

ARBETE OCH HÄLSA
VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

Nr 2017;51(1)

Arbetsmiljö och prostatacancer

Anders Knutsson
Srmena Krstev



GÖTEBORGS UNIVERSITET
ENHETEN FÖR ARBETS- OCH MILJÖMEDICIN

Första upplagan 2017
Tryckt av Kompendiet, Göteborg
© Göteborgs universitet & Författarna

ISBN 978-91-85971-61-9
ISSN 0346-7821

Denna skriftserie publiceras med finansiering av AFA Försäkring.

CHEFREDAKTÖR

Kjell Torén, Göteborgs universitet

REDAKTION

Maria Albin, Stockholm

Lotta Dellve, Göteborg

Henrik Kolstad, Århus

Roger Persson, Lund

Kristin Svendsen, Trondheim

Allan Toomingas, Stockholm

Marianne Törner, Göteborg

REDAKTIONSASSISTENT

Cecilia Andreasson,

Göteborgs universitet

REDAKTIONSRÅD

Gunnar Ahlberg, Göteborg

Kristina Alexanderson, Stockholm

Berit Bakke, Oslo

Lars Barregård, Göteborg

Jens Peter Bonde, Köpenhamn

Jörgen Eklund, Linköping

Mats Hagberg, Göteborg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Göteborg

Malin Josephson, Uppsala

Bengt Järvholm, Umeå

Anette Kærgaard, Herning

Ann Kryger, Köpenhamn

Carola Lidén, Stockholm

Svend Erik Mathiassen, Gävle

Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn

Catarina Nordander, Lund

Torben Sigsgaard, Århus

Gerd Sällsten, Göteborg

Ewa Wikström, Göteborg

Eva Vingård, Stockholm

Kontakta redaktionen eller starta en prenumeration:

E-post: arbeteochhalsa@amm.gu.se, Telefon: 031-786 62 61

Postadress: Arbete och hälsa, Box 414, 405 30 Göteborg

En prenumeration kostar 800 kr per år exklusive moms (6%).

Beställ enskilda nummer: gupea.ub.gu.se/handle/2077/3194

Vill du skicka in ditt manus till redaktionen läs instruktionerna för författare och ladda ned mallen för Arbete och Hälsa manus här: www.amm.se/aoH

Innehållsförteckning

Redaktörernas förord	1
Inledning	4
Etablerade riskfaktorer för prostatacancer	5
Syfte	5
Metoder	6
Resultat	4
Jordbruksarbete	4
Pesticider	7
Kadmium	18
Krom	20
Skärvätskor	22
Akrylnitril	24
Gummitillverkning	25
Helkroppsvibration	28
Skiftarbete	30
Flygpersonal	32
Joniserande strålning	34
Fysisk aktivitet på arbetet	36
Diskussion	38
Jordbruksarbete	38
Pesticider	40
Kadmium	44
Krom	44
Skärvätskor	45
Akrylnitril	46
Gummitillverkning	47
Helkroppsvibration	47
Skiftarbete	48
Flygpersonal	50
Joniserande strålning	51
Fysisk aktivitet på arbetet	52
Sammanfattning	53
Ordlista	53
Referenser	55
Redaktörernas slutord	68

Redaktörernas förord

Denna utgåva ingår i den serie av systematiska kunskapssammanställningar som ges ut av Göteborgs Universitet. Dessa kunskapssammanställningar hade sin bakgrund i ett behov att ange riktlinjer för hur man fastställer samband i arbetsskadeförsäkringen. Arbetet inleddes 1981 när en grupp ortopedier, yrkesmedicinare, andra arbetsmiljöforskare och läkare från LO i Läkartidningen diskuterade en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Därefter publicerades flera systematiska kunskapssammanställningar med avsikt ge riktlinjer för förekomst av skadlig inverkan vid arbetsskadebedömningar (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001).

AFA Försäkring finansierar sedan 2008 ett långsiktigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Arbetet samordnas av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs Universitet. Dessa systematiska kunskapssammanställningar har som syfte att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten får ske inom berörda myndigheter, arbetsplatser och försäkringsbolag.

Kunskapssammanställningarna genomförs av experter inom respektive området. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området. Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en förnyad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer och arbetets betydelse för uppkomst av depression (uppdatering), stroke, Parkinsons sjukdom, ALS och Alzheimers sjukdom (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013, Jakobsson 2013, Gunnarsson 2014, 2015a, 2015b). Under 2016 presenterades ett uppmärksammat dokument om skador efter exponering för handöverförda vibrationer (Nilsson 2016). Dessutom har vi tagit fram ett mycket efterfrågat dokument om hur diabetiker klarar av olika påfrestande arbetsmiljöer (Knutsson 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar, samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Denna systematiska kunskapssammanställning behandlar riskfaktorer för uppkomst av prostatacancer. Arbetet har genomförts av professor Anders Knutsson vid Mittuniversitetet, Sundsvall och Srmena Krstev, forskare och läkare vid Serbian Institute of Occupational Health, Belgrad. Externa referenter har varit professorerna Per Gustavsson, Karolinska Institutet, Stockholm och Pär Stattin, Umeå Universitet. Vi är tacksamma för författarnas gedigna

arbete liksom de värdefulla och konstruktiva bidrag som referenterna har tillfört.

Göteborg, Lund och Umeå december 2016

Kjell Torén
Maria Albin
Bengt Järvholm

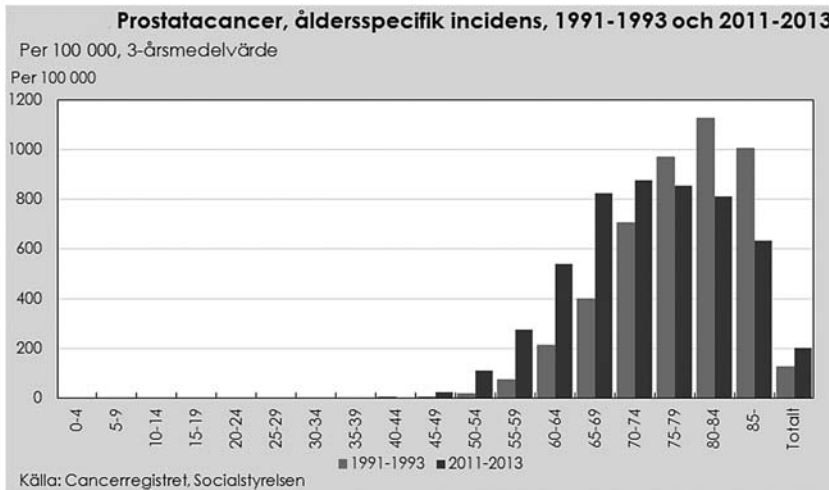
Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbohm Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetsskadeförsäkringen. Läkartidningen 1981;78:2765-2767.
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I; Torén K, Albin M, Järvholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. Arbete och Hälsa 2012;46(2).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. Arbete och Hälsa 2014;48(1).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 7. Epidemiologiskt påvisade samband mellan ALS och faktorer i arbetsmiljön. Arbete och Hälsa 2015a;49(1).
- Gunnarsson LG, Bodin L. Epidemiologiskt undersökta samband mellan Alzheimers sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. Arbete och Hälsa 2015b;49(3).
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. Arbete och Hälsa 2001;12.
- Jakobsson K, Gustavsson P. Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke. Arbete och Hälsa 2013;47(4).
- Knutsson A, Kempe A. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete. Arbete och Hälsa 2013;47(3).
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. Arbete och Hälsa 2013;47(1).
- Nilsson T, Wahlström J, Burström L. Systematiska kunskapsöversikter 9. Kärl och nervskador i relation till exponering för handöverförda vibrationer. Arbete och Hälsa 2016;49(4)

- Torén K, Albin M, Järholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. Psykisk arbetsskada. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1

Inledning

Prostatacancer utvecklas i prostatakörteln, som är belägen nedanför urinblåsan och omsluter urinröret, och därför påverkar sjukdomar i prostata ofta vattenkastningen. I prostata tillverkas vissa beståndsdelar av sädesvätskan, bland annat prostataspecifikt antigen (PSA) som är ett serinproteas som underlättar befruktningen. En liten del av PSA läcker över till blodbanan och cirkulerande halter kan mätas i blodet. PSA kan användas för tidig diagnostik av prostatacancer. Vid förhöjt PSA-värde tas vävnadsprov från prostata för mikroskopisk undersökning. Bedömning av prostatacancer görs med gradering enligt Gleason (D'Amico 2012). Gleasonsumma 6 är högt differentierad cancer. Gleasonsumma 7 är mellanhögt och Gleasonsumma ≥ 8 är lågt differentierad cancer. Stadieindelningen baseras på lokalstadium det vill säga, om tumören är begränsad till prostata eller om den har spridits utanför prostata och om tumören spridit sig till lymfkörtlar (N-stadium) eller skelett (M-stadium)¹.



Figur 1. Cancerincidens i Sverige 2013 (källa: Socialstyrelsen).

Prostatacancer är ovanligt före 50-års ålder. Risken att få prostatacancer ökar med stigande ålder. I en kanadensisk obduktionsstudie undersöktes japanska och ryska män som avlidit av annan orsak än prostatacancer. I åldersgruppen 61-70 år hittade man prostatacancer bland 31 % av männen från Japan och 46 % bland de ryska männen. I åldersgruppen 71-80 år var prevalensen 44 % bland både japanska och ryska män (Zlotta 2013). I Sverige är prostatacancer den vanligaste cancerformen hos män. År 2012 diagnostiserades 9 663

nya fall av prostatacancer, vilket motsvarar en årlig incidens av 206 per 100 000. Incidensen av prostatacancer har ökat från 1970-talet till början av 2000-talet. Därefter har ökningen varit blygsam. Den åldersspecifika incidensen ökade mellan 1991-93 och 2011-2013 bland yngre män, medan den minskade bland äldre män över 75 år. Dessa tidstrender förklaras till stor del av att PSA-testning används i stora delar av befolkningen i Sverige och som har lett till tidigare upptäckt av prostatacancer. Dödligheten i prostatacancer har varit stabil sedan 1970-talet med ca 50 fall/100 000/år. Under de senaste åren har det skett en viss minskning av mortaliteten bland män under 75 år.

Etablerade riskfaktorer för prostatacancer

Kända riskfaktorer för prostatacancer är hög ålder, ärftlighet och etnicitet. Män som har en far eller bror med prostatacancer har dubbelt så hög risk som män som inte har någon nära släkting som drabbats (Steinberg 1990). En nyligen publicerad studie visade att risken att ha prostatacancer vid 65 års ålder är 29,8 % om far och bror haft prostatacancer. Detta ska jämföras med 4,8 % i totalpopulationen (Bratt 2016). Studier i de svenska, danska och finska tvillingregistren rapporterade att 42 % av prostatacancer beror på genetiska orsaker (Lichtenstein 2000). Motsvarande siffra för bröstcancer hos kvinnor är 27 %. Män från Afrika och Karibien har högre risk än kaukasier (Doolan 2014a).

Flera studier har visat ett samband mellan fetma och prostatacancer, men bevisen är inte entydiga (Golaback 2014). Något motsägelsefullt har män med diabetes typ 2 en minskad risk för prostatacancer (Tsilidis 2015). Det enda hormon för vilket det har visats ett tydligt samband med prostatacancer är Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Travis 2016). Däremot finns inte evidens att cirkulerande androgennivåer är förenat med ökad risk för prostatacancer (Boyle 2016, Roddam 2008).

Benbrahim-Tallaa (2008) redovisade i en översiktsartikel sex studier av samband mellan exponering för arsenik och prostatacancer genomförda i Taiwan, USA och Australien. Samtliga visade ökad risk för prostatacancer hos män som exponerats för arsenik i dricksvatten.

Syfte

Syftet med denna litteraturöversikt är att redovisa publicerad forskning om samband mellan arbetsmiljörelaterade exponering och prostatacancer och att bedöma evidens för eventuellt samband.

Metoder

Yrkesrelaterade riskfaktorer för prostatacancer valdes genom litteratursökning i Medline och SCOPUS med sökorden *occupational risk factors for prostate cancer* från 1964 till den 30 juni 2015. Detta gav 147 reviewartiklar och meta-analys artiklar. Av dessa var 63 relevanta, i vilka riskfaktorer som undersökts nämndes. Följande riskfaktorer nämndes:

- pesticider
- bönder och jordbruksarbetare
- kadmium
- krom
- polycykliska aromatiska kolväten (PAH)
- skärvätskor
- dieselryk
- oljor
- metalltillverkning, metalledamm
- gummi, däcktillverkning
- joniserande strålning
- elektromagnetiska fält (EMF)
- aluminium
- skiftarbete
- nattarbete
- flygpersonal
- färg/lädertillverkning
- bilbatterier
- hantering av fotografisk film
- helkroppsvibration
- fysisk aktivitet på arbetet
- störd dygnsrytm och melatoninintillverkning
- akrylnitril
- solljus och vitamin D brist
- dioxiner och Agent Orange
- zink
- bly
- arbetsrelaterad stress

Efter att ha uteslutit exponeringar på grund av att studiekvaliteten bedömts varit låg eller att antalet publicerade studier varit för få (≤ 3) valdes följande riskfaktorer: Bönder/jordbruksarbetare, pesticider, kadmium, krom, skärvätskor, akrylnitril, PAH, gummitillverkning, helkroppsvibration, skiftarbete, flygpersonal, joniserande strålning och fysisk aktivitet på arbetet. Endast yrkesrelaterade exponeringar har inkluderats. Exponeringar i den allmänna miljön samt exponeringar relaterade till livsstil, fritid och hemmiljö exkluderades.

Sökstrategi

Sökning gjordes efter originalarbeten relaterade till samband mellan specifika yrkesrelaterade exponeringar och prostatacancer. För varje exponeringskategori gjordes sökning på MEDLINE och SCOPUS för tiden 1966 – 30 juni 2015. Först gjordes sökning i reviewartiklarna, därefter gjordes sökning i MEDLINE och SCOPUS. Söktermer var: prostate cancer, prostatic cancer, farmer, farming, agricultural, agriculture, pesticides, cadmium, chromium, rubber, tire, shiftwork, shift work, nightwork, night work, PAH, polycyclic aromatic hydrocarbons, cutting oil, mineral oil, whole body vibration, ionizing radiation, flight personnel, pilots, physical activity, acrylonitrile. Endast artiklar som skrivits på engelska medtogs.

I ett första steg granskades abstrakt för att bedöma relevans. Icke relevanta studier exkluderades. Exempel på sådana studier var: metodologiska studier, studier där exponeringen kom från omgivningsmiljön eller fanns i privatlivet, kliniska studier, fall-beskrivningar, studier av diagnostiska metoder, teoretiska artiklar, diskussionsinlägg, cellbiologiska studier, enzymatiska studier och DNA-studier.

Inkluderade studier har därefter granskats i fulltextformat och studier som inte uppfyllt inklusionskriterierna har uteslutits. För att inkluderas krävdes att studien hade tillräcklig kvalitet:

- Fanns en tydlig målsättning med studien? Var syftet att studera samband mellan tidigare nämnda exponeringar och prostatacancer? Hade studien en annan målsättning och sambandet mellan en viss exponering och prostatacancer var ett bifynd?
- Var populationen tydligt definierad?
- Hur rekryterades den?
- För kohortstudier uteslöts deltagare som redan hade diagnostiserats med prostatacancer vid start?
- Var uppföljningstiden tillräckligt lång för att utfallet skulle kunna inträffa?
- Var exponeringen mätt på ett acceptabelt sätt?
- Om proxyvariabler användes, fanns det då validering av metoden?
- Fanns multipla exponeringar för den enskilda individen?
- Om exponeringen baserats på självrapportering (frågeformulär och/eller intervju), har då frågorna haft tillräcklig kvalitet?
- Hur är utfallet definierat? Har diagnos ställts på sjukhus? Baseras utfallet på dödsbevis? Självrapporterat utfall har inte accepterats för inklusion. Prostatacancerdiagnos ställd på sjukhus grundas i regel på biopsi och har därför bedömts ha god kvalitet.
- Har resultatet justerats för confounding? Minimikravet för inklusion har varit kontroll för ålder. Om den refererade publikationen rapporterar både åldersjusterad risk och risk justerad för flera variabler, har den åldersjusterade risken använts. Om endast multivariabeljusterad risk rapporterats har denna använts.
- Om rapporten redovisat riskestimat för olika exponeringskategorier, så har risken i gruppen med högsta exponering jämförts med lägsta

exponeringsnivå använts, förutsatt att antalet exponerade fall var minst fem.

Resultat skulle vara rapporterat med risk och konfidensintervall. I vissa fall har inte konfidensintervall rapporterats men det har varit möjligt att beräkna konfidensintervall baserat på uppgifterna i publikationen. Den relativa risken kunde vara SMR, SIR, IRR, HR för kohortstudier och OR för fall-kontroll studier.

Studiedesignen skulle vara longitudinell (kohortstudier och fall-kontroll studier). Studiedesigner som tvärsnittsstudier, upprepade surveyundersökningar, och studier som använt proportional mortality ratio (PMR) exkluderades. Även fall-kontroll studier som använt ”annan cancer än prostatacancer” som kontroller har uteslutits. Om mer än en publikation fanns för samma kohort användes den studie som hade längst uppföljningstid. Om resultat rapporterades både för mortalitet och incidens användes incidensdata i meta-analysen. För att en studie skulle inkluderas krävdes att antalet exponerade fall var större än eller lika med fem.

Det fanns ett antal studier av PAH och prostatacancer, men uppgifterna om exponering höll för låg kvalitet för att tas med i analysen.

I studier där man rapporterat observerat och förväntat antal fall men inte konfidensintervall, gjordes beräkning av konfidensintervallet med Mid-P exakt test (Rothman 1979). För meta-analys har programmet Stata ver 11 använts. För att mäta grad av heterogenitet har Q och I^2 -index använts. Graden av heterogenitet är viktig för att veta om resultaten kan generaliseras. Q-test har dålig förmåga att upptäcka graden av heterogenitet om antalet studier är litet (Higgins 2003). I^2 utgör andelen av den totala variansen som förklaras av att det finns reella skillnader i effektstorlek studierna emellan. En tumregel för tolkning är 25 % innebär låg grad av heterogenitet, 50 % medelstor grad av heterogenitet, 75 % stort inslag av heterogenitet (Card 2012). Random effect model är använd i alla meta-analyser.

Resultat

Jordbruksarbete

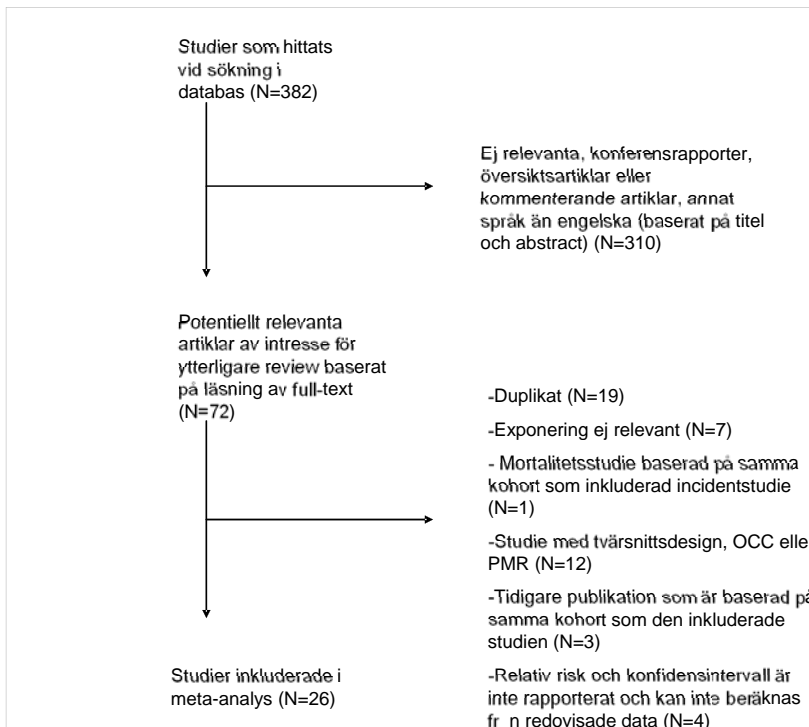
Totalt 26 studier uppfyllde inklusionskriterierna för meta-analys.
Sökresultaten redovisas i Tabell 1.

Meta-analys risk 0,99 (0,95-1,02).

Q = 118 (p<0,001), Heterogenitet: I² = 79 %

Vid separata meta-analys för kohort- och fall/kontroll-studier erhöles:

- Coh 0,97 (0,94-1,00), Q=90 (p<0,001), I² = 58%
- CC 1,04 (0,90-1,21), Q=21 (p=0,021), I² = 33%

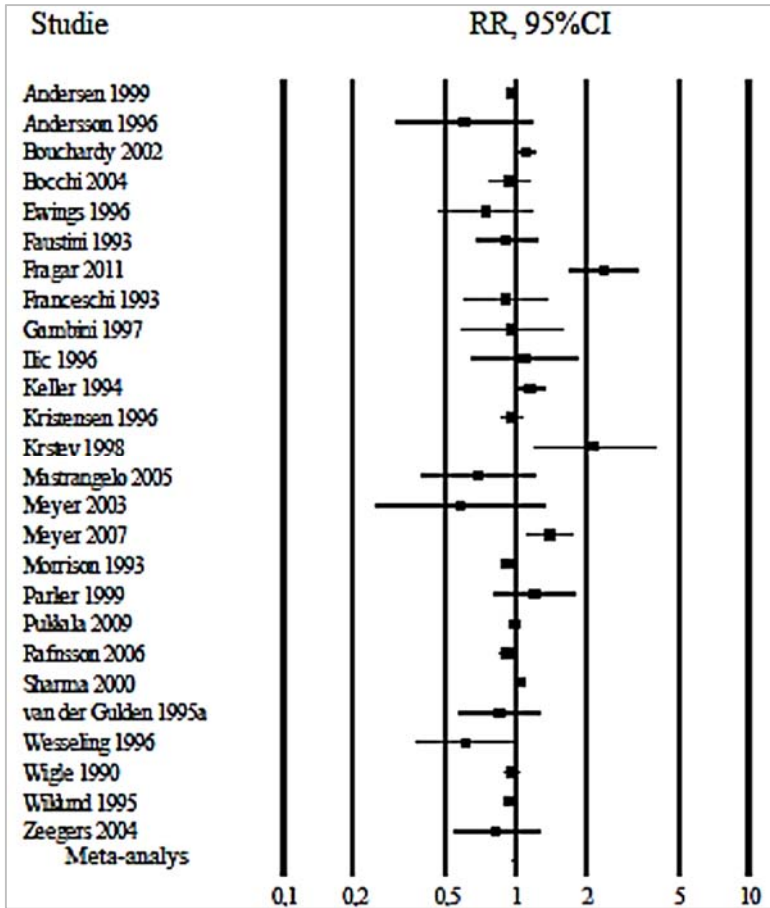


Figur 2. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan yrke (bönder, jordbruksarbetare) och prostatacancer.

Tabell 1. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan yrke (bönder och jordbruksarbetare) och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Antal fall	Riskmått	Risk	95%CI
Andersen 1999	Coh	Skandinavien och Finland	9617	SIR	0,96	0,94-0,98
Andersson 1996	CC	Sverige	11	OR	0,6	0,30-1,20
Bouchardy 2002	CC	Schweiz	310	OR	1,1	1,00-1,25
Bucchi 2004	Coh	Italien	293	SMR	0,94	0,76-1,16
Ewings 1996	CC	Storbritannien	36	OR	0,74	0,46-1,19
Faustini 1993	Coh	Italien	8	SMR	0,91	0,66-1,25
Fragar 2011	Coh	Australien	200	SMR	2,40	1,70-3,39
Franceschi 1993	CC	Italien	42	OR	0,9	0,59-1,37
Gambini 1997	Coh	Italien	19	SMR	0,96	0,58-1,59
Ilic 1996	CC	Jugoslavien	38	OR	1,09	0,64-1,85
Keller 1994	CC	USA	505	OR	1,15	0,98-1,34
Kristensen 1996	Coh	Norge	277	SIR	0,96	0,85-1,08
Krstev 1998a	CC	USA	30	OR	2,17	1,18-3,99
Mastrangelo 2005	Coh	Italien	16	SMR	0,69	0,39-1,22
Meyer 2003	CC	Brasilien	7	OR	0,58	0,25-1,35
Meyer 2007	CC	USA	224	OR	1,4	1,10-1,78
Morrison 1993	Coh	Canada	1148	SMR	0,92	0,87-0,97
Parker 1999	Coh	USA	30	RR	1,20	0,80-1,80
Pukkala 2009	Coh	5 nordiska länder	41025	SMR	0,99	0,98-1,00
Rafnsson 2006	Coh	Island	541	SIR	0,92	0,85-1,00
Sharma-Wagner 2000	Coh	Sverige	7826	SIR	1,04	1,02-1,06
Van der Gulden 1995	CC	Holland	37	OR	0,85	0,57-1,27
Wesseling 1996	Coh	Costa Rica	20	SIR	0,61	0,37-1,01
Wigle 1990	Coh	Canada	441	SMR	0,96	0,87-1,05
Wiklund 1995	Coh	Sverige	3987	SIR	0,93	0,90-0,96
Zeegers 2004	CC	Holland	61	RR	0,82	0,53-1,27

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk



Figur 3. Resultat av meta-analys av samband mellan yrke (bonde, jordbruksarbetare) och prostatacancer.

Pesticider

Totalt 18 studier hittades där man studerat exponering för pesticider, utan att specificera vilken pesticid som använts. Sökresultaten redovisas i Tabell 2.

Det finns ett mycket stort antal olika pesticider. Under kommande rubriker redovisas resultaten för dessa fyra grupper:

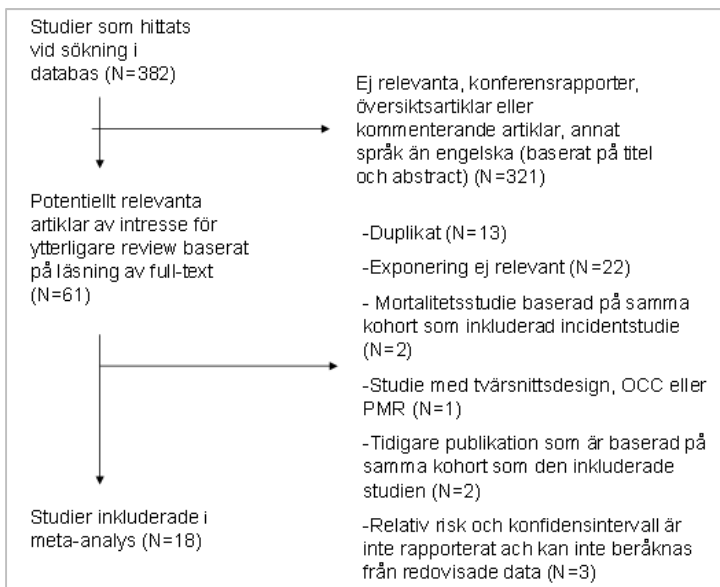
- Klororganiska pesticider
- Fosfororganiska pesticider
- Karbamater
- Triaziner

Meta-analysen visade risk på 1,15 (1,01-1,32),

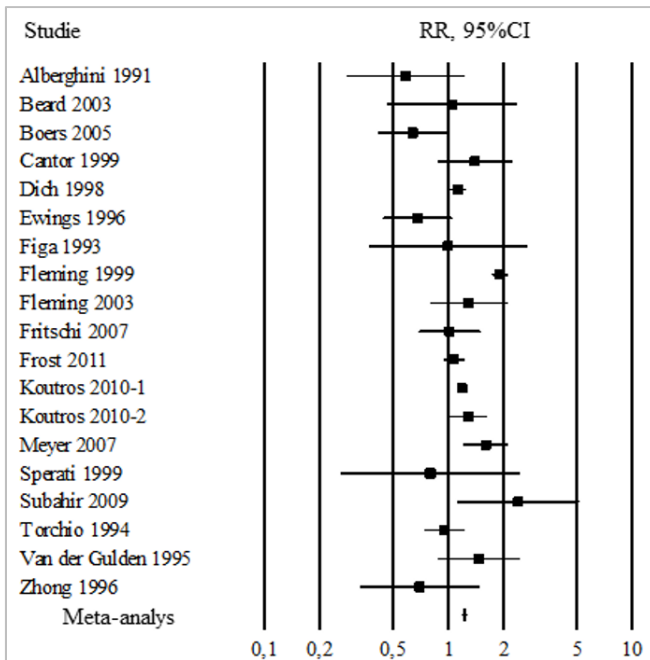
Q=110 (p<0,001), Heterogenitet: I² = 84 %

Coh 1,13 (0,97-1,32), Q=96 (p<0,001), I² = 86 %

CC 1,26 (0,86-1,83), Q=15 (p =0,006), I² = 33 %



Figur 4. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan pesticider och prostatacancer.



Figur 5. Resultat av meta-analys av samband mellan pesticider och prostatacancer.

Tabell 2. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan pesticider och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Riskmått	Risk	95%CI
Alberghini 1991	Coh	Italien	pu	19	SMR	0,59	0,28-1,24
Beard 2003	Coh	Australien, lab. staff	lab.staff	16	SIR	1,05	0,46-2,40
Boers 2005	Coh	Holland, general pop	general population	32	RR	0,64	0,41-1,00
Cantor 1999	Coh	USA	pu	140	SMR	1,40	0,87-2,25
Dich 1998	Coh	Sverige	pu	401	SIR	1,13	1,02-1,25
Ewings 1996	CC	Storbritannien	pu	97	OR	0,68	0,44-1,05
Figa 1993	Coh	Italien	pu	6	SMR	1,00	0,37-2,73
Fleming 1999	Coh	USA	pu	353	SIR	1,91	1,72-2,12
Fleming 2003	Coh	USA	pu	22	RR	1,30	0,80-2,11
Fritschi 2007	CC	Australien	pu	52	OR	1,02	0,69-1,51
Frost 2011	Coh	Storbritannien	pu	205	SIR	1,07	0,93-1,23
			private users	1719	SIR	1,19	1,14-1,24
Koutros 2010	Coh	USA	commercial users	73	SIR	1,28	1,00-1,64
Meyer 2007	CC	USA	pu	177	OR	1,60	1,20-2,13
Sperati 1999	Coh	Italien	pu	5	SMR	0,80	0,26-2,46
Subahir 2009	CC	Malaysia	exposed pesticides	9	OR	2,40	1,11-5,19
Torchio 1994	Coh	Italien	pu	66	SMR	0,96	0,74-1,25
Van der Gulden 1995	CC	Holland	pu	72	OR	1,47	0,88-2,46
Zhong 1996	Coh	Island	pu	10	SIR	0,70	0,33-1,48

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk, pu = pesticide users

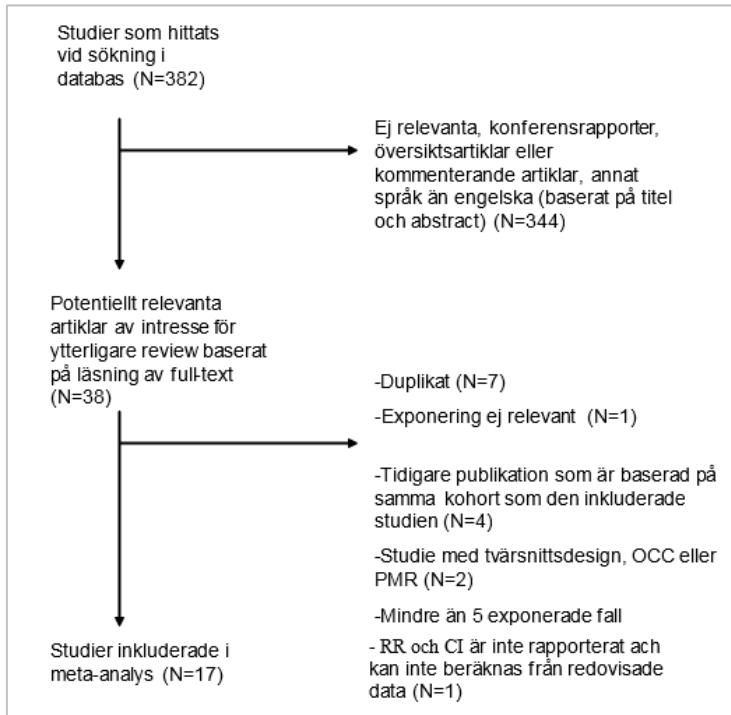
Klororganiska pesticider

Totalt 17 studier som hade studerat exponering för klororganiska föreningar inkluderades. Sökresultaten redovisas i Tabell 3.

Meta-analys risk 1,08 (1,03-1,14), $Q=43$ ($p=0,49$), Heterogenitet: $I^2 = 0\%$

Coh 1,12 (1,05-1,19), $Q=13$ ($p=0,6$), $I^2 = 0\%$

CC 0,99 (0,89-1,10), $Q=26$ ($p=0,53$), $I^2 = 0\%$

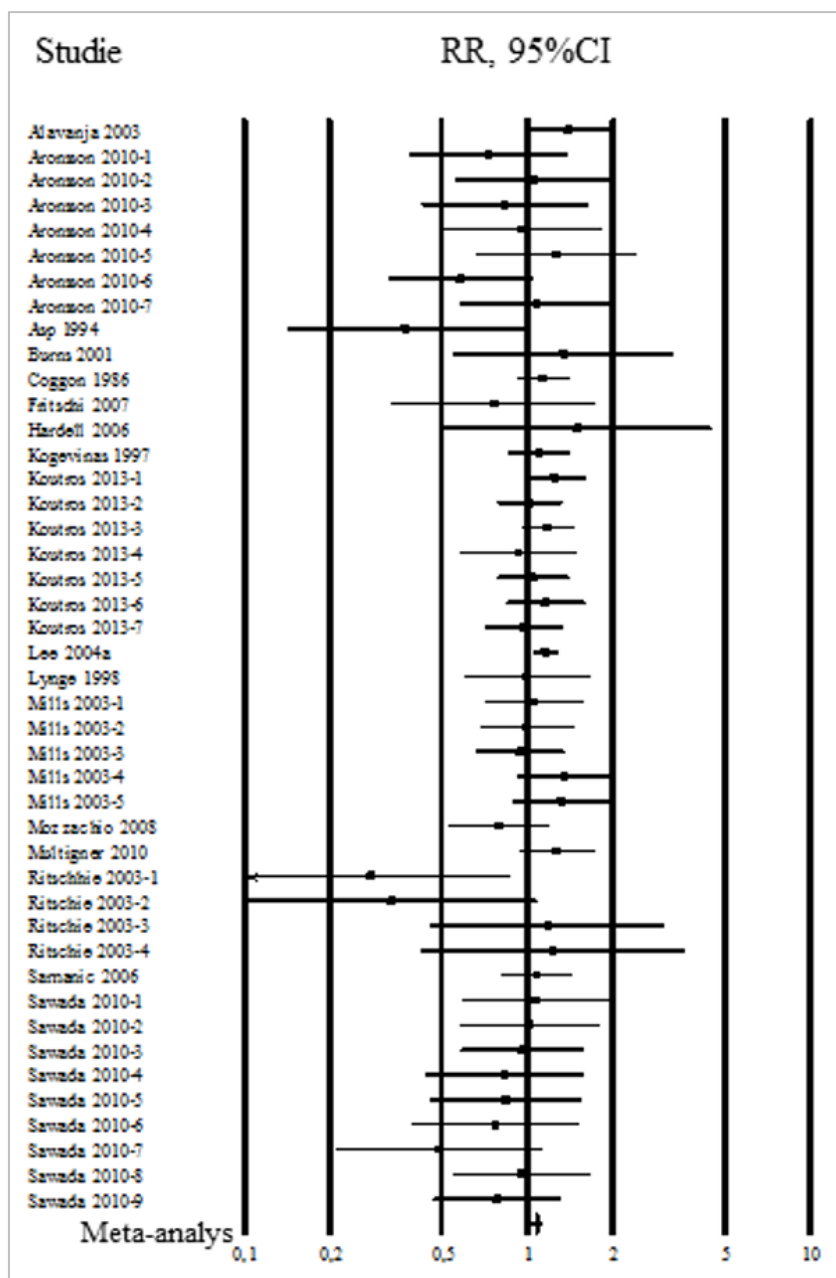


Figur 6. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan klororganiska pesticider och prostatacancer

Tabell 3. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan klororganiska pesticider och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Alavanja 2003	Coh	USA	Klororganiska pesticider	47	OR	1,39	0,99-1,95
			DDE	24	OR	0,73	0,38-1,40
			DDT	26	OR	1,05	0,55-2,00
Aronson 2010	CC	Canada	Trans-nonaklor	22	OR	0,83	0,42-1,64
			Oxyklordan	24	OR	0,95	0,49-1,84
			Hexaklorobenzen	29	OR	1,27	0,66-2,44
			Mirex	24	OR	0,58	0,32-1,05
			β-Hexaklorocyclohexan	29	OR	1,08	0,57-2,05
Asp 1994	Coh	Finland	Klorophenoxy	6	SIR	0,37	0,14-0,98
Burns 2001	Coh	USA	2,4-D	7	SMR	1,34	0,54-3,33
Coggon 2015	Coh	Storbritannien	Fenoxy	89	SMR	1,14	0,92-1,41
Fritschi 2007	CC	Australien	Klororganiska pesticider	36	OR	0,76	0,33-1,75
Hardell 2006	CC	Sverige	Klordan	15	OR	1,50	0,50-4,50
Kogevinas 1997	Coh	9 länder	Fenoxy, klorofenol	68	SMR	1,10	0,85-1,42
			Aldrin	64	RR	1,25	0,97-1,61
			Klordan	58	RR	1,02	0,78-1,33
Koutros 2013	Coh	USA	DDT	95	RR	1,18	0,95-1,47
			Dieldrin	18	RR	0,93	0,58-1,49
			Heptaklor	44	RR	1,05	0,78-1,41
			Lindan	39	RR	1,16	0,84-1,60
			Toxafen	38	RR	0,97	0,70-1,34
Lee 2004	Coh	USA	Alaklor	325	SIR	1,16	1,04-1,29
Lyngé 1998	Coh	Danmark	Phenoxy	15	SIR	1,00	0,60-1,67
			Klorothalonil	135	OR	1,06	0,71-1,58
			Diklopropen	131	OR	1,00	0,68-1,47
Mills 2003	CC	USA	Dicofol	131	OR	0,94	0,65-1,36
			Heptaklor	140	OR	1,35	0,91-2,00
			Lindan	129	OR	1,32	0,88-1,98
Mozzachio 2008	Coh	USA	Klorothalonil	23	RR	0,79	0,52-1,20
Multigner 2010	CC	Franska Västindien	Klordekon	161	OR	1,27	0,93-1,73
			Dialdrin	58	OR	0,28	0,09-0,87
			Heptaklor	58	OR	0,33	0,10-1,09
Ritchie 2003	CC	USA	Trans-nonaklor	58	OR	1,18	0,45-3,09
			Oxyklordan	58	OR	1,23	0,42-3,60
			Dicamba	67	RR	1,08	0,81-1,44
Samanic 2006	Coh	USA	o,p'-DDT	47	OR	1,07	0,59-1,94
			p,p'-DDT	46	OR	1,02	0,57-1,83
			DDE	53	OR	0,96	0,58-1,59
			Trans-nonaklor	52	OR	0,83	0,43-1,60
			Cis-nonaklor	51	OR	0,84	0,45-1,57
Sawada 2010	CC	Japan	Oxyklordan	49	OR	0,77	0,39-1,52
			HCB	42	OR	0,49	0,21-1,14
			Mirex	56	OR	0,95	0,54-1,67
			β-HCH	43	OR	0,78	0,46-1,32

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk

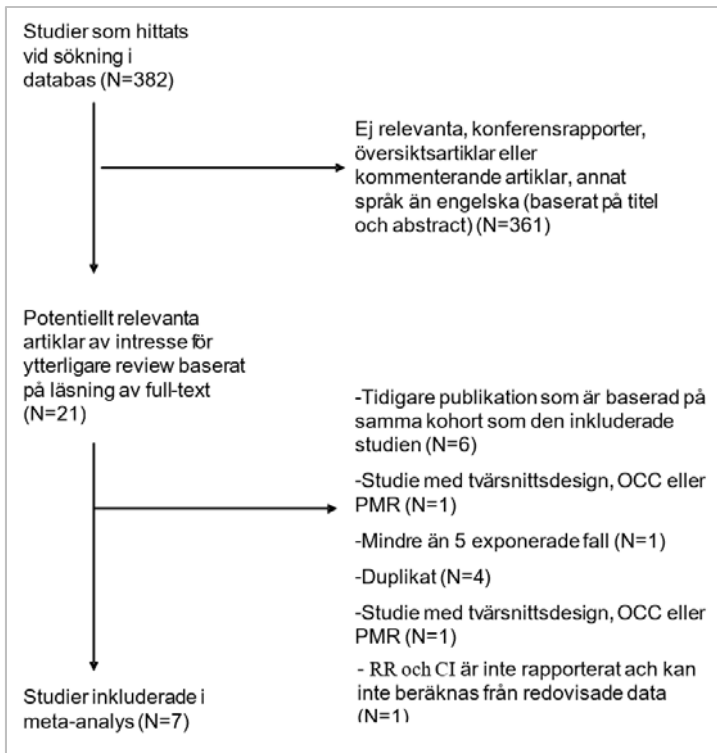


Figur 7. Resultat av meta-analys av samband mellan klororganiska pesticider och prostatacancer.

Fosfororganiska pesticider

Totalt inkluderades 7 studier som hade undersökt fosfororganiska pesticider. Sökresultaten redovisas i Tabell 4.

Meta-analys risk 0,98 (0,87-1,11), $Q=8$ ($p=0,44$), Heterogenitet: $I^2 = 0\%$
Coh 0,97(0,82-1,14), $Q=1,1$ ($p=0,77$), $I^2 = 0\%$
CC 0,99(0,78-1,25), $Q=7$ ($p=0,15$), $I^2 = 41\%$

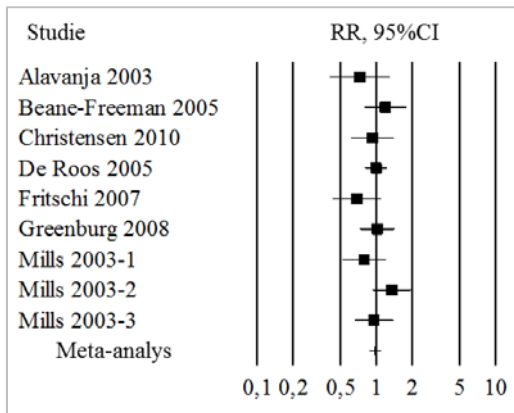


Figur 8. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan fosfororganiska pesticider och prostatacancer.

Tabell 4. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan fosfororganiska pesticider och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95% CI
Alavanja 2003	Coh	USA	Klorpyrifos	12	OR	0,73	0,41-1,30
Beane-Freeman 2005	CC	USA	Diazinon	26	RR	1,19	0,79-1,79
Christensen 2010	Coh	USA	Fosfororg. pesticider	30	RR	0,93	0,62-1,40
De Roos 2005	Coh	USA	Glyphosate	825	RR	1,00	0,80-1,25
Fritschi 2007	CC	Australien	Fosfororg. pesticider	38	OR	0,69	0,43-1,11
Greenburg 2008	Coh	USA	Captan	34	RR	1,02	0,73-1,43
Mills 2003	CC	USA	Diazinon	117	OR	0,79	0,52-1,20
			Malathion	129	OR	0,96	0,66-1,40

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, OR = oddskvot, RR = relativ risk

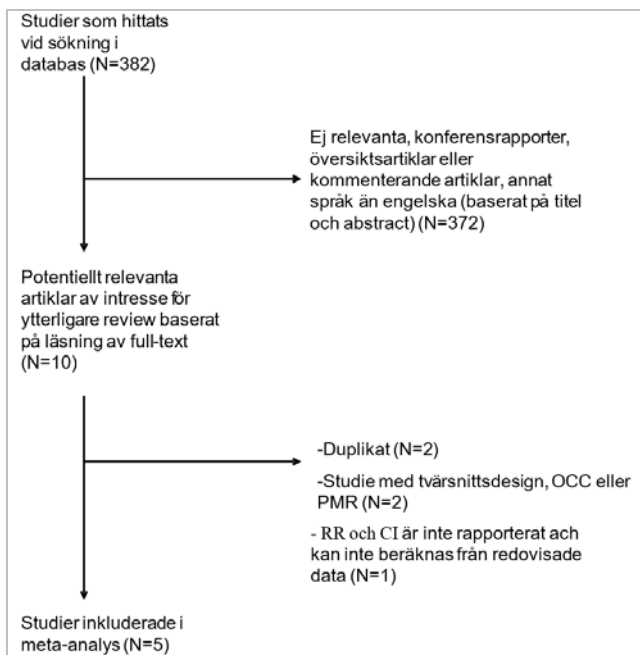


Figur 9. Resultat av meta-analys av samband mellan fosfororganiska pesticider och prostatacancer.

Karbamater

Totalt inkluderades 5 studier som hade studerat exponering för karbamater. Sökresultaten redovisas i Tabell 5.

Meta-analys risk 1,05 (0,89-1,24), $Q=8$ ($p=0,22$), Heterogenitet: $I^2 = 27\%$

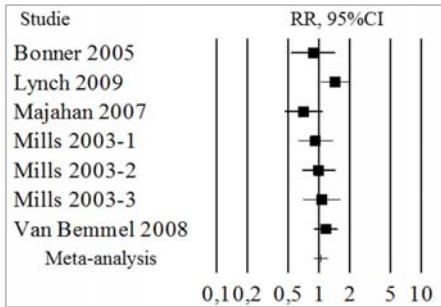


Figur 10. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan karbamater och prostatacancer.

Tabell 5. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan karbamater och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Bonner 2005	Coh	USA	Karbofuran	17	RR	0,88	0,53-1,46
Lynch 2009	Coh	USA	Butylat	39	RR	1,44	1,04-1,99
Mahajan 2007	Coh	USA	Carbaryl	29	RR	0,71	0,46-1,10
Mills 2003	CC	USA	Mancozeb	126	OR	0,93	0,63-1,37
			Maneb	116	OR	1,00	0,68-1,47
			Propoxur	132	OR	1,07	0,70-1,64
Van Bommel 2008	Coh	USA	EPTC	61	RR	1,17	0,89-1,54

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, OR = oddskvot, RR = relativ risk

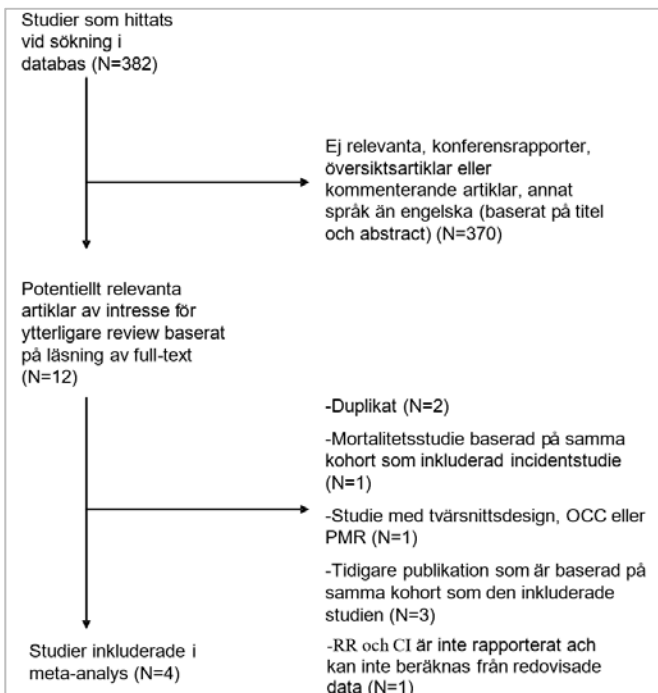


Figur 11. Resultat av meta-analys av samband mellan karbamater och prostatacancer.

Triaziner

Totalt fyra studier som studerat exponering för triaziner inkluderades i meta-analysen. Sökresultaten redovisas i Tabell 6.

Meta-analys risk 1,02 (0,92-1,14), $Q=7$ ($p=0,13$), Heterogenitet: $I^2 = 45\%$

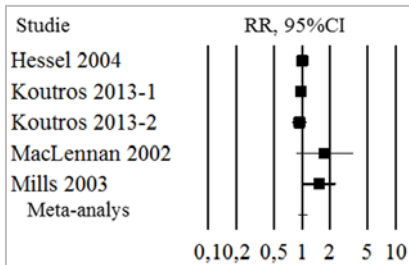


Figur 12. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan triaziner och prostatacancer.

Tabell 6. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan triaziner och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Hessel 2004	CC	USA	Atrazin	12	OR	1,01	0,95-1,07
Koutros 2013	Coh	USA	Atrazin	135	RR	0,98	0,85-1,13
			Cyanazin	168	RR	0,94	0,79-1,12
MacLennan 2002	Coh	USA	Chlorotriazine	11	SIR	1,75	0,87-3,52
Mills 2003	CC	USA	Simazine	145	OR	1,53	1,02-2,30

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, RR = relativ risk

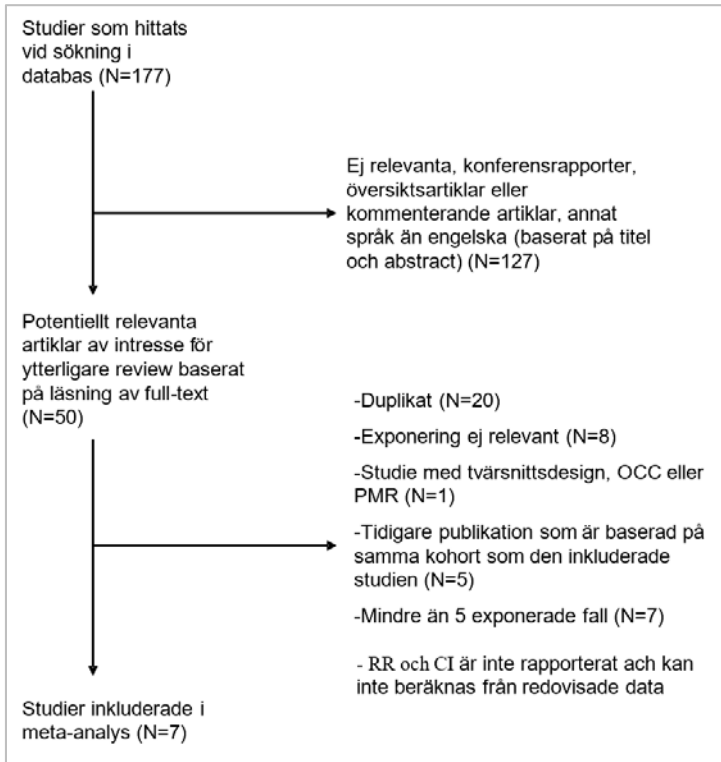


Figur 13. Resultat av meta-analys av samband mellan triaziner och prostatacancer.

Kadmium

Totalt 7 studier som studerat kadmiumexponering inkluderades. Sökresultaten redovisas i Tabell 7.

Meta-analys risk 1,12 (0,82-1,53), $Q=6$ ($p=0,42$), Heterogenitet: $I^2 = 0\%$



Figur 14. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan kadmium och prostatacancer.

Tabell 7. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan kadmium och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Armstrong 1985	CC	Storbritannien	JEM	11	OR	1,55	0,49-4,90
Elghany 1990	CC	Australien	självrapp. yrke	12	OR	1,3	0,60-2,82
Järup 1998	Coh	Sverige	batteri	15	SIR	0,77	0,43-1,38
Rooney 1993	CC	Storbritannien	expertbedömning	12	RR	1,06	0,46-2,44
Seidler 1998	CC	Tyskland	JEM	5	OR	0,7	0,20-2,20
Sorahan 2004	Coh	Storbritannien	batteri	9	SMR	1,16	0,53-2,54
Van der Gulden 1995	CC	Holland	självrapp.	7	OR	2,76	1,05-7,25

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk, JEM = job exposure matrix

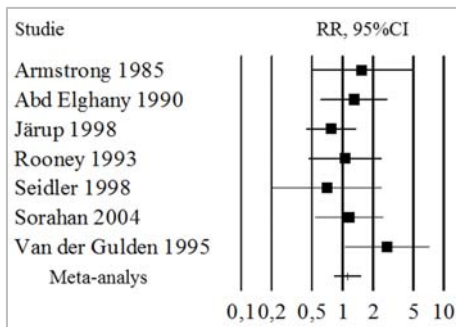


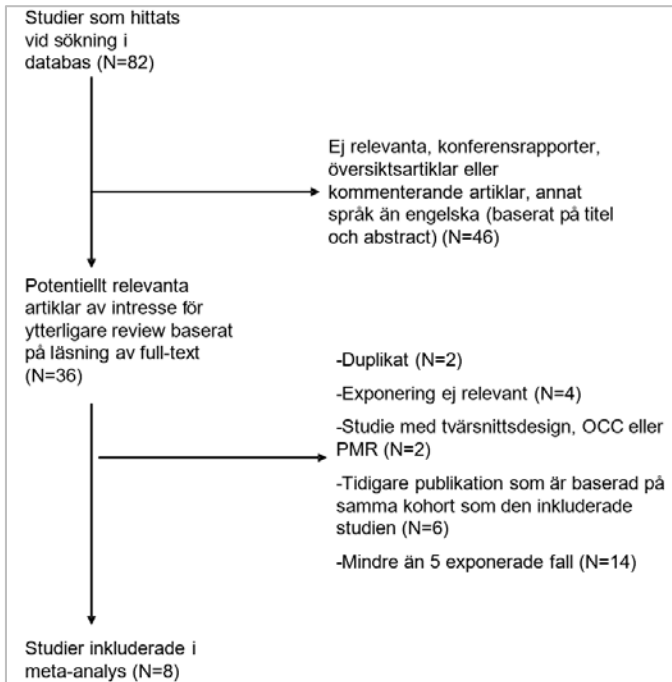
Figure 15. Resultat av meta-analys av samband mellan kadmium och prostatacancer.

Krom

Totalt 8 studier som studerat exponering för krom inkluderades. Sökresultaten redovisas i Tabell 8.

Meta-analys risk 1,19 (1,07-1,34), $Q=10$ ($p=0,18$),

Heterogenitet: $I^2 = 31\%$



Figur 16. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan krom och prostatacancer.

Tabell 8. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan krom och prostata-cancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Axelsson 1980	Coh	Sverige	ferrokrom	10	SIR	1,10	0,68-1,78
Gibb 2000	Coh	USA	krom, kemisk produktion	16	SMR	1,22	1,00-1,49
Huvinen 2013	Coh	Finland	ferrokrom, rostfritt	89	SIR	1,31	1,05-1,63
Jakobsson 1997	Coh	Sverige	slipning rostfritt stål	36	SIR	1,70	1,20-2,41
Knutsson 2000	Coh	Sverige	betongarbete	769	SIR	1,08	1,01-1,15
Langård 1990	Coh	Norge	ferrokrom	12	SIR	1,56	0,68-3,58
Rafnsson 1997	Coh	Island	murare	25	SIR	1,04	0,67-1,61
Sorahan 2000	Coh	Storbritannien	förkromning	7	SMR	1,06	0,43-2,61

Coh = kohortstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot

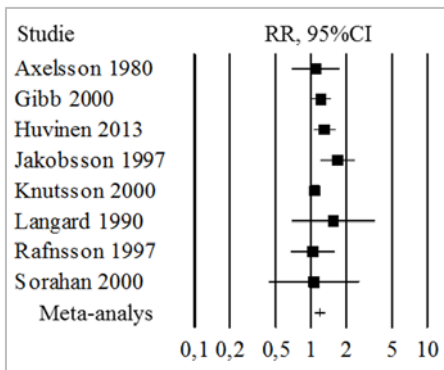
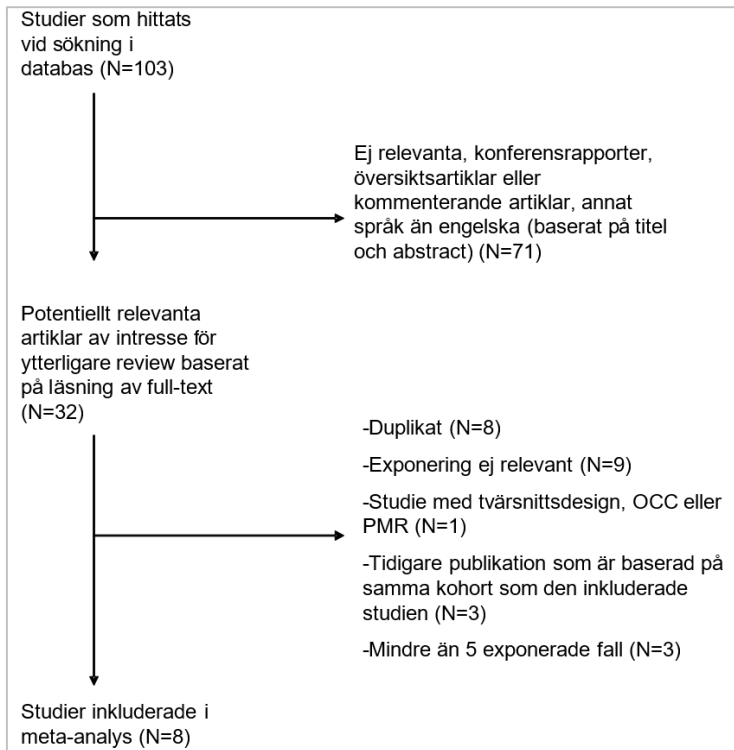


Figure 17. Resultat av meta-analys av samband mellan krom och prostatacancer.

Skärvätskor

Totalt inkluderades 8 studier som hade undersökt samband mellan skärvätskor och prostatacancer. Sökresultaten redovisas i Tabell 9.

Meta-analys risk 1,03 (0,91-1,16), $Q=9$ ($p=0,42$), Heterogenitet: $I^2 = 0\%$
Coh 1,03 (0,88-1,21), $Q=7$ ($p=0,29$), $I^2 = 18\%$
CC 0,89 (0,66-1,21), $Q=0,9$ ($p=0,64$), $I^2 = 9\%$

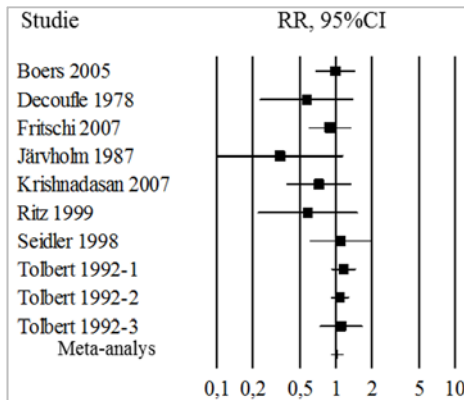


Figur 18. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan exponering för skärvätska och prostatacancer.

Tabell 9. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan skärvätskor och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Boers 2005	Coh	Holland	mineralolja	44	RR	0,99	0,67-1,46
Decoufle 1978	Coh	USA	skärvätske aerosol	6	SMR	0,57	0,23-1,41
Fritschi 2007	CC	Australien	mineralolja	61	OR	0,89	0,59-1,34
Järholm 1987	Coh	Sverige	oljedimma	6	SIR	0,34	0,10-1,16
Krishnadasan 2007	CC	USA	mineralolja	66	OR	0,72	0,38-1,36
Ritz 1999	Coh	USA	skärvätska	6	RR	0,58	0,22-1,53
Seidler 1998	CC	Tyskland	skärvätska	34	OR	1,1	0,60-2,02
Tolbert 1992	Coh	USA	mineralolja	72	SMR	1,16	0,91-1,48
			skärvätska i vatten syntetisk skärvätska	125 26	SMR	1,08 1,11	0,90-1,30 0,73-1,69

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk

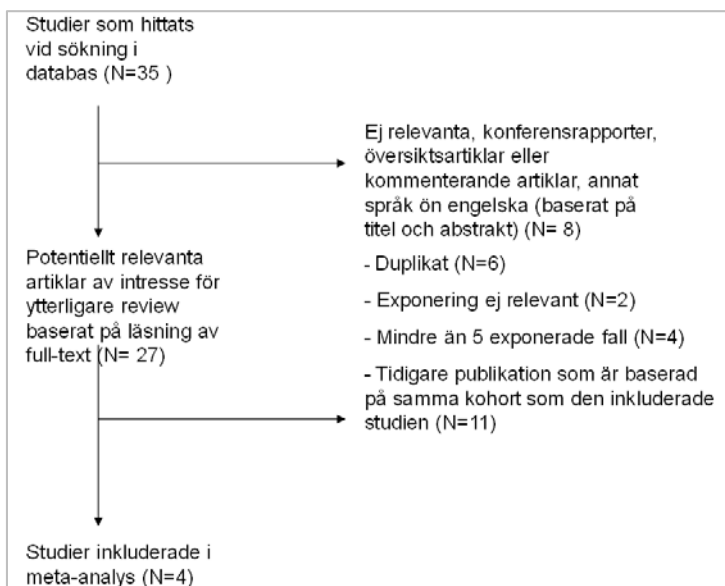


Figur 19. Resultat av meta-analys av samband mellan skärvätskor och prostatacancer.

Akrylnitril

Totalt fyra studier inkluderades i meta-analysen. Sökresultaten redovisas i Tabell 10.

Meta-analys risk 0,93 (0,71-1,21), $Q=0,41$ ($p=0,94$),
Heterogenitet: $I^2 = 0\%$

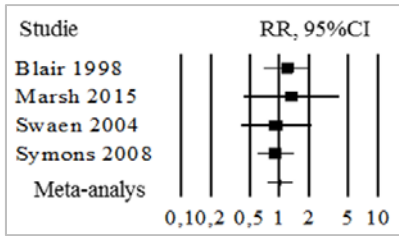


Figur 20. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan akrylnitril och prostatacancer.

Tabell 10. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan akrylnitril och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Blair 1998	Coh	USA	tillverkn akrylat	16	SMR	0,90	0,60-1,35
Marsh 2015	Coh	USA	kemisk fabrik	5	SMR	1,32	0,43-4,05
Swaeen 2004	Coh	Holland	tillverkn akrylat	8	SMR	0,92	0,40-2,12
Symons 2008	Coh	USA	tillverkn akrylatfibrer	25	SMR	0,91	0,59-1,40

Coh = kohortstudie, SMR = standardiserad mortalitetskvot

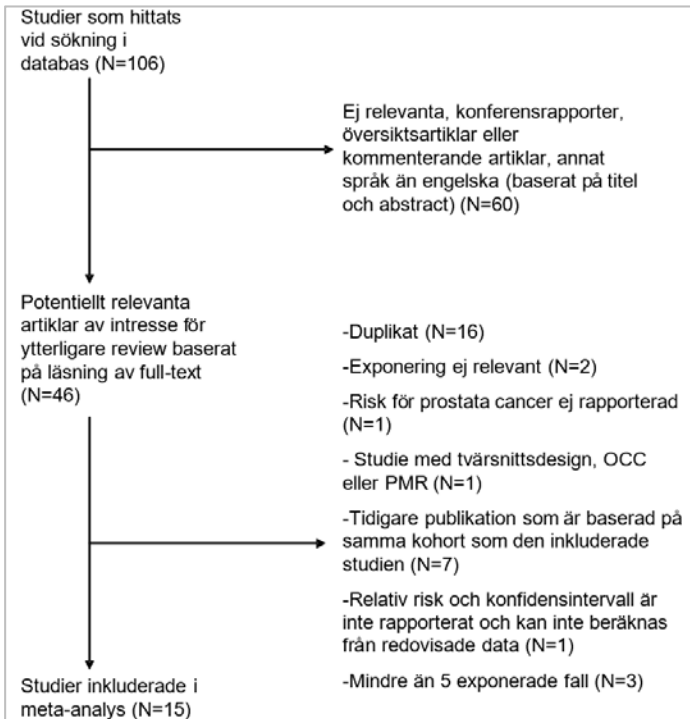


Figur 21. Resultat av meta-analys av samband mellan akrylnitril och prostatacancer.

Gummitillverkning

Totalt inkluderades 15 studier som hade undersökt personer som arbetat i gummiindustrin. Sökresultaten redovisas i Tabell 11.

Meta-analys risk 0,98 (0,87-1,09),
 Q=33 (p=0,005), Heterogenitet: $I^2 = 55\%$

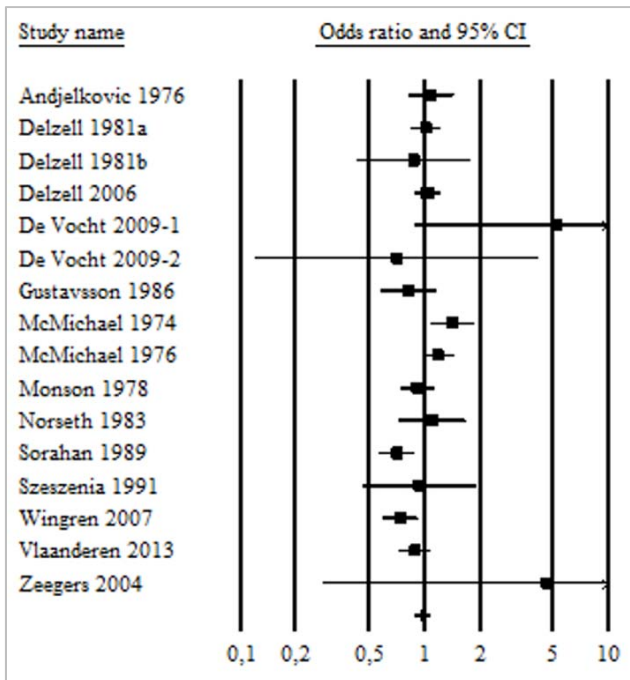


Figur 22. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan arbete i gummi-industri och prostatacancer.

Tabell 11. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan arbete i gummi-industri och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Andjelkovic 1976	Coh	USA	gummi industri	50	SMR	1,09	0,82-1,45
Delzell 1981a	Coh	USA	gummi industri	121	SMR	1,02	0,85-1,22
Delzell 1981b	Coh	USA	gummidäcksindustri	9	SMR	0,88	0,43-1,80
Delzell 2006	Coh	USA	gummi industri	154	SMR	1,04	0,88-1,23
De Vocht 2009	Coh	Polen	aromatiska aminer	NR	RR	5,22	0,88-30,96
			inhalerbar aerosol	NR	RR	0,71	0,12-4,20
Gustavsson 1986	Coh	Sverige	gummi industri	34	SIR	0,82	0,57-1,18
McMichael 1974	Coh	USA	gummi industri	49	SIR	1,42	1,07-1,88
McMichael 1976	Coh	USA	gummi industri	103	SMR	1,19	0,98-1,45
Monson 1978	Coh	USA	gummi workers	82	SMR	0,92	0,74-1,14
Norseth 1983	Coh	Norge	skor och däck	23	SMR	1,10	0,72-1,68
Sorahan 1989	Coh	Storbritannien	gummi arbetare	91	SMR	0,71	0,57-0,88
Szeszenia-Dabrowska 1991	Coh	Polen	gummi industri	9	SMR	0,94	0,46-1,92
Wingren 2007	Coh	Sverige	gummidäck	84	SIR	0,74	0,59-0,93
Vlaanderen 2013	Coh	Tyskland	gummi industri	108	SMR	0,89	0,73-1,09
Zeegers 2004	CC	Holland	gummi arbetare	6	RR	4,63	0,28-76,56

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk, NR = ej rapporterat

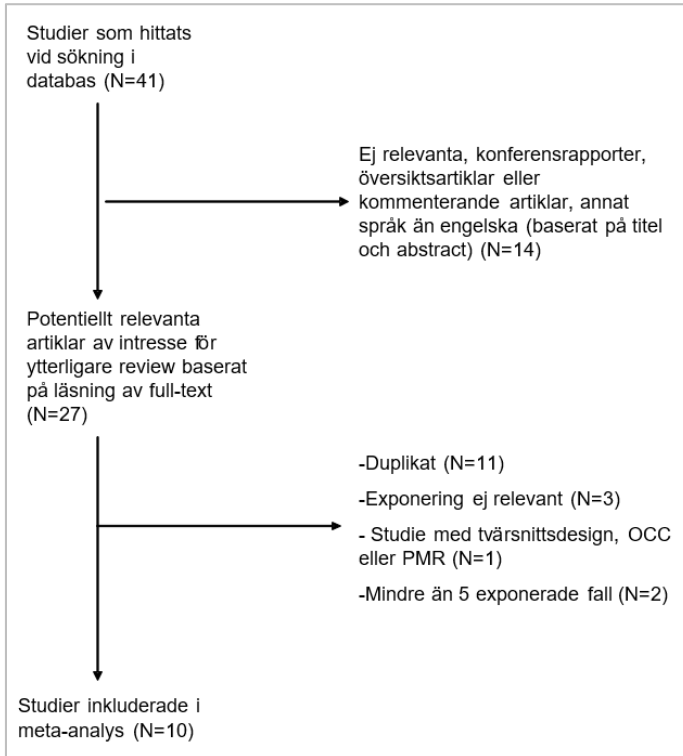


Figur 23. Resultat av meta-analys av samband mellan arbete i gummiindustri och prostatacancer.

Helkroppsvibration

Totalt 10 studier inkluderades som hade undersökt exponering för helkroppsvibration. Sökresultaten redovisas i Tabell 12.

Meta-analys risk 1,03 (0,98-1,09),
Q=66 (p<0,000), Heterogenitet: I² = 77 %
Coh 1,01 (0,98-1,05), Q=19 (p=0,004), I² = 69 %
CC 1,31 (1,00-1,72), Q=47 (p=<0,000), I² = 83 %

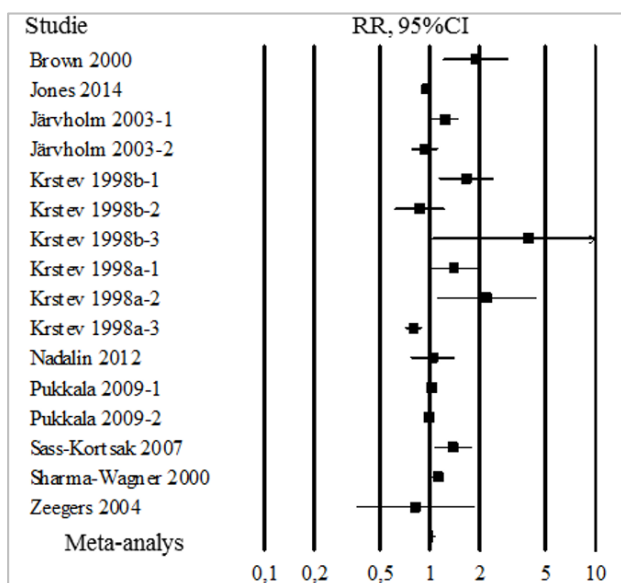


Figur 24. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan helkroppsvibration och prostatacancer.

Tabell 12. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan helkroppsvibration och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Brown 2000	CC	USA	fordonsförare, järnvägsarbete	26	OR	1,9	1,2-3,20
Jones 2014	Coh	Canada	allmän population, JEM	1919	HR	0,96	0,91-1,00
Järholm 2003	Coh	Sverige	truckförare	124	SIR	1,24	1,03-1,48
Krstev 1998b	CC	USA	tunga konstruktionsfordon	116	SIR	0,93	0,77-1,11
			järnvägstransport	65	OR	1,66	1,13-2,58
			lastbil, kort och lång distans	52	OR	0,87	0,61-1,26
Krstev 1998a	CC	USA	schaktning, utjämning	8	OR	3,96	1,03-15,10
			bussförare	47	OR	1,4	1,0-1,8
			lokförare	8	OR	2,2	1,1-4,4
Nadalín 2012	CC	Canada	lastbilsförare, tunga fordon	1138	OR	0,8	0,71-0,90
			JEM	NR	OR	1,04	0,76-1,43
Pukkala 2009	Coh	Norden	transportarbetare	399	SIR	1,02	0,99-1,04
			förare	993	SIR	0,99	0,98-1,01
Sass-Kortsak 2007	CC	Canada	expertbedömning	112	OR	1,38	1,06-1,78
Sharma-Wagner 2000	Coh	Sverige	järnvägstrafik	517	SIR	1,12	1,02-1,22
Zeegers 2004	Coh	Holland	vägtransporter	700	RR	0,82	0,36-1,84

Och = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, OR = oddskvot,, RR = relativ risk, JEM = job exposure matrix, HR = hazard ratio, NR = ej rapporterat

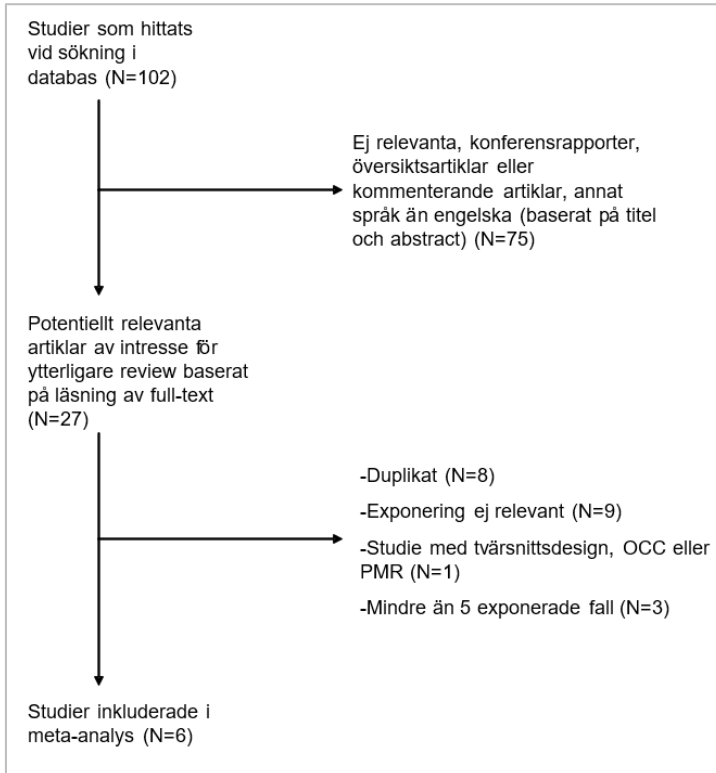


Figur 25. Resultat av meta-analys av samband mellan helkroppsvibration och prostatacancer.

Skiftarbete

Sex studier uppfyllde inklusionskriterierna för exponering för skiftarbete i relation till prostatacancer. Sökresultaten redovisas i Tabell 13.

Meta-analys risk 1,25 (1,05-1,49),
Q=36 (p<0,000), Heterogenitet: $I^2 = 78\%$
Coh 1,14 (0,98-1,32), Q=11 (p=0,052), $I^2 = 55\%$
CC 1,50 (0,91-2,48), Q=21 (p<0,000), $I^2 = 90\%$



Figur 26. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan skiftarbete och prostatacancer.

Tabell 13. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan skiftarbete och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Conlon 2007	Coh	Canada	roterande skift	369	OR	1,19	1,00-1,42
			roterande skift	268	RR	1,13	1,00-1,28
Gapstur 2014	Coh	USA	permanent em/kväll	55	RR	1,35	1,04-1,75
			permanent natt	16	RR	0,78	0,47-1,29
Kubo 2006	Coh	Japan	roterande skift	7	RR	3,0	1,20-7,30
			permanent natt	156	OR	1,10	0,86-1,41
Papantoniou 2014	CC	Spanien	roterande nattskift	206	OR	1,17	0,93-1,47
Parent 2012	CC	Canada	nattskift	132	OR	2,77	1,96-3,91
Yong 2014	Coh	Tyskland	roterande skift inkl natt	146	RR	0,95	0,76-1,19

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, OR = oddskvot, RR = relativ risk

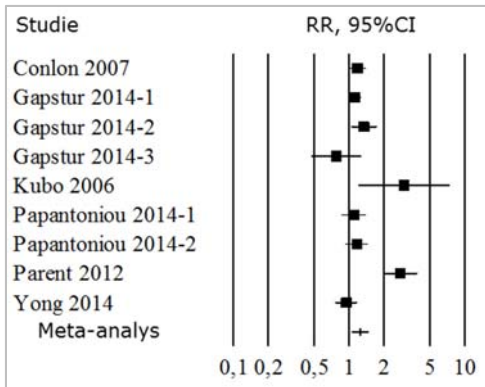


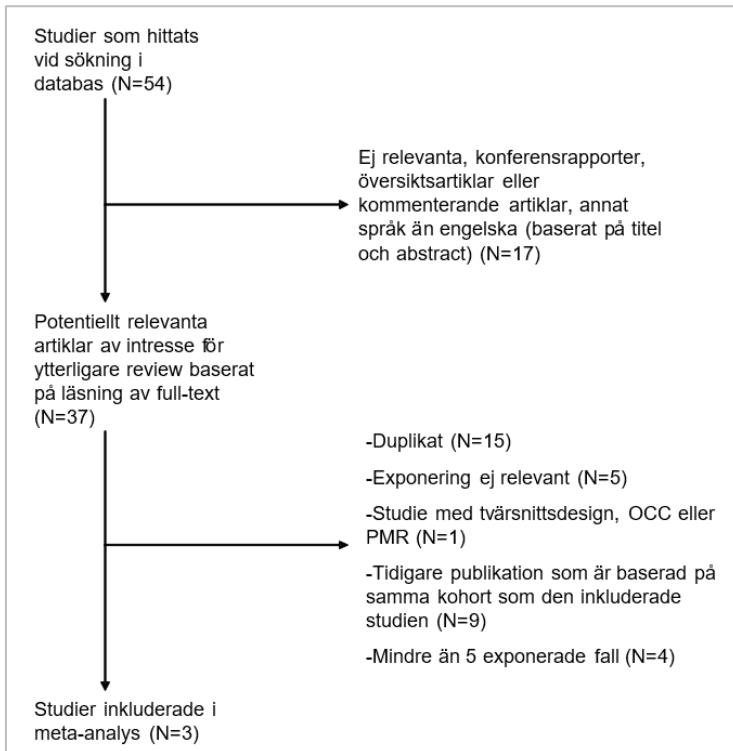
Figure 27. Resultat av meta-analys av samband mellan skiftarbete och prostatacancer.

Flygpersonal

Totalt tre studier medtogs i meta-analysen. Sökresultaten redovisas i Tabell 14.

Meta-analys risk 1,26 (0,90-1,76),
Q=8,9 (p=0,031), Heterogenitet: $I^2 = 66 \%$

Om kabinpersonalen utesluts erhålls riskestimatet för piloter:
1,41 (1,02-1,94), Q=5,4 (p=0,07), $I^2 = 63 \%$

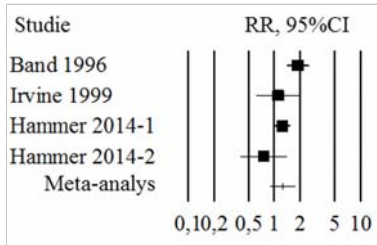


Figur 28. Flödesschema för litteratursökning över risken för prostatacancer hos flygplanspersonal.

Tabell 14. Beskrivning av studier som undersökt risken för prostatacancer hos flygpersonal.

Referens	Design	Land	Exponering	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Band 1996	Coh	Canada	Piloter	34	SIR	1,87	1,38-2,53
Irvine 1999	Coh	Storbritannien	Piloter	15	SMR	1,11	0,62-1,99
Hammer 2014	Coh	10 länder i	Piloter	114	SMR	1,23	0,98-1,54
		Europa and USA	Kabin personal	17	SMR	0,75	0,40-1,41

Coh = kohortstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot

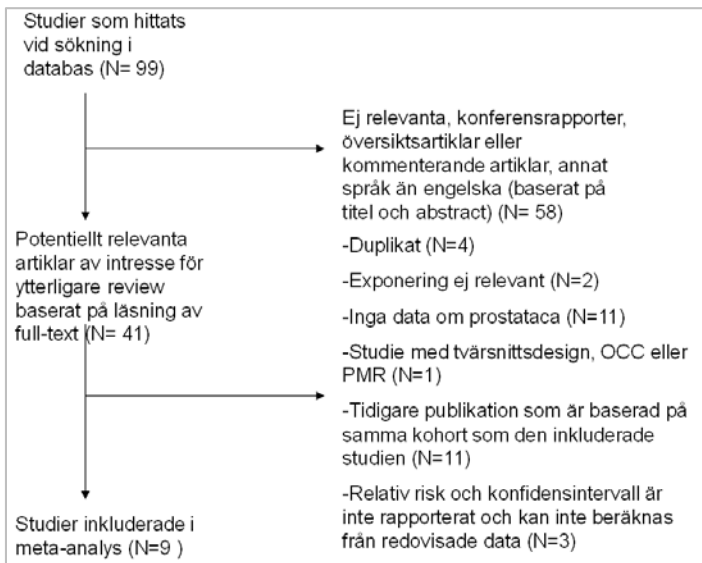


Figur 29. Resultat av meta-analys av risken för prostatacancer hos flygpersonal.

Joniserande strålning

Totalt 9 studier inkluderades i meta-analysen. Sökresultaten redovisas i Tabell 15.

Meta-analys risk 1,07 (0,97-1,17),
Q=20 (p=0,009), Heterogenitet: I² = 61 %

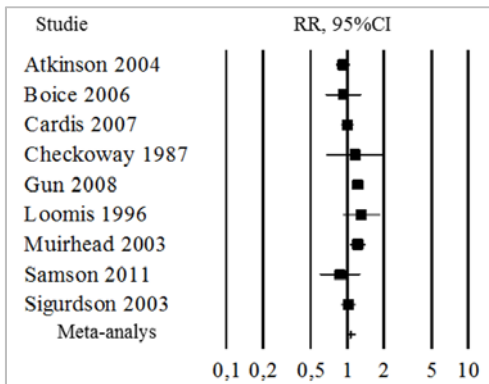


Figur 30. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan joniserande strålning och prostatacancer.

Tabell 15. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan joniserande strålning och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exp	Antal fall	Risk-mått	Risk	95% CI
Atkinson 2004	Coh	Storbritannien	fusionsforskning	200	SMR	0,92	0,80-1,06
Boice 2006	Coh	USA	utveckling av kärnkraft	37	SMR	0,93	0,66-1,31
Cardis 2007	Coh	15 länder	kärnkraftverk	301	SMR	1,00	0,89-1,12
Checkoway 1985	Coh	USA	kärnkraftsforskning	14	SMR	1,16	0,66-2,04
Gun 2008	Coh	Australien	kärnvapentest	548	SIR	1,22	1,12-1,33
Loomis 1996	Coh	USA	kärnenergi	36	SMR	1,31	0,91-1,89
Muirhead 2003	Coh	Storbritannien	kärnvapentest	244	RR	1,22	1,04-1,43
Samson 2011	Coh	Frankrike	kärnkraftverk	22	SMR	0,87	0,59-1,28
Sigurdson 2003	Coh	USA	röntgenassistenter	222	SIR	1,02	0,89-1,17

Coh = kohortstudie, SIR = standardiserad incidenskvot, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk

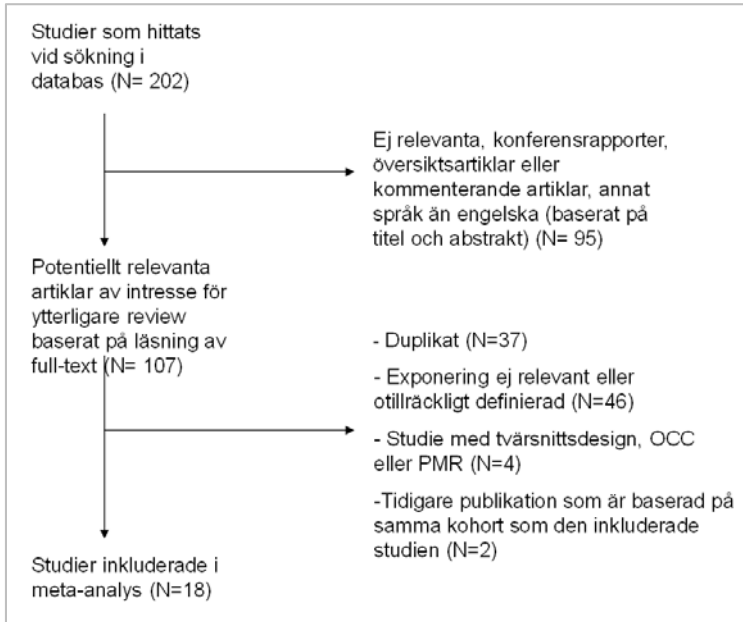


Figur 31. Resultat av meta-analys av samband mellan joniserande strålning och prostatacancer.

Fysisk aktivitet på arbetet

Totalt 18 studier inkluderades i meta-analysen. Sökresultaten redovisas i Tabell 16.

Meta-analys risk 0,90 (0,80-1,02),
Q=55 (p<0,000), Heterogenitet: $I^2 = 69\%$
Coh 0,87 (0,80-0,94), Q=8,5 (p=0,48), $I^2 = 0\%$
CC 0,91 (0,68-1,20), Q=44 (p<0,000), $I^2 = 84\%$

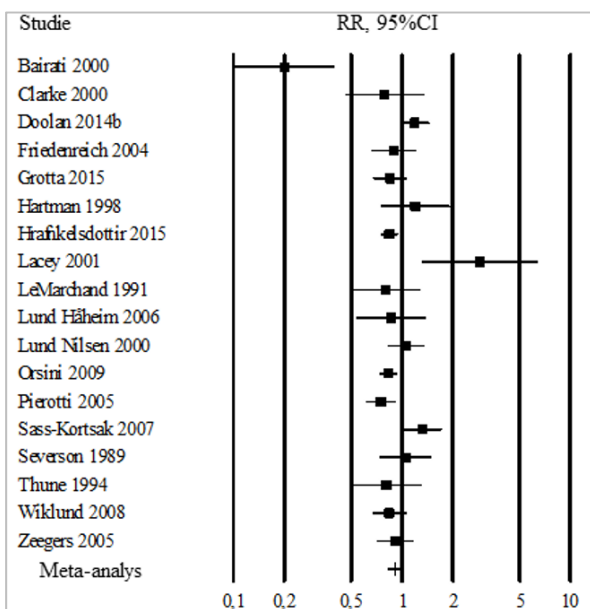


Figur 32. Flödesschema för litteratursökning över samband mellan fysisk aktivitet på arbetet och prostatacancer.

Tabell 16. Beskrivning av studier som undersökt samband mellan fysisk aktivitet på arbetet och prostatacancer.

Referens	Design	Land	Exp	Antal fall	Risk-mått	Risk	95%CI
Bairati 2000	CC	Canada	livstid, yrke, MET	8	OR	0,20	0,10-0,40
Clarke 2000	Coh	USA	1 fråga vid start	17	SMR	0,79	0,46-1,36
Doolan 2014b	CC	Australien	JEM	494	OR	1,19	0,97-1,46
Friedenreich 2004	CC	Canada	intervju, MET	255	OR	0,90	0,66-1,23
Grotta 2015	Coh	Sverige	MET vid start	107	HR	0,85	0,67-1,08
Hartman 1998	Coh	USA	1 fråga vid start	28	RR	1,20	0,74-1,95
Hrafnkelsdottir 2015	Coh	Island	1 fråga vid start	450	HR	0,84	0,74-0,95
Lacey 2001	CC	Kina	livstid, intervju, MET	39	OR	2,90	1,30-6,47
Le Marchand 1991	CC	USA	livstid, yrke	37	OR	0,80	0,50-1,28
Lund Håheim 2006	Coh	Norge	1 fråga vid start?	507	RR	0,86	0,53-1,40
Lund Nilzen 2000	Coh	Sverige	1 fråga vid start	116	RR	1,04	0,82-1,32
Orsini 2009	Coh	Sverige	MET vid två tillfällen	111	RR	0,72	0,58-0,89
Pierotti 2005	CC	Italien	livstid, intervju	386	OR	0,75	0,61-0,92
Sass-Kortsak 2007	CC	Canada	livstid, intervju	205	OR	1,33	1,02-1,73
Severson 1989	Coh	USA		169	RR	1,05	0,73-1,51
Thune 1994	Coh	Norge	1 fråga vid start?	25	RR	0,81	0,50-1,31
Wiklund 2008	CC	Sverige	livstid, MET	309	OR	0,84	0,66-1,07
Zeegers 2005	Coh	Holland	livstid, yrke	154	RR	0,91	0,70-1,18

Coh = kohortstudie, CC = fall-kontrollstudie, OR = odds kvot, HR = hazard ratio, SMR = standardiserad mortalitetskvot, RR = relativ risk, MET = metabolisk ekvivalent



Figur 33. Resultat av meta-analys av samband mellan fysisk aktivitet på arbetet och prostatacancer.

Diskussion

Meta-analysen av arbetsmiljörelaterade risk faktorer för prostatacancer har visat att fyra exponeringar var relaterade till signifikant ökad risk för prostatacancer. De var pesticider (utan specifikation av vilka pesticider som studerats), klororganiska pesticider, krom och skiftarbete (Tabell 17). Dessutom hade piloter ökad risk. Fysisk aktivitet på arbetet var förenat med en minskad risk, som dock inte var signifikant. Om analysen begränsades till kohortstudier var riskminskningen statistiskt signifikant.

Tabell 17. Sammanfattning av meta-analyserna av de studerade riskfaktorerna för prostatacancer.

Arbetsmiljörelaterade risk faktorer	Antal studier	Antal fall	Meta-analys risk	95% CI
Bönder, jordbruksarbetare	26	66722	0,99	0,95 – 1,02
Pesticider	18	3474	1,15	1,01 – 1,32
Klororganiska pesticider	17	2730	1,08	1,03 – 1,14
Fosfororganiska pesticider	7	1350	0,98	0,87 – 1,11
Karbamater	5	520	1,05	0,89 – 1,24
Triaziner	4	471	1,02	0,92 – 1,14
Kadmium	7	71	1,12	0,82 – 1,53
Krom	8	964	1,19	1,07 – 1,34
Skärvtäskor	8	446	1,03	0,91 – 1,16
Akrylnitril	4	54	0,93	0,71 – 1,21
Gummitillverkning	15	923	0,98	0,87 – 1,09
Helkroppsvibration	10	6224	1,03	0,98 – 1,09
Skiftarbete	6	1355	1,25	1,05 – 1,49
Flygpersonal	3	180	1,26	0,90 – 1,76
Joniserande strålning	9	1624	1,07	0,97 – 1,17
Fysisk aktivitet på arbetet	18	3417	0,90	0,80 – 1,02

Jordbruksarbete

På 1970-talet publicerades två stora undersökningar i USA, som rapporterade cancerrisker i olika yrkesgrupper. Decoufle och medarbetare vid Roswell Park Cancer Institute (1977) fann att bönder hade 52 % ökad risk för prostatacancer jämfört med andra yrken. Samma år publicerade det federala institutet National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en rapport som fann en likartad riskökning för bönder och jordbruksarbetare (Williams 1977). I en översiktsartikel om cancer bland bönder skriver Blair och medarbetare (1985) att trots låg allmän mortalitet kan bönder ha förhöjd risk för specifika cancerformer på grund av exponering för insekticider, herbicider, färger och lösningsmedel. På 1980-talet startades en rad studier för att följa upp dessa

fynd för att försöka identifiera specifika carcinogena exponeringar förenat med jordbruksarbete, till exempel pesticider.

Vår meta-analys ger inga säkra belägg för att jordbruksarbete är förenat med ökad risk för prostatacancer. Riskestimatet är lägre än resultaten från en tidigare meta-analys av Acquavella (1998), som inkluderade 30 studier (RR 1,07, 95%CI 1,02-1,13). Acquavella hade dock generösare inklusionskriterier eftersom även 11 PMR-studier ingick. Nio av studierna var ej publicerade i internationella tidskrifter med peer review. PMR-studierna, som generellt betraktas ha lägre kvalitet än longitudinella studier, gav högre riskestimat än kohort-studierna (1,12, 95%CI 1,08-1,18 jämfört med 0,95, 95%CI 0,93-0,98). I en tidig meta-analys av 22 studier erhöles en meta relativ risk på 1,08 (1,06-1,11) (Blair 1992). Keller-Byrne (1997) redovisade en relativ risk på 1,12 (1,01-1,24) i en meta-analys av 24 studier, tre av dessa var PMR-studier. Van Maele-Fabry (2003) redovisade resultatet av en meta-analys av 11 studier. Riskkvoten för bönder var 0,97 (0,92-1,03). Vid en uppdelning av materialet fann man att bönder i USA/Kanada hade förhöjd risk som dock inte var signifikant (1,26; 95%CI 0,83-1,90; 5 studier), medan bönder i Europa inte hade förhöjd risk (0,96; 95%CI 0,92-1,01; 6 studier).

Även en nyligen publicerad meta-analys av tolv fall-kontroll studier (Ragin 2013) visade förhöjda risker för bönder och jordbruksarbetare. När kontrollerna bestod av personer som diagnostiserats med benign prostatahyperplasi (2 studier) var riskestimatet 3,83 (1,96-7,48), och när kontrollerna utgjordes av personer som inte hade benign prostatahyperplasi var risken 1,38 (1,16-1,64). Författarna drar slutsatsen att jordbruksarbetare har en ökad risk för prostatacancer. I Ragins meta-analys inkluderades dock även två icke-publicerade studier. Att inkludera icke-publicerade studier är en metodologisk svaghet av flera skäl. Dessa studier kan ha lägre kvalitet eftersom de ännu inte är färdiga för publicering. Dessutom blir sökningen av studier mer eller mindre subjektiv.

Bönder och andra jordbruksarbetare har en lägre total mortalitet än den allmänna befolkningen och även jämfört med många andra yrkesgrupper. I en svensk studie visades att bönder hade en sänkt totalmortalitet jämfört med en urban referensgrupp (Thelin 2009). Jordbruksarbetarnas goda hälsa har tillskrivits en hälsosam livsstil, där rökning varit relativt ovanligt.

Böndernas yrkesutövning innebär en lång rad arbetsuppgifter som skötsel av djur, hantering av foder, utsäde och djurspillning, bärgning av hö och olika sädesslag, körning av traktorer och andra fordon, hantering av olika maskiner och verktyg, underhållsarbete och reparation. Exponeringarna utgörs av multipla exponeringar som organiskt och oorganiskt damm, pesticider, svampar, mikrober, virus, oljor, bensin, dieslavgaser, svetsrök och ultraviolettt ljus (Parent 2001).

Att tidiga studier visade på en ökad risk för prostatacancer misstänktes bero på exponering för pesticider. Det riskestimat som erhöles i föreliggande analys

ger inget stöd för att bönder och jordbruksarbetare har ökad risk för prostatacancer. De 26 inkluderade studierna kommer från 14 länder och innefattar 66722 fall. I^2 -värdet visar att det finns hög grad av heterogenitet i resultaten. En bidragande orsak till detta kan ha varit att studier från olika delar av världen, och olika tidsperioder inte gett samma resultat, vilket lett till att exponeringssituationen har varierat mellan olika studier. Våra resultat överensstämmer med resultaten som rapporterades av Van Maele-Fabry (2003) (meta-analys risk 0,97). De tidiga meta-analyserna av Acquavella (1998), Blair (1992) och Keller-Byrne (1997) rapporterade signifikant förhöjda risker i storleksordningen 1,07 – 1,12. Dessa tre analyser hade ett stort inslag av studier gjorda i USA. Dessutom inkluderades i vissa fall även studier av lägre kvalitet. Van Maele-Fabry (2003) visade att studier gjorda i Nordamerika hade högre riskestimater än studier från Europa. Orsaken kan ha varit att pesticider har haft en mer frekvent användning i Nordamerika.

Pesticider

Vi identifierade 18 studier som uppfyllde inklusionskriterierna för ”pesticid”-exponering. Meta-analysen visade en ökad risk för prostatacancer på 1,15, som var statistiskt signifikant. Vårt riskestimater överensstämmer med den meta-analys på 24 studier som gjordes av Keller-Byrne (1997) och som fann en RR 1,12 (1,01-1,24). Denna analys innehöll 3 PMR-studier. Van Maele-Fabry (2004), som inkluderade 22 studier publicerade 1986-2003 erhöll ett meta-risk estimat på 1,24 (1,06-1,45). Inga PMR studier ingick. I en uppdatering av USA-kohorten Agricultural Health Study (Koutros 2010), fann man att pesticidanvändare hade en ökad risk för prostatacancer (privata användare SIR 1,19, 95%CI 1,14-1,24; kommersiella användare SIR 1,28, 95%CI 1,00-1,64). Sammantaget kan man konstatera att tidigare studier, framför allt i USA, indikerar att exponering för pesticider kan öka risken för prostatacancer, även om riskökningen liten.

Pesticider (bekämpningsmedel) används för att bekämpa skadedjur, svampar, bakterier och andra mikrober. De kan indelas i klasser baserat på målet för bekämpningen, till exempel herbicider, fungicider, insekticider. Herbicider är växtödande och kallas ibland ogräsmedel. Fungicider och insekticider dödar svamp respektive insekter. Ett växande användningsområde har varit gasformiga pesticider som sprutas in i containrar. Pesticider kan också indelas med utgångspunkt från kemisk sammansättning. Några vanliga kemiska grupper är klororganiska pesticider, fosfororganiska pesticider, karbamater och triaziner. Det finns en omfattande forskning rörande specifika pesticider, men det har varit svårt att identifiera vilken eller vilka bekämpningsmedel som är carcinogena för människan. I denna rapport har vi valt att göra meta-analyserna på ovan nämnda kemiska grupper.

I vår analys var exponering för klororganiska pesticider förenat med en signifikant ökad meta-analys risk för prostatacancer (RR 1,08, 95%CI 1,03-1,14). Även Alavanja (2003) rapporterade en ökad risk (RR 1,39, 95%CI 0,99-1,95). Däremot Fritsche (2007) fann ingen förhöjd risk i en studie från Australien (RR 0,76, 95%CI 0,33-1,75). De enskilda pesticider som hade de högsta risk-estimaterna var klordan (RR 1,50) i en svensk studie, heptaklor i en studie från USA (RR 1,35), dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) (RR 1,34), och lindan (RR 1,32). I en studie av klordekon (Multigner 2010) fann man ett dos-respons samband mellan exponering och risk för prostatacancer. När kumulativt exponeringsindex ökade i kvartiler, ökade risken för prostatacancer successivt från 1,0 till 1,33. En likartad trend hittades när exponeringen angavs i plasmakoncentration av klordekon. Dos-respons samband stärker bevisen för ett orsakssamband. Ett problem i flera av studierna rörande specifika pesticider är att exponering för olika pesticider tenderar att korrelera med varandra. Den som applicerar pesticider har därför ofta multipla exponeringar. Ett confoundingproblem kan uppstå om exponeringarna korrelerar med varandra samtidigt som de är riskfaktorer för prostatacancer.

Vår analys av fosfororganiska pesticider visade ej förhöjd risk för prostatacancer. Detta baserade på 7 studier. Studierna visade låg heterogenitet. Den pesticid som var förenad med högsta risken för prostatacancer var diklorvos (Mills 2003). Diklorvos är en insekticid, som är klassificerad som möjlig carcinogen av IARC baserat på djurförsök. Det finns dock inget stöd i epidemiologiska studier att diklorvos ökar risken för prostatacancer.

Meta-analysen av karbamater (5 studier) visade en icke signifikant riskökning för prostatacancer (RR 1,05, 95%CI 0,89-1,24). Heterogenitet var låg. Den enskilda studie som visade signifikant riskökning för prostatacancer var butylat (RR 1,44, 95%CI 1,04-1,99). Denna studie, som var gjord i AHS-kohorten (se nedan), visade även dos-respons samband.

Totalt fyra studier på triaziner inkluderas. Meta-analysen visade en obetydlig riskökning som inte var signifikant. Chlorotriazin var förenat med den högsta riskökning för prostatacancer, dock en signifikant (MacLennan 2002). Även Simazine (som är chlortriazin) visade en förhöjd risk (Mills 2003). I Mills studie rapporterade även dos-respons samband. I litteraturen finns ej stöd för att chlortriazin är carcinogent, framförallt på grund av. att antalet studier är få.

Exponerade yrkesgruppen för pesticider är bönder, andra jordbruksarbetare och arbetare inom industri som tillverkar pesticider. Dessutom exponeras personer som har som yrke att sprida pesticider. Den största studien som gjorts och som fortfarande pågår är the Agricultural Health Study (AHS). Den startade 1993 och är en kohort av pesticidanvändare – många av dessa är bönder

och jordbruksarbetare. Kohorten består av ca 90000 deltagare. Upprepade uppföljningar har gjorts med avseende på cancer och andra hälsoutfall. Antalet studier som har publicerats från denna kohort överstiger 200.

Det finns misstanke om att pesticidexponering kan orsaka cancer. Enligt IARC (1991) finns dock endast ett begränsat stöd (Grupp 2B). Bevisen för carcinogenicitet är i de flesta fall baserade enbart på djurexperimentella studier, eftersom epidemiologiska studier på människa saknats eller varit få.

Ett problem för bedömningen av pesticiders farlighet är att det finns ett så stort antal pesticider på marknaden. Den enskilda individen som exponerats för pesticider har ofta använt många olika pesticider. Det är därför svårt att renodla risken för enskilda kemiska ämnen. Bedömningen av exponering för pesticider kompliceras också av att olika kemiska ämnen har avlöst varandra under tid. Redan i mitten av 1800-talet användes pesticider. Ett vanligt ämne var Paris Green som tillverkades av koppar och arseniktrioxid (Hughes 2011). Det användes ända till slutet på 1800-talet. Då kom det att successivt ersättas av blyarsenat, som ansågs mindre hälsovådlig. På 1960-talet minskade användningen av blyarsenat på grund av oron för negativa hälsoeffekter, men kemikalien förbjöds så sent som 1988. Fortfarande är stora arealer jordbruksmark i USA förorenat av blyarsenat (Hughes 2011). Eftersom arsenik är ett känt carcinogen, kan exponeringen för detta ämne ha bidragit till cancersjuklighet vid studier av kohorter som var exponerade före 1980-talet.

Flera mekanismer har föreslagits som skulle kunna förklara hur exponering för pesticider leder till cancerutveckling. De flesta pesticider är inte mutagena och orsakar ingen direkt skada på generna. Däremot kan vissa kemiska ämnen vara hormonstörande (eng. "endocrine disruptors") genom att antingen blockera eller stimulera hormonella receptorer. Pesticider kan innehålla hormonstörande ämnen. Om dessa hämmar det kvinnliga könshormonet estradiol, så leder det till en ökning av manligt könshormon, som i sin tur skulle kunna öka tillväxten av prostatacancer (Diamanti-Kandarakis 2009). Om ämnet stimulerar estradiol, så skulle effekten kunna bli den motsatta, det vill säga, att cancertillväxten hämmas. Den epidemiologiska forskningen har dock inte med säkerhet kunnat fastställa att exponering för hormonstörande ämnen ökar risken för prostatacancer. Eftersom det inte finns några studier som slagit fast att cirkulerande halter av endogena androgener eller östrogener är associerade med ökad risk så är dessa resonemang spekulativa. Det är bara för IGF-1 som det finns evidens för en ökad prostatacancer risk (Travis 2016).

Vissa pesticider, till exempel karbamater har i djurexperimentella studier och vävnadsstudier visat sig kunna ge kromosomskador (Chauhan 2000, Calderon-Segura 2007). Även fonofos och terbufos är genotoxiska för *Salmonella typhimurium* och *Saccharomyces cerevisiae* (Gentile 1982).

En annan mekanism som ofta diskuteras är att pesticider och andra kemiska ämnen kan orsaka oxidativ stress i cellen. Vid oxidativ stress bildas reaktiva oxidativa radikaler som kan orsaka skador på cellen (Nelson 2001).

Studier i AHS-kohorten har visat att det förekommer interaktion mellan exponering för herbicid och individens gener (Barry 2011). Enbart exponering för fonofos ökade inte risken för prostatacancer. Däremot fanns en signifikant interaktion med BER-gen. BER (förkortning för Base Excision Repair) är en mekanism som bidrar till att reparera skadat DNA. Vid processen avlägsnas skadade baser i DNA. Interaktionen innebär att om exponerade individer hade en variation i BER-genen så hade de också en ökad risk för prostatacancer. Det betyder att en kombination av exponering för fonofos och försämrat cellulärt försvar skulle kunna öka risken för prostatacancer.

Att ärftlighet kan samverka med exponering för pesticid visades i en studie av Alavanja (2003). När personer hade både ärftlighet för prostatacancer och exponerades för pesticider fick de en markant ökning av risken för prostatacancer. Riskökningen på grund av interaktion var för karbamat OR 1,93 (95%CI 1,19-3,11), fonofos OR 2,04 (95%CI 1,21-3,44), klorpyrifos OR 1,65 (95%CI 1,02-2,66) och forat OR 1,64 (95%CI 1,02-2,63).

En annan mekanism för ökad dödlighet i studier av pesticider och prostatacancer kan vara att pesticidexponeringen leder till en ökad aggressivitet av cancer. I en studie av Koutros (2013) visades att risken för prostatacancer var signifikant ökad när aggressiv prostatacancer analyserades: fonofos total risk 1,21 (0,98-1,49), aggressiv cancer 1,63 (1,22-2,17); malation total risk 1,08 (0,90-1,29), aggressiv cancer 1,43 (1,08-1,88); terbufos total risk 1,04 (0,88-1,23), aggressiv cancer 1,29 (1,02-1,64). Dessa resultat talar för att pesticidexponeringen kan stimulera utveckling av aggressiv prostatacancer.

Under de senaste decennierna har användningen av pesticider minskat i Sverige (Ekström 1996). En viktig orsak har varit förbud mot användning, men lagstiftningen är inte enhetlig i världen. Ett exempel är Atrazin, som är förbjudet i Sverige sedan 1989 och i EU sedan 2004, men som fortfarande är en av de vanligaste herbiciderna i USA och Australien.

För att ett bekämpningsmedel ska få säljas och användas i Sverige måste det vara godkänt av Kemikalieinspektionen, som ansvarar för bedömningen av vilka risker som användning av medlet medför. Under 2011 såldes 8551 ton kemiska bekämpningsmedel, vilket innebar en minskning med 64 ton jämfört med 2010. Störst användning sker inom industrin framför allt för impregnering av virke (SLU 2014).

Vår analys har visat att pesticidanvändare har en statistiskt ökad risk för prostatacancer. Exponering för ospecifika pesticider var förenat med en 15 %-ig riskökning. Meta-analysen visade en hög grad av heterogenitet. Denna kan förmodligen förklaras av att exponeringsbilden skilt sig mellan studierna både

med avseende på typ av pesticid och hur stora mängder den enskilda användaren utsatts för. Vid analys av olika kemiska grupper av pesticider visade vår analys att exponering för klororganiska pesticider var förenat med en signifikant ökad risk för prostatacancer. Riskökningen var blygsam (8 %). Det fanns inga tecken på heterogenitet. Tillgängliga data medger dock inte högre upplösningsgrad för att peka ut enskilda kemiska ämnen som särskilt farliga. Exponering för karbamater och triazin var inte förenat med ökad risk för prostatacancer.

Tidigare meta-analyser av pesticidanvändare har gett liknande riskestimater som vårt. Studien av Koutros (2010) visade att kommersiella användare hade högre risk än privata. Detta beror förmodligen på att kommersiella användare har en högre exponering. Våra resultat och tidigare översiktsartiklar ger ett visst stöd för att pesticider kan öka risken för prostatacancer. Det är svårare att peka ut vilka specifika pesticider som ansvarar för den ökade risken.

Kadmium

Kadmium är ett carcinogent ämne, men vår meta-analys gav dock inga belägg för att kadmiumexponering ger ökad risk för prostatacancer. Det fanns inga tecken på heterogenitet. Analysen är baserad på 5 fall-kontrollstudier och två kohortstudier. Vårt resultat överensstämmer med konklusionerna från tidigare översiktsartiklar. I en review och meta-analys av 20 studier fann man SMR = 126 (95%CI 83-184), och författarna drog slutsatsen att det inte finns övertygande bevis för att kadmium ökar risken för prostatacancer (Sahmoun 2005). Huff (2007) drog i sin narrativa översikt slutsatsen att befintliga studier på människa inte visat någon påverkan på prostata, men att djurexperimentella studier talar för ett samband mellan kadmiumexponering och prostatacancer. Verougstraete (2003) inkluderade 16 studier i sin översikt och sammanfattade att det inte finns belägg för ett samband mellan kadmium och prostatacancer.

Vår sammanfattande bedömning är att det saknas evidens för att kadmiumexponering ökar risken för prostatacancer.

Krom

Våra resultat visar en liten men signifikant riskökning för kromexponering (RR 1,19, 95%CI 1,07-1,34). Heterogeniteten var låg. Resultaten går i samma riktning som de som rapporterades av Cole (2005) i en meta-analys av 21 studier där man fann en marginellt signifikant riskökning för kromexponerade (SMR 114, 95%CI 100-129).

Personer som arbetar inom industri som tillverkar eller hanterar rostfritt stål är i varierande grad exponerade för krom. Redan på 1980-talet klassificerades krom som carcinogent med avseende på lungcancer (IARC 1990). Det gäller dock enbart sexvärt krom och inte trevärt eller metalliskt.

Samtliga studier som inkluderats var kohortstudier, de flesta var incidensstudier. Det högsta riskestimatet fanns i en svensk studie (Jakobsson 1997) där arbetare som slipade och polerade rostfritt stål ingick. Koncentrationen av kromhaltigt damm var också hög, 70-730 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Tre av studierna undersökte arbetare i ferrokromtillverkning (Axelsson 1980, Huvinen 2013, Langård 1990). Riskestimaten varierade mellan 1,10 och 1,56. I studien av Huvinen (2013) var den genomsnittliga luftkoncentrationen av sexvärt krom 6,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, och i studien av Langård (1990) varierade luftkoncentrationen mellan 10-300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En studie undersökte arbetare i kromtillverkning (Gibb 2000), som visade en relativ risk på 1,22. Luftkoncentrationen av sexvärt krom var genomsnittligt 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Två studier undersökte cancer hos murare och betongarbetare (Rafnsson 1997, Knutsson 2000). Dessa studier hade de lägsta riskestimaten, 1,04 respektive 1,08. Cement innehåller kromater. I den isländska studien av murare rapporterades kromhalten i cement vara 5,8-9,4 mg/kg. Luftkoncentrationen av totalt krom (både trevärt och sexvärt) var 3-8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En personlig urinmätning visade att kromhalten var 0,0084 $\mu\text{mol}/\text{l}$ på måndagar och 0,0367 $\mu\text{mol}/\text{l}$ på torsdagar, vilket indikerade ett signifikant kromupptag under arbetsdagarna (Rafnsson 1997).

Exponeringen för krom i de ingående studierna är förenad med andra exponeringar. Vid tillverkning av ferrokrom exponeras arbetarna även av nickel, zink, molybden och PAH. Ingen av dessa exponeringar har dock någon säker koppling till prostatacancer. Vid hantering av cement bildas damm som förutom krom innehåller kvarts. Kvarts är cancerframkallande med avseende på lungcancer, men inte prostatacancer.

En styrka med de ingående studierna är att kromexponeringen har baserats på mätningar av krom för de aktuella yrkena. Dock saknas i många fall uppgifter om specifik exponering för hexavalent krom.

Vår sammanfattande bedömning är att det finns måttlig evidens för att kromexponering ökar risken för prostatacancer.

Skärvätskor

De 8 studierna som ingick i vår meta-analys visade inget stöd för att exponering för skärvätska är förenad med ökad risk för prostatacancer. Meta-analysen visade en risk på 1,04 (95%CI 0,93-1,17). Heterogeniteten var obetydlig. I en översiktsartikel av sex studier konstaterades att det finns begränsat stöd för att vätskor som används vid metallbearbetning är associerat med prostatacancer (Tolbert 1997). Ett stort metodologiskt problem vid studier av skärvätskor är att de personer som utsätts för skärvätskor också utsätts för andra kemiska ämnen som kan öka risken för cancer som metaller och lösningsmedel.

Med skärvätskor menas vätskor som används vid metallbearbetning för att smörja och kyla. Man brukar indela dem i (1) skärvätskor är baserade på mineralolja eller syntetisk olja, (2) skärvätskor som är blandbara med vatten, oftast i form av vattenbaserad oljeemulsion och (3) syntetiska vätskor som ej innehåller mineralolja. Skärvätskor innehåller flera misstänkta cancerframkallande ämnen som alifater, PAH, nitrosaminer, och vissa metaller (Tolbert 1997).

Skärvätskor är vanligt förekommande i metallbearbetande tillverkning och mekaniska verkstäder. I denna översikt har vi inte inkluderat studier som baserats på enbart yrkestitlar utan endast studier som specifikt undersökt prostatacancer i relation till exponering för skärvätskor. Materialet har dock varit för litet för att analysera de olika skärvätskorna separat.

Sammanfattningsvis bedömer vi att det saknas evidens för att exponering för skärvätskor ökar risken för prostatacancer, beroende på att antalet studier är alltför begränsat.

Akrylnitril

Akrylnitril har använts industriellt sedan 1920-talet. Akrylnitril används bland annat för tillverkning av akrylfibrer, som har stor användning i klädesindustrin. Efter att djurexperiment på djur visade att akryl kunde vara carcinogent, kom den första epidemiologiska studien, genomförd på anställda på Bayer-Leverkusen i Tyskland (Kiesselbach 1979). Den visade ingen ökad risk för cancer. 1980 publicerades en studie från USA (O'Berg 1980) och en från Tyskland (Theiss 1980). Studien av Theiss (1980) gjordes på 12 fabriker tillhörande BASF. Resultatet visade 11 dödsfall i lungcancer, mot förväntade 5,6. USA-studien genomfördes på Du Pont i South Carolina (O'Berg 1980) och visade bland akrylnitrilexponerade 8 lungcancer fall mot 4 förväntade. Man fann dessutom tre prostatacancer fall mot 0,9 förväntade. Därefter följde en rad epidemiologiska studier för att undersöka om exponering för akrylnitril var cancerframkallande. I Rothmans review (1994), ingick 8 studier. Man fann ingen signifikant ökad risk för all cancer (SMR 103, 95%CI 92-115), eller lungcancer (SMR 107, 95%CI 89-128). Resultaten för prostatacancer redovisas inte. En uppföljning av studien på Du Pont av O'Berg (1985) visade 6 observerade prostatacancer mot förväntade 1,8. En annan USA-studie visade två prostatacancerfall mot 1,49 förväntade (Collins 1989). En holländsk studie visade två fall med prostatacancer mot 0,5 förväntade (Swaen 1992).

Endast fyra studier uppfyllde våra inklusionskriterierna för akrylnitril. Meta-analysen visade ingen ökad risk för prostatacancer (RR 0,93, 95%CI 0,71-1,21). Det fanns inga tecken på heterogenitet. Detta resultat är i överensstämmelse med en översiktsartikel av Cole (2008), där författarna sammanfattar sina resultat: "Resultaten för prostatacancer stödjer inte ett orsaks samband med akrylnitril." Tre av studierna i vår kunskapsöversikt återfinns både hos Cole och i vår översikt. Cole inkluderade dessutom en studie från

Storbritannien (Benn 1998). Denna särredovisade inte prostatacancer och uppfyllde därför inte våra inklusionskriterier. I Collins (1998) meta-analys, där 25 studier medtogs, erhöles RR 1,0 (95%CI 0,7-1,4). Meta-analysen innehöll flera opublicerade studier, och även studier som baserades på delvis identiska data-material.

Sammanfattningsvis bedömer vi att föreliggande kunskapsöversikt och tidigare reviewartiklar inte har visat att exponering för akrylnitril ökar risken för prostatacancer. Antalet studier är dock litet.

Gummitillverkning

Vår meta-analys, som inkluderade 15 studier, visade ingen signifikant ökad risk för prostatacancer hos arbetare inom gummi- och däckindustri. Heterogeniteten var moderat. Tidigare publicerade meta-analys har visat liknande resultat. Mullins (2012) sammanfattar fynden i sex studier och menar att ingen specifik yrkesexponering har visat säkra bevis på samband med prostatacancer. Även i reviewartiklarna av Kogevinas (1998) och Stewart (1999) konstateras att det inte finns belägg för ökad risk för prostatacancer i gummi-industrin. Resultatet av meta-analysen visade RR 1,03, 95%CI 0,96-1,11) i Stewarts review.

Enligt vår bedömning saknas evidens för att exponering i gummi- och däckindustri skulle öka risken för prostatacancer.

Helkroppsvibrationer

Resultaten av vår meta-analys visade ingen signifikant ökad risk för prostatacancer för personer som utsatts för helkroppsvibration (RR 1,03, 95%CI 0,98-1,09). Helkroppsvibration (WBV) är ett problem i arbetslivet särskilt för yrkesgrupper som kör tunga fordon som skogsmaskiner, traktorer och andra konstruktionsfordon. En genomgående svaghet i de originalstudier som hittats är att exponeringen inte bestämts med mätning, utan att forskarna har använt yrke som proxyvariabel. Sju av de inkluderade studierna har använt enbart yrkestitel som exponeringsvariabel. Yrket har varit någon slags fordonförare. Tre studier har förutom yrket använt ytterligare uppgifter för att bedöma exponeringen i form av frågeformulär och intervju som kompletterats med expertbedömning. Även i dessa fall finns brister. En inkluderad study av Nadalin (2012) har gjort en bedömning av intensiteten av exponeringen där man hänvisar till uppgifter från en tysk webbadress, som dock inte kan återfinnas vid sökning. Dessutom har man skapat ett index för WBV genom att multiplicera ordinalvariabler. Jones (2014) uppger att man använt liknande metod som Nadalin (2012). Sass-Kortsak (2007) har en oklar beskrivning hur WBV-variabeln definierats. I en tabell formuleras följande definition: ”longest job in occupa-

tion with whole-body vibration” – Svartalternativen är ”Yes” or ”No”. Fordonsförare utsätts ofta för exponering för helkroppsvibration, men exponeringen kan variera mycket beroende på vilket underlag man kör och vilka vibrationsdämpningar som finns i fordonet. Dessutom tillkommer tiden för exponeringen, som kan variera under arbetsdagen. Som exempel kan man ta lastbilstransport av timmer från skogen till användaren. Skogsvägen ger oftast stor vibrationsexponering, medan lastbilstransporten på asfalt till användaren ger låg exponering. Ytterligare ett problem med att använda yrkestitel som proxy-variabel är att fordonsförare kan ha multipla carcinogena exponeringar.

Våra resultat gav ett något lägre riskestimater än meta-analysen av Young (2009) som fann en risk på 1,14 (95%CI 0,99-1,30). I Youngs analys hade man dock inkluderat två studier som använt OCC design. Författarna menar att det är för tidigt att konstatera att helkroppsvibration är en riskfaktor för prostatacancer. Heterogeniteten i vår meta-analys visade på hög grad av heterogenitet. Orsaken är förmodligen att exponeringen baserats på yrkestitlar, vilket ger en stor risk för felklassificering.

Sammanfattningsvis är vår bedömning att det saknas bevis för att helkroppsvibration är en riskfaktor för prostatacancer. Det behövs ytterligare studier som baseras på en säkrare bedömning av exponeringen.

Skiftarbete

Det finns ingen enhetlig definition på skiftarbete i litteraturen. En definition som ofta används är att skiftarbete innebär arbete på andra tider än dagarbete. Dagarbete brukar i detta sammanhang definieras som arbete inom tidsfönstret 06:00-18:00. Med denna breda definition så definieras till exempel permanent nattarbete som skiftarbete.

Meta-analysen av sex studier visade ett signifikant samband mellan exponering för skiftarbete och prostatacancer (RR 1,25, 95%CI 1,05-1,50). Graden av heterogenitet är hög vilket kan ha orsakats av bristfälliga exponeringsbedömningar. Den studie som huvudsakligen bidrog till heterogeniteten var Parent (2012) (beräkning ej visad). Samma resultat visades i meta-analysen av Rao (2015). Alla studier utom en hade definierat skiftarbete på ett sådant sätt att nattskift ingick i skiftschemat. En av studierna redovisar en subgrupp med permanent eftermiddag/kvälls-skift (Gapstur 2014). Om denna delstudie exkluderas så förändras meta-analys resultaten endast marginellt. Vårt resultat ligger i linje med resultaten i en översiktsartikel av Rao (2015) som inkluderade 8 studier (RR 1,24, 95%CI 1,05-1,46). De sex studierna i vår översikt ingick även i meta-analysen av Rao (2015). Dessutom inkluderade Rao och medarbetare även studierna av Kubo (2011) och Schwartzbaum (2007). Dessa medtogs inte i vår meta-analys eftersom de inte uppfyllde inklusionskriterierna. Studien av Kubo (2011) hade endast 4 exponerade fall och studien av Schwartzbaum (2007) uteslöts på grund av brister i exponeringsbedömningen.

I en översiktsartikel av Sigurdardottir (2012), som inkluderade 16 studier om samband mellan dygnsrytmstörning, sömnbrist och risk för prostatacancer, rapporterades att 15 av studierna hade en positiv association av vilka 10 var statistiskt signifikanta. Meta-analys gjordes dock inte. I den studien medtogs även flygpersonal.

Tre studier har undersökt relationen mellan exponeringsdosen (mätt som antal år i nattskiftsarbete) och risken för prostatacancer (Tabell 18).

Tabell 18. Risk för prostatacancer i förhållande till hur många år man arbetet nattskift.

Studie	Antal fall	Exponeringstid, år	RR	95%CI
Conlon 2007	115	≤7	1,44	1,10-1,87
	87	7,1-22	1,14	0,86-1,52
	81	22,1-34	0,93	0,70-1,23
	86	>34	1,30	0,97-1,74
Parent 2012	68	<5	3,13	1,98-4,95
	27	5-10	2,11	1,11-3,99
	36	>10	2,68	1,45-4,95
Papantoniou 2015	128	≤10	1,10	0,83-1,45
	92	11-27	0,94	0,69-1,27
	138	≥28	1,38	1,05-1,81

Alla tre studierna uppvisar en U-form med högsta riskestimaten för kort och lång exponeringstid. Studierna av Conlon (2007) och Papantoniou (2015) har liknande riskestimater och form. Studien av Parent (2012) skiljer sig genom att ha ett betydligt större riskestimater för hela exponeringsspektrat. Kategoriindelningen av exponeringstiderna skiljer sig dock mellan de tre studierna, vilket gör att resultaten inte är helt jämförbara.

Mekanismer, som skulle kunna förklara den ökade risken för prostatacancer hos skiftarbetare är: (1) Sömnbrist, som kan flera endokrina rytmer och även immunsystemets funktion. Detta kan i sin tur påverka risken för cancerutveckling (Costa 2010). Sömnbristhypotesen blev dock motsagd i en studie från USA (Markt 2015) i en kohortstudie där 32141 män följdes med avseende på prostatacancer incidens. Man fann man inget signifikant samband mellan sömnlängd eller störd sömn och prostatacancer; (2) Melatoninhypotesen. Hypotesen är att minskad melatoninproduktion, som kan orsakas av att man utsätts för ljus på natten skulle kunna leda till att cancercellers tillväxt stimuleras. Detta har visats i djurförsök. I en nyligen publicerad isländsk studie fann man att minskad mängd av en melatoninmetabolit i urinen var förenat med ökad risk för prostatacancer hos äldre män (Sigurdardottir 2015). Resultaten stödjer melatoninhypotesen, men fortfarande finns frågetecken. Det är inte med säkerhet visat att skift- och nattarbetare har låg insöndring av melatonin; (3) Rubbad

dygnsrytm påverkar hormoninsöndringen, bland annat av könshormoner, som i sin tur påverkar uppkomst och tillväxt av cancerceller i bröst och prostata. Ett stöd för hypotesen fann man i en nyss publicerad studie där nattskiftarbetare hade högre nivå av progestagener och androgener än dagarbetare (Papantoniou 2015). Dessutom såg man en senareläggning av akrofasen för hormoninsöndringens dygnsrytm. Om detta kan ha betydelse för uppkomst av prostatacancer är dock oklart. Det har också publicerats genetiska studier där man undersökt om genetisk polymorfism av klockgener associerar med prostatacancer. Resultaten av dessa är inte konsistenta.

Sammanfattningsvis finns stöd för att skiftarbete som inkluderar natt ökar risken för prostatacancer. Vår och tidigare meta-analys ger ungefär samma resultat. En svaghet är bedömningen av exponeringen, där olika arbetsscheman använts i de olika studierna. Vidare finns det endast ett fåtal rapporter om dos-respons, och resultaten av dessa är svårtolkade. Det finns flera biologiska mekanismer som skulle kunna förklara sambandet, men bevisen för det olika stegen i orsakskedjan är inte klargjorda. Evidensen bedöms som ett ”möjligt” samband.

Flygpersonal

Meta-analysen i föreliggande rapport visade en icke-signifikant riskökning för flygpersonal. Om meta-analysen inkluderade enbart piloter var riskökningen signifikant. Ett relativt stort antal studier har undersökt cancer risker hos flygpersonal. Piloter och kabinpersonal är yrkesgrupper som kan användas som proxyvariabel för dygnsrytmstörning, eftersom de ofta flyger över många tidszoner. Flygpersonal exponeras också för joniserande kosmisk strålning, som är cancerframkallande. En ökad risk för cancer kan därför bero på flera exponeringar.

Ett samarbete mellan forskare i olika Europeiska länder har rapporterat resultaten från The European Study of Cancer Risks among Airline Personnel (ESCAPE). Till en början ingick 9 nationella kohorter från Danmark, Finland, Tyskland, Grekland, Island, Italien, Norge och Sverige. Sedan har även populationer av flygpersonal från England och USA tagits med. Förutom studier av nationella populationer (Blettner 2002, Paridou 2003, Ballard 2002, Haldorsen 2000, Hammar 2002) finns en studie som slagit samman de Nordiska ländernas kohorter (Pukkala 2002). Blettner (2003) rapporterade resultaten från 9 länder, där risken för prostatacancer var SMR 0,94 (95%CI 0,71-1,26). I den senaste rapporten från ESCAPE finns resultaten från 10 länder (Hammer 2014). Den övergripande risken var SMR 1,09 (95%CI 0,35-2,68). Vid uppdelning på de två huvudgrupperna, piloter och kabinpersonal, fann man att endast piloterna hade förhöjd risk SMR 1,23 (95%CI 0,98-1,53). Skillnaderna mellan piloter och kabinpersonal skulle kunna bero på skillnader i sovvanor och ljusexponering, men detta är inte undersökt. I vår meta-analys har vi inte tagit med alla

publikationer som gjorts i enskilda länder eller regioner och ingår i ESCAPE. Vi har endast tagit med studien av Hammer (2014), eftersom den är den senast publicerade, och baserad på poolning av alla delstudier.

ESCAPE-studierna har i regel inte särredovisat flygpersonal som över flera tidszoner. Detta gör att hypotesen om dygnsrytmrubbning inte går att separera från andra hypoteser varför flygpersonal har ökad risk för specifika cancrar. Det är endast långdistansflygning över flera tidszoner som ger dygnsrytmrubbning. I en finsk studie undersöktes prostatacancerrisk hos piloter som flög olika distanser (Pukkala 2002). Tiden som spenderades vid långdistansflygning mättes med "block hours", vilket är summan av tiden från avgångsgate till ankomstgate. Man fann att relativa risken för prostatacancer hos piloter äldre än 60 år ökade med antalet blocktimmar. Relativa risken för prostatacancer var 3,88 (95%CI 1,26-11,9) för piloter med mer än 10000 blocktimmar jämfört med piloter med 1-4999 blocktimmar. Denna studie har dock inte separerat mellan flygning som går över flera tidszoner eller inte.

Sammanfattningsvis visar vår meta-analys att piloter har en signifikant ökad risk för prostatacancer. Skillnaden mellan piloter och kabinpersonal är svår att förklara med skillnader i dygnsrytmstörning eller kosmisk strålning och skulle kunna bero på icke kontrollerad confounding. Evidensen för samband mellan pilotyrket och prostatacancer bedöms vara möjligt.

Joniserande strålning

IARC konstaterade 2000 att röntgenstrålning och gammastrålning är carcinogent (IARC 2000). Fall-rapporter började komma redan i slutet på 1800-talet. Ökad förekomst av leukemi och skivepitelcancer rapporterades på 1940-talet (Doll 1995). Även för lungcancer, bröstcancer, sköldkörtelcancer finns bevis för samband med joniserande strålning (IARC 2000). Däremot har inte säkert samband visats med prostatacancer. Detta kan bero på att antalet studier är relativt litet. Meta-analysen av de 9 studier som inkluderades i vår meta-analys gav inte belägg för att exponering för joniserande strålning ökar risken för prostatacancer (RR 1,07, 95%CI 0,97-1,17). Heterogeniteten var moderat. En styrka med de inkluderade studierna är att exponeringen baseras på mätningar. En meta-analys av Park (2010), som inkluderade 11 studier, visade signifikant minskad risk för prostatacancer (RR 0,84, 95%CI 0,75-0,96). Uppföljningar av populationer som överlevde atombomberna som fälldes över Japan 1945 har inte heller visat att risken för prostatacancer var ökad (RR 0,29, 95%CI -0,21-1,2) (Thompson 1994).

Sammanfattningsvis visar vår analys och tidigare meta-analys inget samband mellan joniserande strålning och prostatacancer.

Fysisk aktivitet på arbetet

Fysisk aktivitet har visat sig kunna minska risken för flera olika cancerformer inklusive prostatacancer (Kushi 2012). Studier av fysisk aktivitet på arbetet har dock gett motstridiga resultat avseende risk för prostatacancer (Bairati 2000, Lacey 2001, Putnam 2000, Sass-Kortsak 2007). I föreliggande litteraturgenomgång och meta-analys av 18 studier hittade vi inget signifikant samband mellan fysisk aktivitet på arbetet och risk för prostatacancer (RR 0,90;95%CI 0,80-1,02). För de 10 kohortstudier som ingick var dock risken signifikant minskad (RR 0,87, 95%CI 0,81-0,94). För dessa fanns inga tecken på heterogenitet. För de 8 fall-kontrollstudierna var den minskade risken i samma storleksordning, men inte statistiskt signifikant (RR 0,91, 95%CI 0,69-1,20). Meta-analysen visade stor heterogenitet, vilket skulle kunna bero på svårigheter att minnas den fysiska ansträngningen på arbetet långt tillbaka i tiden.

I en nyss publicerad meta-analys (Liu 2011) fann man en signifikant minskad risk för prostatacancer för de som haft en högre nivå av fysisk aktivitet på arbetet (27 studier, RR 0,81;95%CI 0,73-0,91). Flera studier som ingick i den meta-analysen exkluderades i vår meta-analys på grund av svag definition av fysisk aktivitet, samt även studier som använde fall med annan cancer än prostatacancer som kontrollgrupp.

Ett vanligt problem med studier av fysisk aktivitet i arbetet beror på otillräcklig definition av exponeringen. Beskrivningen av fysisk aktivitet bör baseras på information om exponeringens frekvens, intensitet och duration, med möjlighet att uppskatta den totala exponeringen över tid. Fyra studier i vår meta-analys uppfyllde dessa krav (Orsini 2009, Friedenreich 2004, Wiklund 2008, Grotta 2015). Studien av Grotta (2015) hade dock endast information för 12 månader före inklusion. Flera studier baserade exponeringen på endast 1-2 frågor (Clarke 2000, Hartman 1998, Hrafnkelsdottir 2015, Lund-Håheim 2006, Lund-Nilsen 2000, Sass-Kortsak 2007, Thune 1994). Lund-Nilsen (2000) baserade bedömningen på den enda frågan om man "känt sig fysiskt utmattad efter en dags arbete. Studien av Zeegers (2005) definierade gång/cykling till/från arbetet som fysisk aktivitet på fritiden. Fyra studier baserade exponeringen enbart på yrkestitel (Doolan 2014, Le Marchand 1991, Bairati 2000, Zeegers 2005). Yrkestiteln är en osäker variabel för fysisk aktivitet i arbetet på grund av att spridningen av exponeringen är stor inom många yrken, till exempel lastbilschaufför som lastar och lossar godset manuellt har en mycket högre fysisk ansträngning än om chauffören bara kör lastbilen mellan två punkter, och i- och urlastning görs av annan person. Dessutom kan det i samma yrke ha skett en variation över tid.

En brist med exponeringsinformationen är att den baseras på självrapporterade uppgifter. Objektiva mätningar är inte gjorda. Särskilt fall-kontrollstudierna kan innehålla felklassificering av exponering som legat långt tillbaka i tiden. Flertalet av kohortstudierna har endast redovisat exponeringen före eller

vid inklusionstillfället. Då vet man inte hur exponeringen varit under uppföljningstiden.

Sammanfattningsvis bedömer vi att evidensen för att fysisk aktivitet på arbetet är förenat med minskad risk för prostatacancer är svag.

Sammanfattning

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen hos män i västvärlden. Vi vet att ärftlighet spelar en stor roll för uppkomst av prostatacancer. Betydelsen av exponeringar i arbetslivet är osäker. I denna meta-analys av misstänkta carcinogener i arbetsmiljön har vi funnit att pesticider, krom, och skiftarbete är signifikanta riskfaktorer för prostatacancer. Det högsta riskestimatet fanns för skiftarbete som inkluderade nattskift. Skiftarbetare hade en riskökning på 25%. Pilotyrket, som ibland används som ett surrogat för nattskiftexponering, hade en riskökning på 41%. Exponeringsbedömningen är dock inte gjord enhetligt i de ingående studierna och piloter har inte alltid skiftarbete och är dessutom exponerade för joniserande strålning. Det har inte varit möjligt att identifiera enskilda pesticider som carcinogena i de studier som ingått. En analys av gruppen klororganiska pesticider visade förhöjt riskestimat. Exponeringen är dock även här ett problem eftersom pesticidanvändare ofta använder flera olika pesticider samtidigt eller över tid, och det kan finnas okontrollerad confounding i flera studier. Kromexponering var också förenat med ökad risk. Samtliga ingående studier rörande krom var kohortstudier och alla visade förhöjda riskestimat.

Ordlista

Acrofas	Tidpunkten för maximivärdet i en hormonell cyklisk variation.
Asymptomatisk	När en person har en sjukdom men inte känner några symptom.
CI	Konfidensintervall (Confidence interval).
95%CI	95 procentigt konfidensintervall. I denna rapport anger detta intervall osäkerheten i skattningen av en relativ risk.
Fall-kontrollstudie	En studie där man jämför vad personer med en viss sjukdom (i denna rapport prostatacancer) har exponerats för med en kontrollgrupp av friska personer.

Heterogenitet	Med heterogenitet menas att riskestimaten skiljer sig mellan studierna av annan orsak än slumpvariationen.
Homogenitet	Motsatsen till heterogenitet
HR	Hazard ratio. Ett mått på relativa risken.
I ²	Ett statistiskt test för att mäta heterogenitet i de studier som ingår i meta-analysen, där 100% betyder att resultaten är mycket olika, och 0% att studierna är mycket överensstämmande.
IARC	International Agency for Research on Cancer.
IGF-1	Insulin-like growth factor-1 är ett hormon som primärt syntetiseras i levern.
Incidens	Antal insjuknanden i en sjukdom under en viss tid. Anges ofta i antal insjuknanden/100000 individer/år.
Kohortstudie	En studie där man följer en grupp individer över tid.
Melatonin	Ett hormon som bildas i tallkottkörteln. Bidrar till reglering av dygnsrytm och säsongrytm.
MET	Ett mått på energiomsättningen.
OCC	Fall- kontrollstudie där kontrollgruppen består av personer som fått annan cancer än prostatacancer.
OR	Oddsquot (Odds Ratio). Ett mått på relativa risken.
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten.
PMR	Proportionate mortality ratio. Antalet dödsfall i en grupp orsakad av en viss sjukdom dividerat med totala antalet döda under en viss tid.
Prevalens	Antal individer som vid ett visst tillfälle är sjuka i en viss sjukdom. Anges ofta i procent.
Proxyvariabel	En variabel som egentligen inte är relevant, men som får ersätta en annan variabel, eftersom de korrelerar med varandra.
Riskestimat	Uppskattad risk
RR	Relativ risk. Anger risken för sjukdom i en grupp dividerat med risken i kontroll grupp.
Serinproteaser	Enzymer som klyver peptidbindningar i proteiner.

SIR	Standardiserad incidenskvot. Ett mått på relativa risken.
SMR	Standardiserad dödlighetskvot. Ett mått på relativa risken.

Referenser

- Acquavella J, Olsen G, Cole P, et al. Cancer among farmers: A meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
- Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:800-14.
- Alavanja MCR, Ross M, Bonner M. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA Cancer J Clin* 2013;63:120-42.
- Alberghini V, Luberto F, Gobba F, et al. Mortality among male farmers licensed to use pesticides. *Med Lav* 1991;82:18-24.
- Andersen A, Barlow L, Engeland A, et al. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 suppl 2:1-116.
- Andersson SO, Baron J, Bergström R, et al. Lifestyle factors and prostate cancer risk: a case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:509-13.
- Andjelkovic D, Taulbee J, Symons M. Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964-1973. *J Occup Med* 1976;18:387-94.
- Armstrong BG, Kazantzis G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br J Ind Med* 1985;42:540-5.
- Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010;20:434-45.
- Asp S, Riihimäki V, Hernberg S, et al. Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. *Am J Ind Med* 1994;26:243-53.
- Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, et al. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med* 2004;61:577-85.
- Axelsson G, Rylander R, Schmidt A. Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *Br J Ind Med* 1980;37:121-27.
- Bairati I, Larouche R, Meyer F, et al. Lifetime occupational physical activity and incidental prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 2000;11:759-64.
- Ballard TJ, Lagorio S, De Santis M, et al. A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965-96. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:87-96.
- Band P, Le N, Fang R, et al. Cohort study of air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996;143:137-43.

- Band P, Le N, Fang R, et al. Identification of occupational cancer risks in British Columbia: Part II: A population-based case-control study of 1516 prostate cancer cases. *J Occup Environ Med* 1999;41:233-47.
- Barry KH, Koutros S, Berndt SI, et al. Genetic variation in base excision repair pathway genes, pesticide exposure, and prostate cancer risk. *Environ Health Perspect* 2011;119:1726-32.
- Beard J, Sladden T, Morgan G, et al. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003;111:724-30.
- Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005;162:1070-9.
- Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect* 2008;116:158-64.
- Benn T, Osborne K. Mortality of United Kingdom acrylonitrile workers – an extended and updated study. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:17-24.
- Blair A, Malker H, Cantor KP, et al. Cancer among farmers. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:397-407.
- Blair A, Zahm SZ, Pearce NE, et al. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:209-15.
- Blair A, Stewart PA, Zaubert DD, et al. Mortality of industrial workers exposed to acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health* 1998;24 suppl 2:25-41.
- Blettner M, Zeeb H, Lngner I, et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol* 2002;156:556-65.
- Boers D, Zeegers MPA, Swaen GM, et al. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occup Environ Medicine* 2005;62:531-7.
- Boice JD, Cohen S, Mumma MT, et al. Mortality among radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-1999. *Radiat Res* 2006;166:98-115.
- Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, et al. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;113:285-9.
- Bouchardy C, Schüle G, Minder C, et al. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men – a study by The Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 suppl 1:1-88.
- Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. *BJU Int* 2016 doi:10.1111/bju.134117.
- Bratt O, Drevin L, Akre O, et al. Family history and probability of prostate cancer differentiated by risk category: A nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10):djw110. doi10.1093/jnci/djw110.
- Brown D, Delzell E. Motor vehicle manufacturing and prostate cancer. *Am J Ind Med* 2000;38:59-70.

- Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med* 2001;58:24-30.
- Calderon-Segura ME, Gómez-Arroyo S, Molina-Alvarez B, et al. Metabolic activation of herbicide products by *Vicia faba* detected in human peripheral lymphocytes using alkaline single cell gel electrophoresis. *Toxicol In Vitro*. 2007;21:1143-54.
- Cantor KP, Silberman W. Mortality among aerial pesticide applicators and flight instructors: follow-up from 1965-1988. *Am J Ind Med* 1999;36:239-47.
- Card NA. Applied meta analysis for social science research. The Guildford Press, New York 2012, sid 189.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: Estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007;167-416.
- Chauhan LK, Pant N, Gupta SK, et al. Induction of chromosome aberrations, micronucleus formation and sperm abnormalities in mouse following carbofuran exposure. *Mutat Res* 2000;465:123-9.
- Checkoway H, Mathew RM, Shy CM, et al. Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. *Br J Ind Med* 1985;42:525-33.
- Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, et al. Coumaphos exposure and incident cancer among male participants in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Health Perspect* 2010;118:92-6.
- Clarke G, Whittemore A. Prostate cancer risk in relation to anthropometry and physical activity: The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiological Follow-Up Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:875-81.
- Coggon D, Ntani G, Harris EC, et al. Soft tissue sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia in workers exposed to phenoxy herbicides: extended follow-up of a UK cohort. *Occup Environ Med* 2015;72:435-41.
- Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality. A series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;43:225-31.
- Cole P, Mandel JS, Collins JJ. Acrylonitrile and cancer: a review of the epidemiology. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;52:342-51.
- Collins JJ, Page LC, Caporossi JC, et al. Mortality patterns among employees exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 1989;31:368-71.
- Collins JJ, Acquavella JF. Review and meta-analysis of acrylonitrile workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24 suppl 2:71-80.
- Conlon M, Lightfoot N, Krejger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology* 2007;18:182-3.
- Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer – considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:163-179.
- D'Amico AV, Smith MR. Clinical decisions. Screening for prostate cancer. *New Engl J Med* 2012;367. doi 10.1056/NEJMcide1209426.

- De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, et al. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2005;113:49-54.
- De Vocht F, Sobala W, Wilczynska U, et al. Cancer mortality and occupational exposure to aromatic amines and inhalable aerosols in rubber tire manufacturing in Poland. *Cancer Epidemiol* 2009 Aug;33(2):94-102.
- Decoufle P, Stanislawizyk K, Houten L, et al. A retrospective survey of cancer in relation to occupation. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH 1977. (DHEW (NIOSH) publication no 77-178).
- Decoufle P. Further analysis of cancer mortality patterns among workers exposed to cutting oil mists. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:1025-30.
- Delzell E, Monson RR. Mortality among rubber workers III. Cause-specific mortality, 1940-1978. *J Occup Med* 1981a;23:677-84.
- Delzell E, Louik C, Lewis J, et al. Mortality and cancer morbidity among workers in the rubber tire industry. *Am J Ind Med* 1981b;2:209-16.
- Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, et al. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res Rep Health Eff Inst* 2006;132:1-63.
- Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate* 1998;34:100-12.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293-342.
- Doll R. Hazards of ionising radiation: 100 years of observations on man. *Br J Cancer* 1995;72:1339-49.
- Doolan G, Benke G, Giles G. An update on occupation and prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014a;15:501-16.
- Doolan G, Benke G, Giles G, et al. A case control study investigating the effects of levels of physical activity at work as a risk factor for prostate cancer. *Environ Health* 2014b;13:64.
- Ekström G, Hemming H, Palmborg M. Swedish pesticide risk reduction 1981-1995. Food residues, health hazard, and reported poisonings. *Rev Environ Contam Toxicol* 1996;147:119-47.
- Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, et al. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1990;1:107-15.
- European Association of Urology. Hämtat 160801 från <https://www.uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines>.
- Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996;74:661-6.
- Faustini A, Forastiere F, Di Betta L, et al. Cohort study of mortality among farmers and agricultural workers. *Med Lav* 1993;84:31-41.
- Figa-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, et al. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol* 1993;22:579-83.

- Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, et al. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999;41:279-88.
- Fleming LE, Gomez-Marin O, Zheng D, et al. National health interview survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med* 2003;43:227-33.
- Fragar L, Depczynski J, Lower T. Mortality patterns of Australian male farmers and farm managers. *Austr J Rural Health* 2011;19:179-84.
- Franceschi S, Barbone F, Bidoli E, et al. Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in north-eastern Italy. *Int J Cancer* 1993;53:740-5.
- Friedenreich CM, McGregor SE, Courneya KS, et al. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004;159:740-9.
- Friedenreich CM, Thune I. a review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 2001;12:461-75.
- Fritschi L, Glass DC, Tabrizi JS, et al. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. *Occup Environ Med* 2007;64:60-5.
- Frost G, Brown T, Harding AH. Mortality and cancer incidence among British agricultural pesticide users. *Occup Med* 2011;61:303-10.
- Gambini GF, Mantovani C, Pira A, et al. Cancer mortality among rice growers in Novara Province, Northern Italy. *Am J Ind Med* 1997;31:435-41.
- Gapstur S, Diver R, Stevens V, et al. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med* 2014;46(3S1):S26-S33.
- Gentile JM, Gentile GJ, Bultman J, et al. An evaluation of the genotoxic properties of insecticides following plant and animal activation. *Mutat Res* 1982;101:19-29.
- Gibb HJ, Lees P, Pinsky PF, et al. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000;38:115-26.
- Golabek T, Bukowczan J, Chlosta P, et al. Obesity and prostate cancer incidence and mortality: A systematic review of prospective cohort studies. *Urol Int* 2014;92:7-14.
- Greenburg DL, Rusiecki J, Koutros S, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008;19:1401-7.
- Grotta A, Bottai M, Adami HO, et al. Physical activity and body mass index as predictors of prostate cancer risk. *World J Urol* 2015;33:1495-1502.
- Gun RT, Parsons J, Crouch P, et al. Mortality and cancer incidence of Australian participants in the British nuclear tests in Australia. *Occup Environ Med* 2008;65:843-8.
- Gustavsson P, Hogstedt C, Holmberg B. Mortality and incidence of cancer Among Swedish rubber workers. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:538-44.
- Hammar N, Linnarsjö A, Alfredsson L, et al. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Spacer Environ Med* 2002;73:2-7.

- Hammer GP, Auvinen A, De Stavola B, et al. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries. *Occup Environ Med* 2014;71:313-22.
- Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2006;48:700-7.
- Hartman T, Albanes D, Rautalahti M, et al. Physical activity and prostate cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study (Finland). *Cancer Causes Control* 1998;9:11-18.
- Hessel PA, Kalmes R, Smith TJ, et al. A nested case-control study of prostate cancer and atrazine exposure. *J Occup Environ Med* 2004;46:379-85.
- Hrafnkelsdottir S, Torfadottir J, Aspelund T, et al. Physical activity from early adulthood and risk of prostate cancer: a 24-year follow-up study among Icelandic men. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:905-11.
- Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, et al. Cadmium induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health* 2007;113:202-12.
- Hughes M, Beck B, Chen Y. Arsenic exposure and toxicology: A historical perspective. *Toxicol Sci* 2011;123:305-32.
- Huvinen M, Pukkala E. Cancer incidence among Finnish ferrochromium and stainless steel production workers in 1967-2011: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3: e003819. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003819.
- Ilic M, Vlajinac H, Marinkovic J. Case-control study of risk factors for prostate cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1682-6.
- International Agency for Research on Cancer. Chromium, nickel and welding. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1990;49:49-214.
- International Agency for Research on Cancer. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991;53.
- International Agency for Research on Cancer. Ionizing radiation part 1. X-ray and gamma-radiation and neutrons. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2000;75.
- Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med.* 1999;70:548-55.
- Jakobsson K, Mikoczzy Z, Skerfving S. Deaths and tumours among workers grinding stainless steel: a follow up. *Occup Environ Med* 1997;54:825-9.
- Jones MK, Harris MA, Peters PA, et al. Prostate cancer and occupational exposure to whole-body vibration in a national-based cohort study. *Am J Ind Med* 2014;57:896-905.
- Järup L, Bellander T, Hogstedt C, et al. Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup Environ Med* 1998;55:755-9.
- Järholm B, Lavenius B. Mortality and cancer morbidity in workers exposed to cutting fluid. *Arch Environ Health* 1987;42:361-6.
- Järholm B, Silverman D. Lung cancer in heavy equipment operators and truck drivers with diesel exhaust exposure in the construction industry. *Occup Environ Med* 2003;60:516-20.

- Keller JE, Howe HL. Case-control studies of cancer in Illinois farmers using data from the Illinois State Cancer Registry and the U.S. Census of Agriculture. *Eur J Cancer* 1994;30A:469-73.
- Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, et al. Meta-analysis of prostate cancer and farming. *Am J Ind Med* 1997;31:580-6.
- Kiesselbach N, Korallus U, Lange HJ, et al. Bericht über eine prospektive epidemiologische studie mit zurückverlegtem Beginn bei Mitarbeitern des Leverkusener Werkes der Bayer AG mit acrylnitril (ACN) exposition. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergon* 1979;29:256-9.
- Knutsson A, Damber L, Järholm B. Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33 668 workers. *Occup Environ Med* 2000;57:264-7.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1061-75.
- Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, et al. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998;55:1-12.
- Koutros S, Alavanja MCR, Lubin JH, et al. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med* 2010;52:1098-1105.
- Koutros S, Beane Freeman LE, et al. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2013;177:59-74.
- Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, et al. Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med* 2007;50:383-90.
- Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, et al. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:14-26.
- Krstevic S, Baris D, Stewart P, et al. Risk for prostate cancer by occupation and industry: A 24-state death certificate study. *Am J Ind Med* 1998a;34:421-30.
- Krstevic S, Baris D, Stewart P, et al. Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Am J Ind Med* 1998b;34:413-20.
- Kubo T, Ozasa K, Mikami K, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:549-55.
- Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30-67.
- Lacey J, Deng J, Dosemeci M, et al. Prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and physical activity in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2001;30:341-9.
- Langård S, Andersen A, Ravnstad J. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: an extended observation period. *Br J Ind Med* 1990;47:14-9.
- Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:373-80.

- Le Marchand L, Kolonel LN, Yoshizawa CN. Lifetime occupational physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1991;133:103-11.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *New Engl J Med* 2000;343:78-85.
- Liu Y, Hu F, Li D, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2011;60:1029-44.
- Loomis DP, Wolf SH. Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947-1990. *Am J Ind Med* 1996;29:131-41.
- Lund Håheim L, Wisloff TF, Holme I, et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006;164:769-74.
- Lund Nilsen TI, Johnsen R, Vatten LJ. Socioeconomic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1358-63.
- Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res* 2009;109:860-8.
- Lynge E. Cancer incidence in Danish phenoxy herbicide workers, 1947-1993. *Environ Health Perspect* 1998;106 suppl 2:683-8.
- MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002;44:1048-58.
- Mastrangelo G, Grange JM, Fadda E, et al. Lung cancer risk: effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. *Am J Epidemiol* 2005;161:1037-46.
- McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. *J Occup Med* 1974;16:458-64.
- McMichael AJ, Andjelkovic DA, Tyroler HA. Cancer mortality among rubber workers: an epidemiologic study. *Ann N Y Acad Sci* 1976;271:125-37.
- Mahajan R, Blair A, Coble J, et al. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 2007;121:1799-805.
- Markt SC, Flynn-Evans EE, Valdimarsdottir UA, et al. Sleep duration and disruption and prostate cancer risk: a 23-year prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;25:302-8.
- Marsh GM, Zimmerman SD. Mortality among chemical plant workers exposed to acrylonitrile. *J Occup Environ Med* 2015;57:134-45.
- Meyer A, Chrisman J, Costa Moreira J, et al. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana region state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res* 2003;93:264-71.
- Meyer TE, Coker AL, Sanderson M, et al. A case-control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup Environ Med* 2007;64:155-60.
- Mills PK, Yang R. Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 2003;45:249-58.
- Monson RR, Fine LJ. Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:1047-53.

- Morrison H, Savitz D, Semenciw R, et al. Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol.* 1993;137:270-80.
- Mozzaccio AM, Rusiecki JA, Hoppin JA, et al. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2008;108:400-3.
- Muirhead CR, Bingham D, Haylock RGE, et al. Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 2003;60:165-72.
- Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30:216-9.
- Multigner L, Ndong JR, Giusti A, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3457-62.
- Nadalin V, Kreiger N, Parent ME, et al. Prostate cancer and occupational whole-body vibration exposure. *Ann Occup Hyg* 2012;56:968-74.
- Nelson WG, De Marzo AM, Deweese TL. Preneoplastic prostate lesions. An opportunity for prostate cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001;952:135-44.
- Norseth T, Andersen A, Giltvedt J. Cancer incidence in the rubber industry in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1983;9 suppl 2:69-71.
- O'Berg MT. Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 1980;22:245-52.
- Orsini N, Bellocco R, Bottai M, et al. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. *Br J Cancer* 2009;101:1932-9.
- Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2014;137:1147-57.
- Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, et al. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:854-63.
- Parent ME, Siemiatycki J. Occupation and cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:138-43.
- Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, et al. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012;176-9.
- Paridou A, Velonakis E, Langner I, et al. Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960-1997. *Int J Epidemiol* 2003;32:244-7.
- Park ES, Moon K, Kim HN, et al. Radiation exposure and cancer mortality among nuclear power plant workers: a meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2010;43:185-92.
- Parker AS, Cerhan JR, Putnam SD, et al. A cohort study of farming and risk of prostate cancer in Iowa. *Epidemiology.* 1999;10:452-5.
- Pierotti B, Altieri T, Talamani R, et al. Lifetime physical activity and prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2005;114:639-42.
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *Br Med J* 2002;325:567.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.* 2009;48:646-790.

- Putnam SD, Serhan JR, Parker AS, et al. Lifestyle and anthropometric risk factor for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol* 2000;10:361-9.
- Rafnsson V, Gunnarsdóttir H, Kiilunen M. Risk of lung cancer among masons in Iceland. *Occup Environ Med* 1997;54:184-8.
- Rafnsson V. Cancer incidence among farmers exposed to lindane while sheep dipping. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:185-9.
- Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, et al. Farming reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health* 2013;7:102-9.
- Rao D, Yu H, Bai Y, et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817-26.
- Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, et al. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med* 2003;45:692-702.
- Ritz B. Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *J Occup Environ Med* 1999;41:556-66.
- Roddam AN, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-83.
- Rooney C, Beral V, Maconochie N, et al. Case-control study of prostatic cancer in employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority. *BMJ* 1993;307:1391-7.
- Rothman KJ, Boice JD Jr. Epidemiological analyses with a programmable calculator. NIH Pub No 79-1649. National Institute of Health 1979;31-32.
- Rothman KJ. Cancer occurrence among workers exposed to acrylonitrile. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:313-21.
- Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, et al. Cadmium and prostate cancer: A critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest* 2005;23:256-63.
- Samanic C, Rusiecki J, Dosemeci M, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to dicamba in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006;114:1521-6.
- Samson E, Telle-Lamberton M, Caer-Lorho S, et al. Cancer mortality among two different of French nuclear workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:627-34.
- Sass-Kortsak AM, Purdham JT, Kreiger N, et al. Occupational risk factors for prostate cancer. *Am J Ind Med* 2007;50:568-76.
- Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, et al. Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118:659-65.
- Seidler A, Heiskel H, Bickeböller R, et al. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:486-94.
- Severson RK, Nomura AM, Grove JS. A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:522-9.
- Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malker HS, et al. Occupation and prostate risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2000;42:517-25.

- Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1002-11.
- Sigurdardottir LG, Markt SC, Rider JR, et al. Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men. *Eur Urol* 2015;67:191-4.
- Sigurdson AJ, Morin Doody M, Sowmya Rao R, et al. Cancer incidence in the U.S. Radiologic Technologists Health Study, 1983-1998. *Cancer* 2003;97:3080-9.
- SLU hämtad 20140605, <http://www.slu.se/sv/centrumbildningar-och-projekt/kompetenscentrum-for-kemiska-bekampningsmedel/information-om-bekampningsmedel-i-miljon1/oversiktligt-om-bekampningsmedel-och-anvandningen1/>
- Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, et al. Mortality in the British rubber industry 1946-85. *Br J Ind Med* 1989;46:1-11.
- Sorahan T, Harrington JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med* 2000;57:385-9.
- Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004;61:108-16.
- Sperati A, Rapiti E, Settini L, et al. Mortality among male licensed pesticide users and their wives. *Am J Ind Med* 1999;36:142-6.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47.
- Stewart RE, Dennis LK, Dawson DV, et al. A meta-analysis of risk estimates for prostate cancer related to tire and rubber manufacturing operations. *J Occup Environ Med*. 1999;41:1079-84.
- Subahir MN, Shah SA, Zainuddin ZM. Risk factors for prostate cancer in Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:1015-20.
- Swaen G, Bloemen L, Twisk J, et al. Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in The Netherlands. *J Occup Environ Med* 2004;46:691-8.
- Swaen GM, Bloemen UN, Twisk J, et al. Mortality of workers exposed to acrylonitrile. *J Occup Med* 1992;34:801-9.
- Symons M, Kreckman K, Sakr C, et al. Mortality among workers exposed to acrylonitrile in fiber production: an update. *J Occup Environ Med* 2008;50:550-60.
- Szeszenia-Dabrowska N, Wilczyńska U, Kaczmarek T, et al. Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Pol J Occup Med Environ Health*. 1991;4(2):149-57.
- Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Link R, et al. Mortalitätsstudie bei chemiefacharbeitern verschiedener produktionsbetriebe mit exposition auch gegenüber acrylnitril. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl Ergon* 1980;30: 259-67.
- Thelin N, Holmberg S, Netterblad P, et al. Mortality and morbidity among farmers, nonfarming rural men, and urban referents: a prospective population-based study. *Int J Occup Environ Health* 2009;15:21-8.

- Thompson DE, Mabuchi E, Ron E. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II. Solid tumors, 1958-1987. *Radiation Res* 1994;137:517-67.
- Thune I, Lund E. Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men. *Cancer Causes Control* 1994;5:549-56.
- Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ, et al. Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. II. Risks associated with specific fluid types. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:351-60.
- Tolbert PE. Oils and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:386-405.
- Torchio P, Lepore AR, Corrao G, et al. Mortality study on a cohort of Italian licensed pesticide users. *Sci Total Environ* 1994;149:183-91.
- Travis RC, Appleby PN, Martin RM, et al. A meta-analysis of individual participant data reveals an association between circulatory levels of IGF-1 and prostate cancer risk. *Cancer Res* 2016;76:2288-300.
- Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015;136:372-81.
- Van Bommel DM, Visvanathan K, Beane Freeman LE, et al. S-ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate exposure and cancer incidence among male pesticide applicators in the agricultural health study: a prospective cohort. *Environ Health Perspect* 2008;116:1541-6.
- Van der Gulden JWJ, Kolk JJ, Verweck ALM. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate* 1995;27:250-7.
- Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:634-42.
- Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:559-70.
- Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003;6:227-55.
- Wesseling C, Ahlbom A, Antich D, et al. Cancer in Panama plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996;25:1125-32.
- WHO hämtad 20140605: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs225/en/>
- Wigle DT, Semenciw RM, Wilkins K, et al. Mortality study of Canadian male farm operators: non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:575-82.
- Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:81-90.
- Wiklund F, Trolle Lageros Y, Chang E, et al. Lifetime total physical activity and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2008;23:739-46.
- Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:1147-85.

- Wingren E, Axelson O. Cancer incidence and mortality in a Swedish rubber tire manufacturing plant. *Am J Ind Med* 2007;50:901-9.
- Vlaanderen J, Taeger D, Wellman J, et al. Extended cancer mortality follow-up of a German rubber industry cohort. *J Occup Environ Med* 2013;55:966-72.
- Yong M, Blettner M, Emrich K, et al. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health* 2014;40:502-10.
- Young E, Kreiger N, Purdham J, et al. Prostate cancer and driving occupations: could whole body vibration play a role. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:551-6.
- Zeegers M, Friesema I, Goldbohm A, et al. A prospective study of occupation and prostate cancer risk. *J Occup Environ Med* 2004;46:271-9.
- Zeegers M, Dirx M, van den Brandt P. Physical activity and the risk of prostate cancer in The Netherlands Cohort Study, results after 9.3 years of follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1490-5.
- Zhong Y, Rafnsson V. Cancer incidence among Icelandic pesticide users. *Int J Epidemiol* 1996;25:1117-24.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar A, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1050-8.

Redaktörernas slutord

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen bland män. Den är dock sällsynt före 50 års ålder. Av totalt 10985 fall i Sverige 2014 så var enligt Socialstyrelsens Cancerregister endast 87 fall under 50 år. Frånsett hög ålder och ärftlighet så är orsakerna till prostatacancer till stor del okända, även om det har diskuterats att fetma/övervikt ökar risken. Prostata är en hormonellt beroende körtel på samma vis som bröstkörteln, och det har diskuterats huruvida nattarbete ökar risken för cancer i prostata då sådant arbetet har vistats öka risken för bröstcancer. Vår utgångspunkt när vi beställde denna genomgång var just att belysa sambandet med skiftarbete/nattarbete. Det var naturligt att man i samma systematiska litteraturgenomgång också analyserade betydelsen av andra arbetsmiljöfaktorer.

Översikten visar att skiftarbete ökar risken för prostatacancer. Slutsatsen baseras på sex studier av god kvalitet. Dock definieras skiftarbete på olika sätt i studierna vilket författarna diskuterar på ett förtjänstfullt sätt. De diskuterar också olika tänkbara mekanismer för ett samband. En tidigare litteraturöversikt har kommit till liknande slutsats (Rao 2015). Det är dock svårt att utifrån de studier som finns dra några säkra slutsatser om riskerna vid olika grad av skiftarbete.

Kunskapsöversikten visar också att exponering för bekämpningsmedel ökar risken för prostatacancer. Att specifika klororganiska föreningar ökar risken för prostatacancer bör däremot skall tolkas med försiktighet. De grupper som studerats har ofta exponerats för flera olika bekämpningsmedel, och det är därför metodologiskt svårt att urskilja effekterna av enskilda bekämpningsmedel.

I en tidigare översikt påvisades ett samband mellan exponering för bekämpningsmedel och Parkinson sjukdom (Gunnarsson 2014). Tillsammans visar således dessa översikter vikten av att begränsa exponeringen för bekämpningsmedel.

Resultaten i denna översikt antyder också att exponering för krom skulle kunna öka risken för prostatacancer. Totalt ingår åtta studier men från mycket olika miljöer varför det behövs ytterligare studier för att dra en säkra slutsatser om det finns en ökad risk.

Trots att det finns ganska många studier kring arbete och risk för prostatacancer så är det bara en liten andel av alla fall där man kan förklara varför cancer uppkommit. Ytterligare studier bör överväga nya angreppssätt. Det är till exempel mycket vanligt med prostatacancer i högre åldrar. Studier från andra länder tyder på att risken ha prostatacancer i åldersgruppen 71-80 år är mellan 40 och 50 procent. Kanske borde man framför allt studera cancerfall som leder till för tidig död, särskilt i yngre åldersgrupper. Till exempel diagnosticerades 2014 4851 nya fall av prostatacancer i Sverige hos män mellan 60

och 69 års ålder. I takt med att allt fler personer arbetar i högre åldrar bör man också överväga ifall yrkesmässig exponering påverkar prognosen för den som redan har prostatacancer, eller ger upphov till mer aggressiva former av sjukdomen som antyds av resultaten i en av studierna av bekämpningsmedel och prostatacancer.

Kjell Torén, Maria Albin, Bengt Järholm.

Referenser

Gunnarsson L-G, Bodin L. Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön. *Arbete och Hälsa* 2014;48(1).

Rao D, Yu H, Bai Y, et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015;8:2817-26.