocarcinoom van de neus vóórkomt van 60, wordt dus door epidemiologisch onderzoek ondersteund. Dit betekent dat werknemers in de meubelindustrie in het verleden een kans hadden om aan een adenocarcinoom van de

Tabel 1. Overzicht van de epidemiologische onderzoeken naar de relatie tussen blootstelling aan hardhoutstof en kanker van de neus (ICD 160)

1e auteur + land	cohort of patiënt/controle onderzoek	aantal blootgestelde cases	SMR of Odds Ratio kanker van de neus	SMR of Odds Ratio adenocarcinoom	bijzonderheden
Acheson (1984) Engeland	cohort (N = 5138)	9	23,34	—	In de hoogst blootgestelde groep + 40 jaar of langer werkzaam. Mogelijk overschatting, omdat in High Wycombe al cases (index cases) bekend waren.
Olsen (1979) Denemarken	cohort (N = 40428)	3	13,95	—	Onder de meubelmakers.
Gerhardsson (1985) Zweden	cohort (N = 8141)	15	7,1	63,4	Alle onderzochte personen waren meubelmakers.
Malker (1986) Zweden	gemodificeerd cohort	19	—	16,7	Op basis van volkstelling gegevens.
Miller (1989) Verenigde Staten	cohort (N = 8579)	1	1,25	—	Mogelijk lagere blootstelling dan in andere landen.
Olsen (1984) Denemarken	patiënt/controle (N = 488 cases)	40	2,5	—	Formaldehyde en chlorofenolen.
Hernberg (1983) Scandinavië	patiënt/controle (N = 167 cases)	12	12	—	Aanwijzing voor belang van co-expositie.
Battista (1983) Italië	patiënt/controle (N = 36 cases)	7	5,4	89,7	Alle adenocarcinomen langer dan 40 jaar blootgesteld.
Cecchi (1980) Italië	patiënt/controle (N = 66 cases)	3	—	30	Interne controlegroep, adenocarcinomen versus de rest.
Fukuda (1988) Japan	patiënt/controle (N = 116 cases)	23	2,7	—	Door ruime definitie van de blootstellingscriteria mogelijk een onderschatting.
Hayes (1986) Nederland	patiënt/controle (N = 144 cases)	18	—	120	OR = 120 in de hoogst blootgestelde groep. Aanwijzing carcinogeniteit formaldehyde.
Brinton (1984) Verenigde Staten	patiënt/controle (N = 193 cases)	4	—	5,7	Verskil met Acheson werd toegeschreven aan non-representativiteit blootstelling in High Wycombe.
Roush (1980) Verenigde Staten	patiënt/controle (N = 216 cases)	8	4	—	
Finkelstein (1989) Canada	patiënt/controle (N = 124 cases)	9	1,94	—	
Viren (1989) Verenigde Staten	patiënt/controle (N = 536 cases)	7	1	—	Geen risico in de meubelindustrie.

Tabel 2. Sterfte aan primaire kwaadaardige nieuwvormingen van de neus- en neusbijholten (ICD 160) in Nederland onder mannen in 1982 t/m 1986

	aantal gevallen ICD 160	totaal aantal sterf- gevallen onder mannen
1982	29	64 146
1983	26	64 269
1984	19	64 798
1985	19	65 847
1986	31	66 653
Totaal	124	325 713

neus- of neusbijholte te sterven die 60 maal hoger was dan in de algemene bevolking. De gegevens zijn beperkt tot sterfte, omdat er over deze periode géén morbiditeitsgegevens beschikbaar zijn. In Nederland stierven in de periode van 1982 tot en met 1986 124 mannen ten gevolge van kanker van de neus (zie tabel 2), tegen een totaal aantal sterfgevallen van 325 713 mannen, dus 0,38 per 1000 sterfgevallen (CBS-serie).

Tien procent van de gevallen van neuskanker zijn adenocarcinomen (Schottenfeld, 1982). In Nederland zijn dus $(.10 \times 0,38 = 0,04)$ 0,04 sterfgevallen per 1000 sterfgevallen een gevolg van adenocarcinoom van de neus- of neusbijholten. Als men er van uitgaat dat in de meubelindustrie een zestigvoudige verhoging voor het adenocarcinoom van de neus bestaat, zal $60 \times 0,04 = 2,4$ per 1000 sterfgevallen in de meubelindustrie ten gevolge van deze ziekte zijn. Hierbij dient men zich te realiseren dat de blootstellingen aan hardhoutstof vroeger vele malen hoger zijn geweest dan nu het geval is. Het is niet correct het risico op neuskanker bij het risico op adenocarcinoom op te tellen. Het gaat immers om dezelfde gevallen die in een specifieke of in een algemenere categorie gerubriceerd zijn. In de IARC-monograph over de meubelindustrie (1981) worden arbeidshygiënische onderzoeken aangehaald waarin men piekconcentraties van 200 mg/m^3 waargenomen heeft (IARC, pag. 115). Eerder in de IARC-monograph wordt gesteld dat arbeidshygiënische maatregelen in Europa vooral plaatsvonden in de vijftiger jaren (IARC, pag. 100). Voorts is bij deze berekening er van uitgegaan dat het gehele verhoogde risico toe te schrijven is aan hardhoutstof.

De gepresenteerde epidemiologische gegevens wijzen er op, dat werknemers die vroeger hun hele arbeidsleven in de meubelindustrie gewerkt hebben, een risico op kanker van de neus hebben gelopen. Men dient hierbij echter aan te tekenen dat dit risico erg klein is.

Deze literatuurstudie is tot stand gekomen in het kader van een onderzoek hiertoe door de Centrale Bond van Meubelfabrikanten.

Literatuur

- Acheson, E.D., E.C. Pippard, P.D. Winter; Mortality of English furniture makers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 10 (1984) 211-217.
- Ball, M.J.; Nasal cancer and occupation in Canada. *Lancet* ii (1969) 1089-1090.
- Battista, G., F. Cavallucci, P. Comba et al; A case-referent study on nasal cancer and exposure to wooddust in the province of Siena, Italy. *Scand. J. Work Environ. Health* 9 (1983) 25-29.
- Bhattacharjee, J.W., R.K.S. Dogra, K.M. Lal, S.H. Zaidi; Wood dust toxicity: In vivo and in vitro studies. *Environ. Res.* 20 (1979) 455-464.
- Brinton, L.A., W.J. Blot, B.J. Stone; A death certificate analysis of nasal cancer among furniture workers in North Carolina. *Cancer Research* 37 (1977) 3473-3474.
- Brinton, L.A., W.J. Blot, J.A. Becker et al; A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am. J. Epidemiol.* 119 (1984) 896-906.
- Cecchi F., E. Buiatti, D. Krebel et al; Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in shoemakers and woodworkers in the province of Florence, Italy (1963-1977). *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 222-225.
- Centraal Bureau voor de Statistiek; Overledenen naar doodsoorzaak. Serie A1, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, Voorburg.
- Delemare, J.F.M., H.H. Themans; Adenocarcinoma of the nasal cavities. *Ned. T. Geneeskunde* 115 (1971) 688-690.
- Debois, J.M.; Tumours of the nasal cavities among woodworkers. *Tijdschr. voor Geneeskunde* 2 (1969) 92-93.
- Directoraat-Generaal voor de Arbeid; Concept. Health based recommended occupational exposure limits for wood dust. Voorburg, 1988.
- Drettner, B., B. Wilhelmsson, B. Lundh; Experimental studies on carcinogenesis in the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 99 (1985) 205-207.
- Dul, J.; Arbeidsomstandigheden en arbeidsplaatsverbetering in de meubelindustrie. IMGO-TNO, Leiden, 1985.
- Finkelstein, M.M.; Nasal cancer among North American woodworkers: Another Look. *J.O.M.* 31 (1989) 899-901.
- Fukuda, K., A. Shibata, K. Harada; Squamous cell cancer of the maxillary sinus in Hokkaido, Japan; A case-control study. *Br. J. Ind. Med.* 44 (1987) 263-266.

- Fukuda, K., A. Shibata; A case-control study of past history of nasal diseases and maxillary sinus cancer in Hokkaido, Japan. *Cancer Research* 48 (1988) 1651-1652.
- Gerhardsson, M.R., S.E. Norell, H.J. Kiviranta, A. Ahlbom; Respiratory cancers in furniture workers. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985) 403-405.
- Goldsmith, D.F., C.M. Shy; Respiratory health effects from occupational exposure to wood dusts. *Scand. J. Work Environ. Health* 14 (1988) 1-15.
- Hayes, R.B., M. Gerin, J.W. Raatgever, A. de Bruyn; Wood related occupations, wood dust exposure and sinonasal cancer. *Am. J. Epidemiol.* 124 (1986) 569-579.
- Heesen, Th.J.; Blootstelling aan houtstof. Een oriënterend onderzoek. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowedenschap* 3 (1990) 58-60.
- Hernberg, S., Y. Collan, R. Egerth et al; Nasal cancer and occupational exposures. *Scand. J. Work Environ. Health* 9 (1983a) 208-213.
- Hernberg, S., P. Westerholm, K. Schultz-Larsen; Nasal and sinonasal cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 9 (1983b) 315-326.
- Malker, H.S.R., J.K. McLaughlin, W. Blot; Nasal cancer and occupation 1961-1979. *An. J. Ind. Med.* 9 (1986) 477-485.
- IARC; Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Wood, leather and some associated industries. Vol. 25, Lyon, France, 1981.
- Jensen, O.M., S.K. Andersen; Lung cancer risk from formaldehyde. *Bull. Cancer* 1 (1982) 913.
- Macbeth, R.; Malignant disease of the paranasal sinuses. *J. Laryngol.* 79 (1965) 592-612.
- Miller, B.A., A.E. Blair, H.L. Raynor et al; Cancer and other mortality patterns among United States furniture workers. *Br. J. Ind. Med.* 46 (1989) 508-515.
- Minder, E., J.P. Vader; Malignant pleural mesothelioma among Swiss furniture workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 14 (1988) 252-256.
- Mothashampur, E., K. Norpoth, B. Hallerberg; A fraction of beech wood mutagenic in the Salmonella/Mammalian microsome assay. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 58 (1986) 227-234.
- Olsen, J.H., S.P. Jensen, M. Hink et al; Occupational formaldehyde exposure and increased nasal risk in man. *Int. J. Cancer* 34 (1984) 639-644.
- Roush, G.C., J.W. Meigs, J. Kelly et al; Sinonasal cancer and occupation: A case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 111 (1980) 183-193.
- Stellman, S.D., L. Garfinkel; Cancer mortality among woodworkers. *Am. J. Ind. Med.* 5 (1984) 343-357.
- Schottenfeld, D., D. Fraumeni; Cancer epidemiology and prevention. W.B. Saunders Company, 1982, p. 525.
- Tola, S., S. Hernberg, Y. Collan et al; A case-control study of the etiology of nasal cancer in Finland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46 (1980) 79-85.
- Viren, J.R., H.R. Imbus; Case-control study of nasal cancer in workers employed in wood-related industries. *J.O.M.* 31 (1989) 35-40.