

Det helsevitenskapelige fakultet
Institutt for samfunnsmedisin

“One more cup of coffee for the road”

Tore Eiliv Lund 70 år
Festskrift

ISM skriftserie nr. 184



*ISM skriftserie
blir utgitt av Institutt for samfunnsmedisin,
UiT Norges arktiske universitet.*

*Forfatterne er selv ansvarlige for sine funn og
konklusjoner. Innholdet er derfor ikke uttrykk
for ISM's syn.*

*The opinions expressed in this publication are those
of the authors and do not necessarily reflect the
official policy of the institutions supporting this research.*

ISBN: 978 - .82 - 8378 - 005 - 5
2017

Forord

Fra kolleger, samarbeidspartnere, familie og venner i anledning 70-årsjubileet.

Kjære Eiliv,

Disse tekstene er samlet inn fra venner, familie, kolleger og samarbeidspartnere i inn- og utland.

De som ble invitert ville mer enn gjerne bidra med en tekst de mente kunne fortelle noe om deg og noen av dine mange bidrag til forskning, kunnskap og det gode liv.

Vi håper du vil like å lese denne lille samlingen som kolleger på ISM har tatt initiativ til. Det er også satt sammen et program for et seminar som skal markere 70-årsdagen din. Mange har bidratt i planleggingsprosess og gjennomføring, og vi takker alle for innsatsen!

Du har sterke bånd til ulike deler av Norge hvor du har bodd og jobbet intenst og produktivt i omtrent et halvt århundre! Mesteparten av tiden har du ikke bare bidratt til kreftepidemiologi og folkehelseforskning ved å starte nye prosjekter, men du har også delt din lidenskap for å forbedre folkehelsen. Du har etablert forsknings samarbeid i mange land, og du har undervist og lært opp en hel generasjon epidemiologer. Mange av disse er nå godt etablert i sitt akademiske liv, og vil fortsette arbeidet du startet.

Takk for at du har inspirert oss alle på så mange måter i flere tiår.

Vi håper at teksten i denne boken kan gi deg gode minner.

Gratulerer med dagen!

Preface

From your friends, family, colleagues and collaborators on the occasion of your 70th anniversary.

Dear Eiliv,

These texts were collected from your friends, family, colleagues and collaborators in Norway and elsewhere, all around the globe.

They all eagerly participated when asked to contribute with a text they thought would highlight some of your contributions to science and other important aspects of life.

We hope you will enjoy reading this booklet!

We know you have strong ties to many parts of Norway. You have lived - and worked – intensely and productively for ...about half a century!

In most of these years you have not only contributed to cancer epidemiology and public health research by starting new projects, but you have also shared your passion for improving public health.

You have set up research collaborations in many countries, and you trained an entire generation of epidemiologists. Many of these are now firmly established in their academic lives, and will carry on the work you started for the next generation(s) to come.

You have inspired us all in many ways for decades.

We hope that the text in this book will bring you nice memories.

Happy birthday!

On behalf of all the contributors and the editorial team,

Elisabete Weiderpass
Kjersti Bakken
Bjarne Koster Jacobsen
Lise Lund Håheim
Tonje Braaten

Innhold

Forord	2
Preface	3
Mennesket.....	7
Storebror Tore (Eiliv).....	
(Anne-) Lise Lund Håheim	9
Hva Eiliv ikke trodde at ikke alle hadde glemt	
Georg Høyer	15
Mentoren og ekspedisjonslederen Eiliv Lund	
Torkjel Sandanger	19
Fagmannen.....	21
Overgangsalder til salgs	
Kjersti Bakken	23
Kva et du vanlegvis? Matvarefrekvensskjema i Kvinner og kreft-studien.....	
Anette Hjartåker	33
Grensesprengende forskning.....	
Jon Øyvind Odland	41
Studies of ultraviolet exposure and pigmentary characteristics in the Norwegian Women and Cancer cohort.....	
Marit B. Veierød.....	47
Smoking and Cancer – some contributions from the NOWAC and other cohort studies.	
Inger Torhild Gram.....	61
Fra Folkehelsestudiet til samfunnsfarmasi - Eiliv som fødselshjelper for samfunnsfarmasi og farmasistudiet i Tromsø	
Anne Elise Eggen	73
Eiliv sin forskningsekspedisjon gjennom Sápmi.....	
Ann Ragnhild Broderstad.....	81
Med kompetanse i sentrum – frå forskning til studieprogram	
Guri Skeie	89
Of sharks, salmon and health in Norway.....	
Paolo Vineis.....	97

Nettverksbyggeren og gründeren	103
Eiliv Lund and the pill	
Elisabete Weiderpass.....	105
From transcriptomics in epidemiology, through functional causality to breast cancer diagnosis	
Vanessa Dumeaux.....	115
Translational Cancer Research meets NOWAC – In a mirror in a riddle	
Lill-Tove Rasmussen Busund.....	119
Eiliv and Computer Science.....	
Lars Ailo Bongo, Bjørn Fjukstad, Einar Holsbø, Morten Grønnesby.....	125
Une force tranquille en marche: Ten years of a Norwegian- French Collaboration	
Jean-Christophe Thalabard.....	133

**Omne tulit punctum qui
miscuit utile dulci
(Horats)**

**Den får alle stemmene som forstår å
forene det nyttige med det behagelige**

Mennesket

Storebror Tore (Eiliv)

(Anne-) Lise Lund Håheim

English summary

Eiliv has to me been a most kind, caring, and inspiring brother. Even though he is four years older than me he included me in games and sports, inspired me in my school work and later academic endeavours. He initiated my re-training from dentistry into epidemiology for which I am very grateful as it has given me too a rich academic life. Eiliv wanted me to help him out with his PhD-project and that brought me directly into epidemiologic research.

Eiliv went to France during his studies in medicine. Being fluent in French seems to have been a gate opener to French researchers. He has been in France many times and still plans new research visits. His English is not bad either. Through the years, he has been taking part in international research, always in the field of breast cancer. For his research he has received several awards and most importantly research funding from the Norwegian Cancer Association, NIH US, and many others. Topping it all, he received in 2008 the prestigious Advanced Investigator Grant and in 2015 Proof of Concept Grant both from the European Research Council (ERC) for which he is rightly proud. He deserves mine and my family's greatest ovations and congratulations on his 70th birthday.

Vi gjorde det ikke da vi var i Bergen i 2016. Vi ringte ikke på dørklokken til leiligheten der vi bodde som små. Tore og jeg var på vandring ned barndommens stier mellom årsmøtet og festmiddagen for NOFE i Bergen. Mon tro hvem bodde der og hvordan så leiligheten ut nå, men kanskje det ikke ville være akseptabelt at vi tok kontakt med nåværende beboere bare fordi vi var nysgjerrige.

Vi fortsatte derfor ned den velkjente trappen og videre ut i gatene. Skolen var et mål for der hadde Tore tilbrakt sine tre første skoleår. Skolen var jo ikke så voldsom stor lenger slik minnene tilla oss som barn. Barneparken han pleide å gå i, fant vi også. Det vil si plassen der den hadde vært.

Både Tore og jeg er født i Bergen, mens storebror Oddvin ble født i Tromsø under krigen. Far var lege på Haukeland sykehus og etter hvert på Neevengården sykehus, nå Sandviken sykehus. Mor ble hjemmевærende da barna kom, men før krigen og de flyttet til Tromsø, jobbet hun i Oslo med hovedregnskap i et større firma for landbruksmaskiner. Far flyttet senere til Oslo og jobbet i Helsedirektoratet og på Rikshospitalet. De ønsket nok å flytte

østover. Da han fikk stillingen som distriktslege i Lier, Røyken og Hurum og med tilsyn av psykiatriske pasienter som bodde på gårder i Lier, flyttet familien til Lierbyen. Tore (10 år) begynte på Hegg skole i Lier og Oddvin (14 år) på realskole i Drammen, mens jeg (6 år) måtte vente et år på skolestart som vanlig var den gang. I tur og orden tok vi alle reallinjen på Latinskolen i Drammen.

Vi flyttet fra Bergen og med oss hadde vi Bergensk skarring. Det ble vi mobbet/ertet for. «Hu snakker så rart» fikk jeg høre. Det var på tide å lære seg østlands-r-en. Vi gikk sammen ute på veien og øvde oss. Det kom ikke helt lett! Kanskje Tore hadde tøffere tak – en dag fortalte han: «Lise, i dag vant jeg en slåsskamp. Han var et år eldre enn meg!» Tore var stolt da.

Tore og jeg lekte mye sammen både ute og inne. Monopol og sjakk var lærerikt og utfordrende både for han og for meg som lillesøster. Han hadde også mange egne prosjekter: mye tid ble brukt på oppdagelsesferder langs Lierelven som rant forbi huset vi bodde i. Der fant han rompetroll som han fikk lov til å ha i kar på rommet sitt til de begynte å hope ut av karet de bodde i. Han fikk lov til å ha undulater. Han snekret en flåte og tok en tur nedover elven på den. Dristig gjort spør du meg!

Mange vet at Tore gjerne går en tur både mellom møter og i skog og fjell. Han tok meg med på tur mange ganger da vi bodde i Lier. For meg kunne det være anstrengende, men han var tålmodig og oppmuntret meg. Den lengste turen var på over 3 mil på ski i Finnemarka. Han ville vi skulle ta en snarvei, men det betød å trække løype opp en ås. Utslitt som jeg var, smakte det godt med en brus på markakaféen Steinkjerringa senere! Var det sånn jeg lærte å bli utholdende?

Da vi bodde i Lierbyen var Tore med i speideren, gikk på danseskole og i skolemusikken og spilte trompet. Det siste kom til nytte i medisinerstudentenes orkester, Medicinsk paradeorchæster. Klassiske dansekunnskaper var gode å ha når gymnassamfunnene («Gevjon» for jenter og «Fraternitas» for gutter) holdt ball i Børsen i Drammen. På et av disse ballene på slutten av gymnaset, hilste Tore på 2 andre med navn Tore Lund, og det var da han reflekterte på at han også het Eiliv; Eiliv etter far Erling, etter farfar Edvard. Som student begynte han derfor å bruke navnet Eiliv aktivt; Eiliv Lund. Og merkelig nok så endret

han også håndskriften. Ingen andre han kjente het Eiliv – unikt! Han ville være litt unik på vei inn i det store ubeskyttede livet.

Det er kjekt med store søsken som er som leksikon for en yngre søster. Men en dag ble Tore litt lei av mine spørsmål og ba meg gå å finne svaret i leksikonet - for det gjorde han. Men sjømannskap har jeg lært av ham: Hva betyr fargen på stakene, hvor er undervannsskjærene, legge til og kaste anker – Lise!! Pass på!! Herlige sommerdager! Vi fartet rundt på Hvasser og øyene og skjærene i ytre Oslofjord. Han hjalp også far med å hugge trær og grave grøfter i hagen; nyttig erfaring har det vist seg.

Tore lærte meg leksetips som at det lønte seg å regne igjennom eksemplene i regneboken. Av far hadde vi lært å skrive leksene så vi husket dem bedre. Det var lekser først. Vi slapp lett unna andre oppgaver dersom vi kunne si at vi hadde lekser. Flid med skolearbeidet ga uttelling. I 1966 ble han belønnet med å bli preseterist til real-artium! Dørene var åpne til alle studier. Han valgte å studere teknisk fysikk ved NTH i Trondheim. Det var allikevel ikke helt det han ønsket og søkte seg over til medisin i Oslo.

Kanskje det er et fransk gen i familien eller var det tilfeldig at storebror Oddvin studerte medisin i Frankrike (og klokkelig valgte sitt andre navn Alf der nede)? Etter 1.avdeling pakket Eiliv sekken og dro til Frankrike. Levde i sus og dus (?), men fant veien hjem og fortsatte legestudiene. Senere i karrieren hans var det derfor ikke fremmed for ham å jobbe ved IARC i Lyon og etablere varige forskningsbånd til franske forskere. Det hjalp nok å kunne snakke godt fransk og å kunne diskutere epidemiologiske problemstillinger på fransk. Forskningsfri har blitt lagt til Lyon og Paris. USA var aldri aktuelt. Jeg har vært heldig som har kunnet besøke Eiliv og Unni i Paris!

Så hvordan har det seg at vi begge jobber innen epidemiologi? Jo, Eiliv trengte en prosjektmedarbeider til sitt doktorgradsprosjekt, en han kunne stole på som han sa. Vil du? Ja takk, svarte jeg fornøyd for jeg kunne veldig gjerne tenke meg å lære om forskning til forandring fra jobben som skoletannlege. Doktorgradsprosjektet var om P-piller og premenopausal brystkreft. Jeg var med og intervjuet brystkreftpasienter og kontroller Norge rundt. Resultatet ble Dr. med. med 8 artiklers avhandling. Det var mye den gang. Og inspirerende som Eiliv er – han hadde alltid noe spennende å fortelle – så ble jeg bitt av

«basillen», tok statistikk grunnfag som ham og har siden holdt meg til epidemiologi og forskning generelt på flere arenaer. Han startet min omskolering.

Men hvorfor ble det forskning på kvinner og brystkreft? Kanskje like tilfeldig som at jeg nå forsker på menn og hjerte- og karsykdom noe som etter hvert har utviklet seg til orale infeksjoner og systemisk sykdom. Eiliv hadde lagt merke til at P-piller ga kvinner problemer, og at det var begynt en internasjonal diskusjon om helseeffektene av P-piller. Han lurte på om p-piller faktisk kunne øke risikoen for brystkreft. Det ble hans doktorgradsprosjekt i en studie i samarbeid med svenske forskere.

Det er selvsagt spennende å ta en doktorgrad, men hvorfor fortsetter engasjementet og blir til et livsprosjekt? Kanskje er det kreftpasienter han har møtt som har gitt varig inntrykk? På Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø har Eiliv fått mulighetene til å videreutvikle sin forskning, og han har lagt stein på stein og inspirert og undervist mange forskere der og samarbeidet med forskere ved andre universitet. Jeg har møtt kvinner som har deltatt i Kvinner og Kreft (NOWAC), og de er begeistret og glade for å kunne bidra til å bringe frem ny kunnskap. En riktig stor takk til alle som deltar i forskningsstudier! For Eiliv og meg føles det som et privilegium å kunne teste ut våre forskningshypoteser og ved det få frem ny viten.

Mange har verdsatt Eilivs forskningsinnsats ved å tildele ham følgende utmerkelse:

- Legeforeningens hygienepreis. For en artikkel om brystkreft hos unge kvinner. For prisen kjøpte han kunst som står på kontoret hans. Det er et lite skap og inne det er det en kvinnelig torso og en båt ved siden av. Betegnende nok het det Sjømannens drøm.
- 2002 Kong Olav Vs Kreftforskningspris
- 2016 Æresmedlem Norsk forening for epidemiologi (NOFE)

Men mest viktig for fremdrift og utvikling av hans kreftprosjekt Kvinner og Kreft har forskningsfinansieringen vært:

Tildeling av forskningsmidler fra Kreftforeningen til doktorgradsprosjektet om P-piller og premenopausal brystkreft.

Grants fra NIH ved NCI ble gitt fordi man i USA ikke kan etablere en kohorte studie med tilfeldig utvalgte kvinner og beregne tilskrivbar risiko. Han fikk til og med hjelp for å forbedre søknaden slik at han ved 3. gangs søknad kom blant de 11% beste søknadene og fikk grant på 150 000 dollar! Da ble det ny tildeling fra Kreftforeningen og mange andre tildelinger.

Allikevel rangerer tildelingen av grant fra European Research Council (ERC) høyest med påfølgende Proof of Concept –tildeling:

- 2008 *Advanced Investigators Grant* fra Det europeiske forskningsråd (ERC)
- 2015 *Proof of Concept*-tildeling fra Det europeiske forskningsråd (ERC)

Han har med andre ord mottatt millioner i støtte til sitt forskningsarbeid og opprettet en stor prosjektgruppe ved Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø, som vil bli videreført. Det imponerer meg virkelig!

Som i en vevnad så kan man si at personlige egenskaper er renningen, mens innslagene gjennom livet gir et mangfoldig mønster. Eilivs livsvev kunne ingen forutsi hvordan ville se ut, men den er nok et resultat av samspillet mellom renningen og innslagene. En nysgjerrighet på å få stadig ny kunnskap, bringe frem ny forskningskunnskap og være villig til å legge inn masser av tid (og tankene kommer jo uansett – dag og natt?!) for å komme videre, har nok vært viktig. Det har gitt livet retning og mening i tillegg til mye annet selvsagt, men har vært veldig viktig. Familie, venner og kollegaer har alltid fått god tid for han har villet det. Eiliv har gitt et så stort bidrag innen kreftforskning, og han har nådd et slikt høyt internasjonalt nivå at også jeg og familien med rette ønsker å feire ham. Og han kan feire som fortjent.

GRATULERER MED 70-ÅRS DAGEN, EILIV!

Hva Eiliv ikke trodde at ikke alle hadde glemt

Georg Høyér

Det var ikke vanskelig å si ja til oppfordringer om et bidrag til Eilivs festskrift. På tross av at «Fest-skrift» er en underlig betegnelse. Å komme til veis ende i et langt yrkesliv er ikke spesielt festlig. Det er snarere en tid for refleksjon og tilbakeblikk. I dette tilbakeskuende perspektiv, var det naturlig at festskriftets redaksjonskomite ba om et bidrag fra undertegnede som er den som har kjent Eiliv lengst. Selvfølgelig med unntak av dem som har kjent ham lenger.

Den første gang jeg så ham det var ikke en sommerkveld, men en høstmorgen. Utenfor porten til Anatomisk institutt ved det Kongelige Fredriks Universitet, der svært nybakte medisinstudenter samlet seg før et første møte med det prekliniske liv. (Dette er strengt tatt ikke helt sant. Vi hadde sett hverandre før. Dagen før. Da ble de samme ny-innskrevne medisinstudenter mottatt av Universitetsdirektøren i representasjonslokalene på toppen av høyblokka på Blindern, der det ble servert sherry og snitter, og der vi kunne titte ned på vanlige studenter som sto i en endeløs kø for å registrere seg, mens Universitetsdirektøren forsikret oss om hans egen glede ved å hilse samfunnets utvalgte velkommen. Vi skiver september 1967, og vi var opptatt av sherry og egen fortreffelighet).

Men tilbake til Anatomisk institutt der de utvalgte ventet på å slippe inn i det forjettede land. Stunden var preget av det som alltid skjer når en haug mennesker som har et slags formelt felleskap, men aldri har sett hverandre før, møtes. Usikre, stjalne blikk. En mer eller mindre diskret screening av fremtidige studiekamerater. Øyne som ble slått ned når man ble tatt på fersken i nysgjerrig gransking av fremtidige kullkamerater. Det var der og da jeg SA Eiliv første gang. Og ingen av oss slo øynene ned. Det ble i stedet noen hei-skal-du-begynne-på-medisin-du-også? Hvor kommer du fra? og andre famlende verbale utvekslinger. Det første spørsmålet var neppe noen bekreftelse med at vi hadde med samfunnets utvalgte å gjøre, i og med at grunnen til at vi sto der vi sto var at vi alle skulle ta fatt på medisinstudiet. At Lier var svaret på det andre spørsmålet var heller ikke bra. For en som er oppvokst på Oslo Vest var det eneste man forbandt med Lier var at området var dominert av tungpsykiatriske pasienter som plukket jordbær. Like fullt ble det en start på langt vennskap

og et langt akademisk liv for begge. Jeg husker ellers lite av hva vi snakket om. Det eneste er at Eiliv betrodde meg at han spilte trompet.

Senere holdt vi trofast sammen i hele studietiden. Fra start til mål. Målgangen var litt senere enn målrettede og disiplinerte medstudenter da vi begge tok en kunstpause i studieløpet; Eiliv for å tilfredsstille sin allerede da velutviklede frankofile legning. Dette skjedde gjennom et lite planlagt og vagabonderende opphold i Frankrike. Han returnerte lykkelig iført en lang, mørk og fransk vinterfrakk og en ryggsekk full av illeluktende oster. Og slik fortsatte vårt samliv med billige viner, denaturert sprit, Bod Dylan, Janes Joplin, Frank Zappa og fortsatt sinte oster i en liten hybel i Ole Vigs gate.

Ingen av oss var plagsomt mye å se på lesesalen. Etter hvert som det nærmest seg studieslutt ble vi nok begge (og flere til) preget av kunnskapsgapet, det vil si at det langsomt gikk opp for oss at prisen for et rikt liv i studietiden var at vi kanskje ikke behersket ulike medisinske fagområder til fullkommenhet. Dette forholdet var nok den viktigste årsak til at Eiliv og noen andre utvalgte etablerte kollokviegruppa «Kosemusa». Noen med interesse for vitenskapshistorie burde ta fatt i de frigjørende kreftene som bidro til at Kosemusa etter kort tid gjorde de seks medlemmene til kulletts spydspisser hva gjaldt kunnskap og kompetanse. Kosemusa var preget av en optimal blanding av begavelse, hedonisme, overlevelsesinstinkt, god kjemi og billig alkohol, parret med et forsett om en snarvei solid kunnskap og oppsiktsvekkende eksamensresultater. Kosemusas seminarer på Eilivs fjellgård i Saksumdalen hører utvilsomt med til uforglemmelige minner. Likevel vil det vil nok selv i et festskrift være en overdrivelse å hevde at Eiliv sto fram som Kosemusas intellektuelle spydspiss, en tittel mye tyder på han i dag kan påberope seg. Han levde fortsatt et behagelig og vennlig liv med hovedfokus rettet mot kunst, krushunder og Kuriosa. Uansett, både han og de andre medlemmene i Kosemusa besto embetseksamen med glans, og bega seg ut i den ytre verden. Våre veier skiltes.

Mens undertegnede hadde vett nok til å straks å søke seg langt nord i landet etter eksamen, rotet Eiliv bort verdifulle år i Bergen og hovedstaden. Men omsider tok han til vettet og kom nordover. Og jeg påtar meg den fulle æren for flytteprosjektet fra Oslo-gryta til ISM. En jakttur på Kvaløya en vakker høstdag der sola skinte og det regnet orrfugl fra himmelen ble et vendepunkt. Det var her Tore Eiliv Lund hørte til.

Resten av historien kjenner de fleste. I alle fall de som har tilstrekkelig stamina til å lese festskrift. Eilivs virke på ISM er en endeløs historie om suksess, fremgang og berømmelse i inn- og utland. Hans vitenskapelige bragder og bidrag er antakelig behørig gjort rede for i resten av festskriftet, og et hvert honnørord som dukker opp i beskrivelsene er vel fortjent. Men som nevnt er dette noe som alle vet. Det som kanskje ikke alle vet om Eiliv er at han nesten strøk med på en skitur fra Trondhjem til Oslo, at han har (eller hadde) et oppsiktsvekkende talent for løping, at han etter å ha bli kastet ut fra et hotell i Hallingdal på heroisk måte lykkes med å kjempe seg inn igjen, ved at han forkledd som hest krøp baklengs inn gjennom et vindu i annen etasje via en vaklevoren stige, samt at han har bitt en forhenværende universitetsdirektør ved UiT i leggen. Nå vet dere det.

Mye har skjedd siden første studiedag i Oslo, fra dagen vi møttes til de siste årene da vi har hatt kontor vegg i vegg. Sirkelen er sluttet slik Eiliv og undertegnede også har. For en observatør som har kunnet følge ham i hele denne perioden er det påfallende at suksess og en lysende karriere ikke har endret Eilivs grunnleggende gode egenskaper. Vi snakker om en stillfarende beskjedenhet og en usnobbet væremåte, en grensende til det flegmatiske ro og sindighet paret med en uslukkanlig nysgjerrighet omkring de fleste av livets tildragelser. Han har meg bekjent få eller ingen uvenner. Det går ikke an å ikke like Eiliv.

Mentoren og ekspedisjonslederen Eiliv Lund

Torkjel Sandanger

Alle som kjenner Eiliv, kjenner også til hans fascinasjon for det Arktiske og ikke minst de som forsket i polare strøk. Historien om hvordan Nansen og Johansen overvintret på Novaja Semlja, og til og med hadde lagt på seg når oppholdet var over blir ofte referert til av Eiliv. Nansen havnet på Novaja Semlja fordi han lot Fram fryse inn i isen for så å la seg drive over polhavet. Dette var uten tvil en ekspedisjon hvor veien var målet, selv om jo han og hele mannskapet håpet at de ville streife over Nordpolen. Men dette var det ingen som visste og ingen kunne vite hvor lang tid ekspedisjonen ville ta. De visste vel egentlig ikke heller om Fram ville holde seg flytende eller skrus ned av isen, men dro gjorde de uansett.

Dette er på mange måter også en beskrivelse av Eiliv som forsker og mentor; han har planlagt og gjennomført en rekke ekspedisjoner uten å vite sikkert hvor det endelig målet ville være eller hvordan man best skulle komme dit. På en ekspedisjon hvor veien er målet er spørsmålene som blir stilt underveis av avgjørende betydning. Stiller du ikke de rette spørsmålene både før og under ekspedisjonen vil du aldri få svar på de viktige spørsmålene og veien mister sin betydning. Mentoren Eiliv er uten tvil en mann som alltid har stilt de riktige spørsmålene, både til sine studenter og i sin egen forskning, før og underveis i ekspedisjonen. Eilivs forskerkarriere beviser dette gjennom Kvinner og Kreft-studien og NOWAC postgenom kohorten hvor han som en av de første i verden samlet inn blodprøver som muliggjør analyser av genuttrykket i en prospektiv kohorte. En kohortestudie er en lang ekspedisjon frem mot svarene og da er spørsmålene som er stilt og prøvene som er samlet inn, enda viktige for å kunne utnytte det fulle potensialet i kohorten.

Å utnytte det fulle potensialet i en doktorgradsstudent og et doktorgradsprosjekt er også avhengig av at man blir stilt de rette spørsmålene. De rette spørsmålene som har definert prosjektet og de rette spørsmålene underveis er avgjørende for at prosjektet skal bli bra og for at kandidaten skal lykkes. Eilivs evne til å se helheten i et mye større perspektiv enn oss andre, samt en utrolig evne til å se mye lengre frem enn de fleste av oss andre tenker, er en utrolig ressurs for de som er så heldige å få jobbe med han. Hans enorme metodekunnskap

og oversikt gjør at han da stiller de rette spørsmålene. Spørsmålene er ofte store og krever mye av de som blir stilt spørsmålene, men for en PhD-student er det nettopp det man behøver. Eiliv pirker ikke i detaljer, men sørger for at kandidatene skal oppnå en forståelse, egne meninger og et eierskap i prosjektene. Kandidatene gis stor frihet i prosjektene. Den store friheten kan jo selvfølgelig for noen være en utfordring, men overlevde du den kom du ut sterkere ved ekspedisjonens slutt.

Eiliv har alltid vært svært raus med sine ideer og tanker, spesielt ovenfor sine PhD- og postdoc-kandidater, slik at de har kunne bygge videre på Eilivs og egne ideer. Dette har vært med på å gi hans kandidater en mye bredere plattform å stå på ved starten på egen forskerkarriere. Eiliv har også gjennom sin veilederrolle lagt til rette for en stor grad av selvstendighet blant de han veileder, noe som er en viktig forutsetning for en videre akademisk karriere. Se bare på de sist ansatte i vitenskapelige stillinger ved ISM; det er liten tvil om at Eiliv har bidratt til å utdanne fremtidens forskere.

Eiliv har som mentor og veileder inspirert og motivert oss til å ville forske mer, og legge ut på nye ekspedisjoner. Vi lover at vi skal jobbe hardt for å ta Kvinner og Kreft-skuta videre ut på ukjent hav, og vi skal prøve å stille de rette spørsmålene både før vi forlater havnen og underveis. Vi håper også at du i lang tid vil fortsett å stille oss de gode spørsmålene og dele av dine enorme kunnskap.

Takk skal du ha, Eiliv, for at vi har fått være med på dine ekspedisjoner.

Aurea mediocritas

(Aristoteles)

Den gylne middelvei

Fagmannen

Overgangsalder til salgs

Kjersti Bakken

English summary

Perimenopause for sale!

During the 1990s, use of hormone replacement therapy (HRT) increased fourfold in Norway. Similar trends were seen in many western countries. Hot flashes (flushes) and sore mucous membranes are clinical manifestations of perimenopause, and female hormones have proved highly effective in alleviating these symptoms. Women however, experience menopausal complaints to a varying degree, and the considerable increase in use of HRT in the 90s probably had other underlying causes than those strictly medical.

The Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) initiated by Eiliv Lund was used to prove the association between the use of HRT and breast cancer, to investigate prevalence of use and user patterns as well as female attitudes towards use. They found current users to have doubled their risk of breast cancer, and the risk increased with increasing duration of use. Around the millennium, when more than one third of women 45-64 years were current users, the increased risk constituted 300 incident breast cancers per year. From a peak in 2002, prevalence of use has now dropped to 1990 levels, and the number of new users is low. Eiliv Lund and his group have performed a groundbreaking research project on female hormones and cancer in Norway.

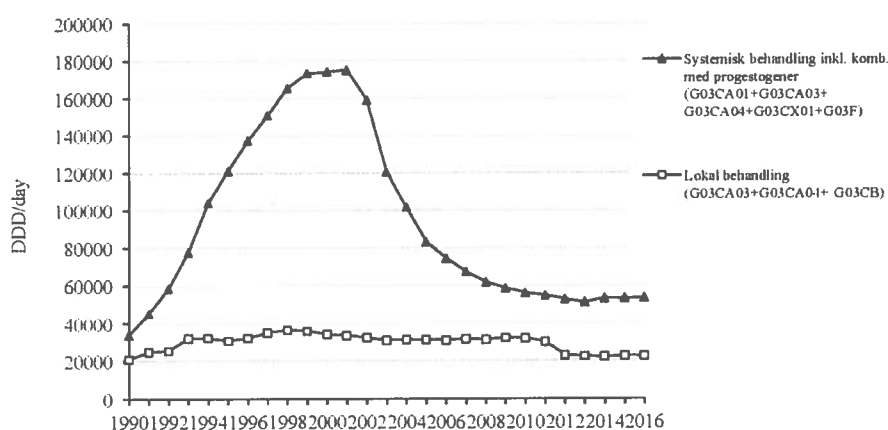
Kvinner overgangsalder er høyst reell, men også myteomspunnet. Leter man i litteraturen vil man kunne finne et tresifret tall med plager som har blitt tilskrevet overgangen fra fertil til infertil kvinne. Det som er sikkert, er at kvinners opplevelse av overgangsalderen kan være ganske forskjellig. For noen kvinner er overgangen helt uproblematisk, noen plages kraftig, mens de fleste har lette til moderate plager som kommer og går. Helt siden begynnelsen av forrige århundre har østrogen vært kjent som et effektivt middel mot kardinalplagene som er hetetokter og tørre slimhinner.

På 1990-tallet ble bruk av hormoner i overgangsalderen mer enn firedoblet i Norge. Tilsvarende trender fant man i mange andre vestlig land. Mye av forklaringen på denne kraftige økningen synes imidlertid å ha andre årsaker enn de strengt medisinske. USA var trolig, som så ofte før, en trendsetter også her. Etter hyllevelteren *Feminine Forever* skrevet

av den amerikanske gynekologen Robert Wilson i 1967, ble østrogentabletten Premarin det mest solgte legemiddel i USA. Ti år senere fulgte den norske patologen Eivind Myhre opp med boka *Alltid kvinne*. Den bidro sterkt til at østrogen også her hjemme etter hvert ble ansett som et nødvendig legemiddel til kvinner i overgangsalderen. Selv hadde Roberts Wilson sammenliknet østrogenbehandling med insulinbehandling av sukkersyke. Med andre ord likestilt med en mangelsykdom. I engelsk språkdrakt kalte man da også behandlingen *Hormone Replacement Therapy*, forkortet HRT. Den internasjonale legemiddelindustrien på sin side gjorde sitt gjennom markedsføring til å gi behandlingen et skinn av nødvendighet. At mye av markedsføringen spilte på kvinners frykt for tap av kvinnelighet og opplevelse av å være attråverdig, gjorde nok ikke slik behandling mindre populær.

Salget i USA gikk dermed strykende. Et lite minus ved vidundermedisinen var at stadig flere studier etter hvert viste at kvinner fikk økt risiko for endometriekreft under østrogenbehandling. Dette problemet løste man imidlertid relativt kjapt ved at syntetisk progesteron ble tilsatt østrogenpreparatene. Det minsket eller normaliserte dermed risiko. Kombinasjonspreparatene førte til en ny økning i salget. Samtidig kom den første rapporten om en mulig forhøyet risiko for brystkreft ved østrogenbehandling (1) og spekulasjoner rundt en kopling til koronar hjertesykdom og galleblæresykdom (2). Disse ble raskt dysset ned. Bortsett fra et pakningsinnlegg med en advarsel om til de nevnte bivirkninger og en midlertidig nedgang i salget, fikk dette begrenset betydning for fremtidig salg og bruk. Legemiddelindustrien klarte behendig å skifte fokus fra de negative til mulige nye positive sider ved hormonbruk. Snart var hormonbehandling enda mer påkrevd fordi det også hemmet bentap ved aldring og trolig kunne forebygge osteoporose. Sent på 80-tallet økte igjen fokus på hormonbehandlingens mange fortrinn ved at østrogen også syntes å ha en gunstig effekt på lipidmønsteret som har betydning for utvikling av kardiovaskulær sykdom. Hormonbehandling var dermed ikke bare nødvendig for å dempe plager i overgangsalderen og bevare kvinneligheten, det var også viktig for å forebygge osteoporose og hjertesykdom. Et skikkelig kinderegge med andre ord. Salgssuksessen var et faktum også her i Norge.

Salg av østrogenholdige preparater (G03C og G03F) 1990-2016
Sales of products with estrogen (G03C and G03F) 1990-2016



Eiliv Lund hadde lenge interessert seg for hormoners mulige effekt på kvinners risiko for brystkreft og andre kreftformer. Publikasjonen fra det svensk-norske forskningsprosjektet om p-pillebruk i Norge og Sverige på midten av 80-tallet hadde skapt mye diskusjon og fått kritikk for valget av et kasus-kontroll design. Han bestemte seg derfor for å gå videre med denne forskningen, men nå i et prospektivt, populasjonsbasert design. Forskningsfokus ble utvidet og omfattet ikke lenger bare p-piller, men også hormoner i overgangsalderen og en rekke andre livsstilsfaktorer som kunne tenkes å ha betydning for utvikling av kreft. Dette ble starten på den etter hvert ganske så kjente studiekohorten Kvinner og kreft (3).

Riktignok het studien opprinnelig Kvinner, livsstil og helse, men etter kort tid skiftet den navn til Kvinner og kreft, - en overskrift som lokket både flere respondenter og flere interessenter. Fra studien startet til dags dato har mer enn 170 000 kvinner fra hele landet bidratt med svar på ett eller flere spørreskjema, og enkelte har i tillegg bidratt med blodprøve og brystbiopsi. Samlet sett for alle utsendelser av spørreskjema på 90-tallet lå svarprosenten i overkant av 60 prosent. I årene som har gått fra starten på Kvinner og kreft, har forskningsgruppen vokst fra en håndfull personer til rundt 30, og antallet publikasjoner teller nå flere hundre. Til forskjell fra mange andre innen feltet er kvinnedominansen i forskningsgruppen rundt Kvinner og kreft overveldende: Eiliv Lund er nesten eneste hane i kurven.

Min egen inngang i prosjektet hadde sammenheng med opprettelse og oppbygning av det nye farmasistudiet ved Universitetet i Tromsø. Interessen min for tematikken hadde imidlertid ligget der helt siden jeg var nybakt farmasøyt på midten av 70-tallet. Opprørt over et intervju i Aftenpostens A-magasin der professor Eivind Myhre uten forbehold anbefalte hormonbehandling til kvinner flest og fullstendig bagatelliserte og nærmest avviste en mulig kreftrisiko, skrev jeg et harmdirrende tilsvarende. Jeg avsluttet med å skrive «Det er klart at det i enkelte tilfelle er berettiget med østrogenbehandling i klimakteriet, men det å fremstille det som generelt ønskelig og nødvendig og dertil uten risikofaktorer, - det er en forvrengning.» Nesten 30 år senere kunne jeg med Eiliv Lund som hovedveileder, levere fra meg en doktorgradsavhandling med omtrent samme konklusjon. (4)

Spørsmålene i skjemaene fra Kvinner og kreft skulle avdekke hvilke typer hormonpreparater kvinnene hadde benyttet, prevalenstall for bruk, brukerkarakteristika og behandlingens varighet. I neste rekke søkte man også å kunne tallfeste risiko for brystkreft hos hormonbrukere sammenlignet med ikke-brukere. Brystkreft som i dag er den hyppigst forekommende kreftformen hos norske kvinner rammer årlig rundt 3500 personer. Gjennom Kvinner og kreft har Eiliv Lund og forskningsgruppen bidratt til å kartlegge og dokumentere sammenhengen mellom hormonbruk og brystkreft, så vel som flere andre kreftformer. Sammen med store internasjonale studier rundt årtusenskiftet har dette ført til en betydelig nedgang i bruk av hormonbehandling i overgangsalderen her i landet.

På 90-tallet, da bruk av hormonbehandling i Norge var på sitt høyestnivå, viste enkeltstudier fra Kvinner og kreft at over halvparten av deltakende kvinner mellom 35 og 55 år var positive til hormonbehandling og mente at alle kvinner i aktuell alder burde tilbys østrogen. I overkant av en tredel av kvinnene anså behandlingen som et nødvendig onde som burde begrenses til de mest plagede, mens resten var negative i sin holdning og mente at man skulle ikke klusse med naturen (5).

Nær halvparten av kvinnene i en studie hadde brukt eller brukte hormonbehandling, nesten alle i form av et kombinasjonspreparat med østradiol og noretisteronacetat. Behandlingslengden hos de daværende brukerne lå på rundt fem år. Hormonbehandling var mest utbredt på øst- og sørvestlandet, og brukerne var gjennomgående slankere, oftere tidligere p-pillebrukere og røykere og hadde høyere husholdsinntekt enn ikke-brukerne (6). Man fant også at for de fleste av kvinnene hadde hormonbehandling primært til hensikt å

lindre plager knyttet til overgangsalderen. Men mange oppga flere grunner for å velge slik behandling, for eksempel forebygging av osteoporose og fremtidig hjertesykdom. På tross av at sjenerende bivirkninger som vektøkning, ømme bryst, uregelmessige blødninger og hodepine var utbredt blant kvinnene, valgte likevel to tredeler av dem å fortsette behandlingen (7).

En insidensstudie fra Kvinner og Kreft i 2004 slo fast at kvinner som sto på hormonbehandling hadde doblet sin risiko for brystkreft og risikoen økte med økende behandlingens lengde. Omregnet i antall nye brystkrefttilfeller som kunne tilskrives hormonbehandling blant kvinner mellom 45-64 år, representerte dette i underkant av 300 nye tilfeller årlig. Resultatene viste også at preparater som ga en kontinuerlig tilførsel av et progestin i tillegg til østrogenet, representerte den største risikoen. (8)

Et par år tidligere, i 2002 hadde den amerikanske studien Women's Health Initiative skapt furore da den, etter å ha blitt avsluttet før planlagt tid, slo fast at ulempene ved HRT-behandling var flere enn helsefordelene. Antydningene og håpet om en gunstig effekt på kardiovaskulær sykdom viste seg ikke å holde stikk. Tvert imot fant forskerne mer koronarsykdom, mer slag, mer lungeemboli i tillegg til mer aggressiv brystkreft. På den positive siden fant man noe mindre kolorektalkreft og færre hoftebrudd. Til tross for mange relevante innvendinger som at de amerikanske kvinnene var eldre, tyngre og sykere og at preparatene ikke var identiske med våre norske, fikk studien likevel betydning for vårt syn på hormonbehandling. Kort tid etter publiserte britiske forskere en stor undersøkelse, The Million Women Study (MWS). Denne studien omfattet kvinner og preparater som bedre samsvarte med norske forhold. Like fullt viste også den en økt risiko for brystkreft. De britiske insidenstillene var helt på linje med funnene fra «Kvinner og kreft» og bidro dermed til å understøtte disse.

Alt før oppstarten av «Kvinner og kreft» hadde Eiliv Lund forsket mye på p-piller og kreftrisiko. Konklusjonen var at fordelene ved bruk (forhindre uønsket graviditet samt redusert risiko for eggstokk- og endometriekreft) var større enn den noe økte risikoen for brystkreft. I forlengelsen av den nyervervede kunnskapen om hormonbehandling peri- og postmenopausalt, ble det aktuelt å se nærmere på hvilken effekt bruk av p-pille i fertil alder og påfølgende hormonbehandling postmenopausalt kunne ha på brystkreftrisiko. Sammenliknet med kvinner som ikke hadde brukt verken p-piller eller hormonbehandling

fant man at summen av de to hormonbehandlingene mer enn doblet risiko. Risikøkningen var betraktelig større enn den som var knyttet til bruk av postmenopausal hormonbehandling alene (9).

Gjennom EPIC-samarbeidet (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) som startet i 2000, sørget Eiliv Lund for mulighet til gå videre med forskningen innenfor et europeisk konsortium. Det åpnet for å forene krefter både økonomisk og forskningsmessig, øke datamengden og samordne forskningsspørsmål og analyser. Når det gjaldt hormonbehandling i overgangsalderen var samarbeidet særlig interessant fordi det ga mulighet for å sammenlikne kreftrisiko ved bruk av ulike preparatformer og innholdstoffer. Dette hadde ikke latt seg gjøre med norske data alene.

Norge skiller seg nemlig ut med et svært begrenset utvalg av hormonpreparater. Konjugerte østrogener, som for eksempel var den dominerende østrogenvarianten i USA og the Women's Health Initiativ, har aldri sluppet inn på det norske markedet. Hos oss dominerer østrogenet østradiol fullstendig. Når det gjelder kombinasjonspreparater har det i Norge i hovedsak vært ensbetydende med østradiol kombinert med progestinet noretisteron. Dette står i skarp kontrast til et land som Frankrike der utvalget av østrogener er større og der bruken av naturlig progesteron er utbredt.

I en publisasjon fra 2011 beskrives betydningen av ulike hormonbehandlingsregimer innenfor EPIC. Med data fra mer enn 130 000 middelaldrende kvinner innsamlet på midten av 90-tallet og en gjennomsnittlig oppfølgingstid i underkant av ni år, kunne forskerne for første gang undersøke brukermønstre og kreftrisiko over landegrensene i Europa. Også denne gangen fant man at hormonbehandling øker kvinners risiko for brystkreft, mer hos brukere av kombinasjonsbehandling enn hos brukere av østrogen alene. Høyest risiko fant man hos de som brukte kombinasjonsbehandling med daglig tilførsel av et progestin. Trolig betyr mengden tilført progestin mer enn typen. For ulike østrogentyper fant forskerne ingen forskjell når det gjaldt kreftrisiko (10).

Tilbake til norske forhold. På bakgrunn av den nyervervede kunnskapen reviderte helsemyndighetene i 2003 sin terapianbefaling vedrørende hormonbehandling rundt menopause. Hovedbudskapet: lavest mulig dose, årlig revurdering og grundig reevaluering

etter tre til fem år gjelder ennå. I tillegg understrekes det at behandlingen skal ha en klar indikasjon, en felles informert tilnærming og bedret livskvalitet som mål.

En oppfølging i «Kvinner og kreft» av hvordan brukermønstret blant nord-norske kvinner hadde endret seg i perioden 1996 til 2005 viste at en klar økning i bruk fram til 2002 ble fulgt av en dramatisk nedgang i 2005 til et nivå langt under startpunktet. Forebyggende behandling hos pre- og perimenopausale kvinner var nå nærmest fraværende. På den annen side viste undersøkelsen at behandlingsslengden ikke hadde gått ned, men derimot økt litt. Det antyder at tilfanget av nye brukere er lavt, mens gamle brukere tenderer mot å fortsette. Dermed åpnes det for spørsmål om graden av etterlevelse av nasjonale retningslinjer (11).

Ti år etter toppåret 2002 viser tall fra «Kvinner og kreft» at risikoestimaterne for brystkreft ved langvarig bruk av kombinasjonspreparater har forandret seg lite, men færre nye brukere og dermed lavere prevalens av bruk gjort at den tilskrivbare risiko i befolkningen har sunket (12). Derimot ser man, som i den overnevnte undersøkelsen, at allerede etablerte, eldre brukere også på landsbasis synes å fortsette behandlingen utover de anbefalte fem år. Det fremstår selvsagt som uheldig tatt i betraktning en allerede forhøyet risiko for brystkreft hos eldre kvinner.

Sett under ett har det likevel skjedd en positiv utvikling på feltet. Salg og bruk av hormoner i overgangsalderen er tilbake på samme nivå som i 1990. Vår kunnskap om hvilken kreftrisiko bruk av disse legemidlene kan medføre har økt betraktelig og gjør det enklere for både kvinner og leger å ta gode valg. Eiliv Lund initierte og har ledet et banebrytende forskningsprosjekt som mangler sidestykke i Norge.

Frykt ikke
overgangsalderen,
det er eggene
som har gått ut på dato,
høna feiler det ingenting

Referanser

- 1 Hoover, R., et al. «Menopausal Estrogens and Breast Cancer». N Eng J Med 1976; 295: 401-05
- 2 Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. «Surgically Confirmed Gallbladder Disease, Venous Thromboembolism and Breast Tumors in Relation to Postmenopausal Estrogen Therapy». N Eng J Med 1974; 290(1): 1519
- 3 Waaseth M, Bakken K. «Kvinner og kreft». Nor Farm Tidsskr 2015; 4: 14-17
- 4 Bakken K. Patterns of use and medical consequences of Hormone Replacement Therapy. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. Thesis for the degree of Doctor Scientiarum, Department of Pharmacy, Faculty of medicine, University of Tromsø. 2004
- 5 Bakken K, Eriksen A-K, Lund E. Østrogenbehandling i overgangsalderen – holdninger og bruksmønster. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 18-21
- 6 Bakken K, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy in Norwegian women 1996-1997. Maturitas 2001;40/2: 131-41
- 7 Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of Hormone Replacement Therapy and influence on pattern of use among women 45-64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. Acta Obst Gynecol Scand 2004; 83: 850-6
- 8 Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone Replacement Therapy (HRT) and incidence of hormone dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. Int J Cancer 2004; 112: 130-4
- 9 Lund E, Bakken K, Dumeaux V, Andersen V, Kumle M. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives - the Norwegian Women and Cancer study. Int J Cancer 2007;121:645-8
- 10 Bakken K, Fournier A et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2010, 128: 144-56.
- 11 Waaseth M, Bakken K, Lund E. Patterns of hormone therapy use in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) 1996-2005. Maturitas 2009; 63: 220-6
- 12 Sæther S, Bakken K, Lund E. Risiko for brystkreft ved hormonbehandling i klimakteriet. Tidsskr Nor Lægeforen 2012; 132: 1330-4

Kva et du vanlegvis? Matvarefrekvenskjema i Kvinner og kreft-studien

Anette Hjartåker

English summary

Food frequency questionnaire (FFQ) is the most frequently used dietary assessment method in nutritional epidemiology. It typically aims to collect data on individual's usual diet during a given time period, such as last year. Compared to other dietary assessment methods the FFQ puts a lower burden on the respondent. Still, many people find it difficult to retrospectively recall their typical diet, both in terms of frequency and amount of consumption. In particular, it may be difficult for those with irregular eating patterns and large variation in food consumption. Also, as the questionnaire is restricted to a defined number of food items, the variety in food consumption will be underestimated, and food items of major importance for some individuals may be left out.

FFQs proneness to measurement errors has been widely debated, and provocative editorials with titles like «Is it time to abandon the food frequency questionnaire?» has been published.

A comprehensive FFQ has been developed in the Norwegian Women and Cancer study, along with a corresponding food and nutrition calculation program. The validity of the questionnaire has been examined using a biomarker (serum fatty acid phospholipid composition) and by 4 repeated 24-hour dietary recalls. The reproducibility of the questionnaire and the impact of missing data have also been studied. Overall, the quality of the NOWAC FFQ is comparable to that of similar instruments.

More than 100 000 Norwegian women have over the years completed the NOWAC FFQ, once or several times. This makes NOWAC one of the most comprehensive Norwegian cohorts for nutritional epidemiological research.

Matvarefrekvenskjema

Bruk av spørjeskjema er den vanlegaste måten å samla inn eksponeringsopplysningar på i epidemiologien. Det same gjeld for ernæringsepidemiologien. Her er matvarefrekvensskjema – såkalla *food frequency questionnaire* FFQ – den metoden som har blitt hyppigast brukt. Som namnet på metoden tilseier ønskjer ein å samla inn opplysningar om kor ofte ulike matvarer vert etne. Dei fleste matvarefrekvenskjema spør også om kor mykje (porsjonen) ein vanlegvis et av dei ulike matvarene. Kva ein et varierer for dei fleste frå dag til dag, mellom vekedagar og helgedagar, og frå sesong frå sesong. For å dekkja denne

variasjonen, vert dei som skal fylla ut skjemaet derfor bedt om å svara på kva dei *vanlegvis* et over ein viss periode, gjerne ein månad eller eit år. Dei som svarer på skjema må såleis ha evne til å ta eit overslag over kor ofte dei gjennomsnittleg et ei matvare sjølv om frekvensen kan variera mykje frå periode til periode. Dette er vanskeleg for mange, særleg for dei som har eit uregelmessig kosthald. Å estimera kor mykje ein et, er for mange endå vanskelegare, særleg når det gjeld mat som ikkje kjem i naturlege einingar som stykk og skiver. Det er til dømes mykje enklare for dei fleste å rapportera korrekt kor mange eple ein et kvar gong ein et eple, enn å rapportera korrekt kor mykje pasta ein et.

I motsetnad til 24-timars kostintervju og vegen kostregistrering er matvarefrekvensskjema ein lukka metode der ein berre får opplysningar om konsumet av eit utval matvarer. Det er derfor heilt avgjerande at skjemaet inneheld spørsmål om dei matvarene ein er (mest) interessert i. Og ein kan (dessverre) ikkje vera interessert i alt, då vil skjemaet bli for langt, og knapt nokon vil fylla det ut. Å velja ut kva matvarer ein skal ta med i skjema er derfor ein svært viktig jobb. Jo betre ein kjenner matvarekonsumet til utvalet skjemaet skal brukast i, desse større sjanse er det for at ein klarer å plukka ut og inkludera dei mest relevante matvarene.

Eit matvarefrekvensskjema kan vera ganske kort (færre enn 10 spørsmål) eller temmeleg langt (meir enn 200 spørsmål). I mange studiar er ein interessert i å få data på totalt energiinntak, enten fordi ein er interessert i energiinntaket som eksponeringsvariabel, eller fordi ein vil justera for energiinntaket i analysane. Å få gode data på totalt energiinntak er svært krevjande, og vil vanlegvis føra til at ein må ha eit omfattande matvarefrekvensskjema.

Å utvikla eit godt matvarefrekvensskjema tar som oftast lang tid, og kan krevja fleire rundar med utprøving og endringar. Samstundes endrar kosten seg over tid.

Heftige diskusjonar

Internasjonalt hadde matvarefrekvensskjema si glanstid på 1980- og 1990-talet. Mange sentrale ernæringsepidemiologiske studiar valde å samla inn kostdata ved hjelp av denne metoden. Den mest toneangjevande var den amerikanske Nurses' Health Study som i 1980 samla inn kosthaldsopplysningar for 95 000 kvinnelege sjukepleiarar (Willett et al. 1985). Seinare har forskarane gjenteke datainnsamlinga og dei har utvida med fleire kohortar. Ein

av dei sterkaste talspersonane for matvarefrekvensskjema har vore professor i medisin ved Harvard Medical School og PI for Nurses' Health Study II, Walter C. Willett.

Men ikkje alle har vore like begeistra for matvarefrekvensskjema. Ein del forskarar meinte at metoden var for upresis og introduserte for mange feil. Som student i ernæring på slutten av 1980-talet/starten av 1990-talet kunne ein få inntrykk av at det nærmast var to «skular»; den ein svært positiv til matvarefrekvensskjema og den andre tilsvarande skeptisk. Skeptikarane var særleg godt representerte i Storbritannia, med blant andre den anerkjente ernæringsprofessoren Sheila Bingham.

Også utover på 2000-talet har det vore mykje debatt kring matvarefrekvensskjema. Den amerikanske OPEN-studien (Observing Protein and Energy Nutrition) kom med nedslåande resultat når det gjaldt mengda målefeil ein kunne få ved bruk av matvarefrekvensskjema. Basert på dette meinte forskarane at tidlegare funn av samanhengar mellom kostinntak frå matvarefrekvensdata og ulike sjukdommar burde evaluerast på nytt (Kipnis et al. 2003). I 2003 fylgde Bingham og medarbeidarar opp med ein artikkel i Lancet der dei viste ein signifikant samheng mellom inntak av metta fett og risiko for brystkreft når ein brukte data om feittinntak frå vegne kostregistreringar, men ikkje når ein brukte data frå matvarefrekvensskjema (Bingham et al. 2003). Forfattarane konkluderte med at målefeil i kostdata samla inn i store kohortstudiar – der ein har brukt matvarefrekvensskjema – kan forklara mangel på ein signifikant assosiasjon mellom inntak av metta fett og risiko for brystkreft i desse studiane. Eit par år seinare blei det publisert ein redaksjonell artikkel med den (for mange) provoserande tittelen «Is It Time to Abandon the Food Frequency Questionnaire?» (Kristal et al. 2005), etterfylgt av Ja-innlegg (Kristal et al. 2006) og Nei-innlegg (Willett og Hu 2006).

Utvikling av matvarefrekvensskjema i Kvinner og kreft-studien

Matvarefrekvensskjema har vore brukt i mange viktige norske studiar, bl.a. i fleire av dei nasjonale overvåkingsstudiane av kosthaldet som Norkost 1 og 2 (men ikkje Norkost 3, - der valde ein 24-timars kostintervju), i Tromsø-undersøkinga og i Den norske mor og barn undersøkinga. Og sjølv sagt i Kvinner og kreft-studien.

I dei første spørjeskjema i Kvinner og kreft-studien som vart sende ut på starten av 1990-talet var det 22 frekvensspørsmål om matvarer og 3 om alkohol. I tillegg var det spørsmål om kva feitt ein brukte i matlaging og på brødet, og eit par spørsmål om kosthaldet som barn. Skjema hadde ikkje eigne spørsmål om porsjonar, og var for snautt til at ein kunne estimera næringsstoffsintak.

Som Guri Skeie omtalar i sitt kapittel, hadde Eiliv i 1993 publisert ein artikkel der dei fann reduserte døyingstal for brystkreft hos kvinner som var gifte med fiskarar samanlikna med kvinner i tilsvarende sosioøkonomiske gruppe (gifte med ufaglærte arbeidarar) (Lund og Bønaa 1993). Var dette med på å vekke eller styrke Eiliv si interesse for ernæringsepidemiologi?

Eiliv ville i alle fall gje kosthald ein større plass i spørjeskjema i Kvinner og kreft-studien. Som nyutdanna ernæringsfysiolog frå Universitetet i Oslo var eg så heldig å få jobben med å utvida og vidareutvikla matvarefrekvensskjema til Kvinner og kreft-studien. Det var ein jobb eg gjekk til med stor ærefrykt. Utfordringane med å få gode sjølvrapporterte kostdata var velkjende, og tanken på at me skulle laga eit skjema som skulle sendast til mange 10-tusen kvinner i ein viktig studie, gjorde at eg tok oppgåva på største alvor. Samstundes var det fantastisk å få denne sjansen og den tilliten Eiliv viste meg.

Utkast til skjema vart først pilotert ved Høgskolen i Alta og i Fusa kommune. Deretter vart det validert i Trondheim i samband med Statens helseundersøkingar si hjarte-kar screening der. Skjemaet skulle dekke det «vanlege» kosthaldet, men hadde fokus på fisk. Det var heile 22 fiske spørsmål i skjemaet. Feittsyrer mønsteret i serum fosfolipid er ein god konsentrasjonsbiomarkør for inntak av feittsyrer, og blei valt som referansemetode i valideringa. Resultata viste at skjemaet kunne rangera deltakarane ut i frå fiskeinntak og estimert inntak av langkjeda omega-3 feittsyrer like bra som andre tilsvarende skjema. Vidare viste valideringa at det var nødvendig med separate spørsmål om kva slag fisk som ble eten (feittinnhaldet), og at opplysningar om type fisk var viktigare enn opplysningar om mengda som vart eten (Hjartåker et al. 1997).

Biomarkørvalideringa var viktig, men dekke berre delar av kosten og vart utført i eit avgrensa geografisk område. Ei utvida validering var derfor ønskeleg. Etter at Kvinner og kreft-studien vart inkludert i EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition,

<http://epic.iarc.fr/>) (sjå også kapittel frå Guri Skeie), hadde me tilgang til det elektroniske 24-timars kostintervjuprogrammet EPIC-Soft. Med dette programmet kunne me gjennomføra telefonintervju med Kvinner og kreft-deltakarar over heile landet. Eit godt team i Tromsø og eit i Oslo gjennomførte datainnsamlinga, der kvar deltakar vart intervjuet fire gonger i løpet av eit år. Resultata viste blant anna at skjema var betre eigna til å rangera personar med omsyn til inntak av matvarer som vart etne ofte enn når det gjaldt inntak av matvarer som vart etne sjeldnare, at skjema fungerte betre for makro- enn for mikronæringsstoff, og at alkoholinntaket som vart rapportert i skjema var betydeleg lågare enn det som vart oppgitt i intervjuet (Hjartåker et al. 2007).

Reproduserbarheten til matvarefrekvensskjema er også blitt undersøkt, og det same har omfanget av manglande utfylling og korleis manglande data kan påverka dei estimerte inntakstala. Desse metodestudiane viste blant anna at det estimerte energiinntaket auka med 11% når ein imputerte manglande data med *k nearest neighbour imputation* (KNN) samanlikna med om ein imputerte manglande verdiar med null (som er det vanlegaste innan ernæringsepidemiologien) (Parr et al. 2008). Reproduserbarheten til skjema var på same nivå som det ein finn for tilsvarende instrument (Parr et al. 2006) (sjå også kapitlet til Marit Veierød).

I tillegg til utvikling av sjølve matvarefrekvensskjema måtte det lagast eit næringsberekningsprogram som kunne rekna ut inntak av matvarer og næringsstoff. Den første versjonen av dette programmet vart laga i samarbeide med programmarar Mikal Ustad ved ISM. Programmet vart skriva i SAS og knytt opp mot den offisielle norske matvaretabellen. Fleire programmeringskyndige og ernæringskyndige har vidareutvikla og raffinert programmet, men stammen er framleis den same som den som vart laga for meir enn 20 år sidan.

Å arbeida med matvarefrekvensskjema i Kvinner og kreft-studien - eit privilegium

Avslutningsvis vil eg nytta høve til å koma med nokre meir personlege betraktningar. Det å få vera med å utvikla matvarefrekvensskjema i Kvinner og kreft-studien og å arbeida med alle kostdata som er blitt samla inn har spelt ei stor rolle for yrkeslivet mitt. Med repeterte datainnsamlingar, metodologiske studiar og mange deltakarar er datasettet (eller datasetta,

om ein vil) svært spennande for ein ernæringsepidemiolog som meg. Ein skulle ha mykje meir tid til å arbeida med desse dataa!

At Kvinner og kreft-studien også blei inkludert i EPIC opna for utvida kompetanse, nye kontaktar og fleire interessante oppgåver.

Då eg studerte ved Ernæringslinja ved Universitetet i Oslo, var det den einaste ernæringsutdanninga på universitetsnivå i landet. Svært mykje av ernæringsforskinga føregjekk også i Oslo. I dag kan ein ta universitetsutdanning i ernæring også i Bergen og i Tromsø (sjå kapitlet til Guri Skeie), og ISM er styrka som ernæringsepidemiologisk miljø.

Kvinner og kreft-studien er ein del av lærestoffet til studentane på masterprogrammet i klinisk ernæring ved Universitetet i Oslo, og studien og matvarefrekvensskjemaet er omtalt i fleire lærebøker (Laake et al. 2007, Hjartåker et al. 2017).

Eg håper og trur at dei kostdataa som er samla inn frå over 100 000 kvinner i Kvinner og kreft-studien vil bli forvalta på ein god måte også framover, og kanskje vil det også bli samla inn endå meir informasjon om kosthald i studien.

Referansar

Bingham S, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362:212–4.

Hjartåker A, Lund E, Bjerve KS. Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:736–42.

Hjartåker A, Andersen LF, Lund E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. The Norwegian Women and Cancer Study. *Public Health Nutr* 2007;10:1094–1103.

Hjartåker A, Pedersen JI, Müller H, Anderssen SA. Grunnleggende ernæringslære, 3. utgave. Oslo: Gyldendal Akademisk 2017.

Kipnis V, Subar AF, Midthune D, Freedman LS, Ballard-Barbash R, Troiano RP, Bingham S, Schoeller DA, Schatzkin A, Carroll RJ. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol* 2003;158:14–21; discussion 22–6.

Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is It Time to Abandon the Food Frequency Questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2826–8.

Kristal AR, Potter JD. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1759–60.

Laake P, Hjartåker A, Thelle DS, Veierød MB (red.). Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2007.

Lund E, Bønna KH. Reduced breast cancer mortality among fishermen's wives in Norway. *Cancer Causes Control* 1993;4:283-7.

Parr CL, Veierød MB, Laake P, Lund E, Hjartåker A. Test-retest reproducibility of a food frequency questionnaire (FFQ) and estimated effects on disease risk in the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Nutr J* 2006;5:4

Parr CL, Hjartåker A, Scheel I, Lund E, Laake P, Veierød MB. Comparing methods for handling missing values in food frequency questionnaires and proposing k nearest neighbours imputation: effects on dietary intake in the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Public Health Nutr* 2008;11:361-370.

Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.

Willett WC, Hu FB. Not the Time to Abandon the Food Frequency Questionnaire: Point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1757-8.

Grensesprengende forskning

Jon Øyvind Odland

En godt voksen kliniker og gynekolog flyttet til Kirkenes i 1990. Vi slukte agnet rått, om flott natur, jakt og fiske, flotte turmuligheter for familie, barnehage, skole..... Alt dette var helt riktig. Problemet var at dagen etter ankomst med flyttelass og unger flyttet den eneste kollegaen fra byen og sykehuset. Det gikk over tre måneder før det kom en ny vikar og klinikerens kunne forlate sykehus og vakt på Prestøya. I en slik situasjon tar man noen valg. Man kan forlate stedet i affekt, eller være litt tålmodig og se etter muligheter. Tidspunktet medførte at man kunne betrakte på nært hold oppløsningen av det gamle Sovjetsystemet og åpning av kontakten over grensen på nært hold. Organisasjonen Stopp Dødsstyene laget store overskrifter om «dødsstyene fra Nikel». Som sjeflege inviterte jeg kolleger fra Nikel og Murmansk på besøk. De trodde de var kommet til en annen planet, bare noen kilometer borte. Etter over 70 års isolasjon var de kunnskapshungrige og kontakthungrige. Det ble basis for livslange vennskap og kollegialt samarbeid.

Vi etablerte den første miljøstudien av gravide og nyfødte i Nord-Vest Russland og Nord-Norge. Dette skjedde uavhengig av aktivitetene fra UiT mot Arkhangelsk, men vi fikk etter hvert god kontakt med dette prosjektet via Anders Forsdahl. Et større problem var - hvordan lager man en god epidemiologisk studie av miljøfaktorers påvirkning på reproduksjon og svangerskaphelse? Dette var ikke pensum for en godt voksen forsker med kun klinisk bakgrunn. Men er man uten kunnskap går det an å spørre seg for. Alle piler pekte mot Eiliv Lund. Han kom til Kirkenes på et seminar for det nyskapede Forskning i Finnmark. Det var mange unge, entusiastiske helsearbeidere i Finnmark som virkelig ønsket å skape noe i den tida. Eilivs første spørsmål til undertegnede var: Hvilket statistikkprogram bruker du? Jeg ble svar skyldig. Min vesle befatning med statistikk var Westlunds retningslinjer for utregning med blyant og papir. Det var innledningen til veiledning, samarbeid og vennskap over flere tiår.

Det kom mange artikler ut av samarbeidet og etter hvert flere doktorgrader, ikke bare for gynekologen. Men det lå fortsatt en solid mistenksomhet i Oslo-gryta mot forskning i nord. Undertegnedes opponent fra Oslo forlangte å få tilgang til det primære datasett for

kontrollregning. Det ble utlevert med en frådende kommentar: Trodde de at vi var idioter der sør? Alt var selvsagt korrekt, på grunn av Eilivs rigide kontroll. Opponenten fant imidlertid en systematisk feil i datasettet. Det var jordmødre i Kirkenes, Hammerfest, Bergen, Nikel, Monchegorsk, Aparity og Murmansk som hadde fylt ut skjemaer som ble brukt i materialet. Når man setter opp gestasjonsalder og lengde ved fødselen for barnet i et plot blir det normalt en sterk, lineær sammenheng. I Monchegorsk så dette ut som et fantastisk spredningsplot. Jeg snakket litt med jordmødrene og de tilstod at det nok var gjort noe nattarbeid etter 8.marsfeiringen. Det skal understrekes at 8. mars feires i tre dager i Russland. Så jeg må i dag bryte sammen og fortelle at fødselslengden på barna i Monchegorsk nok var litt oppdiktede i en svært munter atmosfære. Men det ble gjort kontrollberegning og dette ville plottet gjorde ingen signifikant forskjell med eller uten Monchegorsk. Til gjengjeld ble vi invitert på neste jubileumsfest, der jordmødrene hyllet sin store leder gynekolog Vojtov, med den følge at sjeflegen ble sjalu og sparket gynekologen dagen etter. Han fikk igjen jobben etter store bruduljer i løpet av uka.

Hva har så dette med Eilivs forskning? Det forteller en del om arbeidsbetingelser for epidemiologisk forskning, spesielt over landegrensene. Ofte vil departementer og media bestille svar på viktige spørsmål som passer deres agenda. Et eksempel er en interpellasjon på Stortinget av representanten Sjøli fra Akershus. Hun lurte på hva den norske staten ville gjøre med alle misdannelsene på Kola? Så vi begynte å registrere, samtidig som vi analyserte miljøgifter og fødselsutfall. Vår tilbakemelding til Norge var at misdannelsene var på samme nivå på begge sider av grensen og kadmiumnivåer i blodet til de gravide var mye lavere i Russland på grunn av bedre røykevaner. Journalister og politikere ble forbannet. Vi skulle rapportere hvor elendig det var på andre siden, ellers kunne det være det samme. Men føljetongen medførte at Eiliv fikk ledelsen av den store Sør-Varangerundersøkelsen med mandat fra helsedepartementet. Den ga et bredt bilde av helsetilstanden i grenseområdene for alle befolkningsgrupper. En solid dokumentasjon er framlagt i Tone Smith-Sivertsens doktorgradsavhandling. En lettvent og ikke helt dekkende konklusjon er vel at svovel lukter vondt og raserer skogen, nikkel gir allergi (mest på norsk side), mens helseeffektene ellers er moderate. Det lukter fortsatt vondt i Nikel, men levestandarden er betydelig bedre. Flere av våre kollegaer i Russland er fortsatt svært aktive i helsearbeid og helseforskning. Eiliv ble nok

litt lei av de noe tungrodde samarbeidsformer og trakk seg gradvis ut av dette samarbeidet. Franske viner mot russisk vodka? Vi sier ikke mer.

Samtidig med våre år i Russland dreide forskningen seg mer mot miljøgifter i bredere forstand og Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). Her var Eiliv sentral i startfasen, med oppbygging av kompatible programmer for mor-barn helse rundt hele polarsirkelen. Det kom flere store rapporter ut av arbeidet, og etter hvert en rekke doktorgrader. Men Eilivs vitenskapelige nysgjerrighet gjorde at den rene registrering av nivåer og utfall uten de gode vitenskapelige spørsmål falt litt kjedelig. Det ble igangsatt intern forskning på ISM med ansatte som forsøkspersoner. Hvordan går det med både vitaminer og miljøgiftnivåer i kroppen i forhold til inntak av mølje og måsegg? Det ble vel helst en konkurranse om hvem som fikk i seg mest skreilever, med påfølgende fysiologisk respons. Den som klarte å sitte lengst ved bordet var vinner. Men det kom mange fine artikler ut av det. Etter det dreide den vitenskapelige tilnærming seg mer mot hudprodukter og andre inngangsporter til menneskekroppen og de såkalte «emerging contaminants». Masse fin vitenskap, men undertegnede ble på en måte igjen i Russland mens Eiliv gikk videre til andre arenaer, spesielt kreftforskning og de gode måltider i Lyon. Hans interesse for lys og mental helse gav også mye interessant med relevans for mange mennesker. Og, ikke minst, hans store rolle som veileder og inspirator i store, internasjonale forskningsgrupper.

Denne vesle oversikten med tilhørende anekdoter gir noen små kikkhull inn i et fantastisk innholdsrikt forskerliv. Publikasjonslisten er også et utsnitt fra mange hundre publikasjoner. Det som har drevet Eilivs lange forskerliv er den vitenskapelige nysgjerrighet, hans interesse for matematikk og statistikk og hans mangel på interesse for enkeltpasienter. Det er epidemiologisk tilnærming og befolkningsstudier som betyr noe. Likevel har vi mange fellesinteresser i skjæringspunktet mellom epidemiologi og klinikk. Eiliv vet selv hvor mange dager han drev pasientbehandling etter sin autorisasjon. Det var neppe mange. Det tok også mange år før han fikk mannlige PhD-kandidater. Jeg brukte å si at den eneste mann han veiledet var en gynekolog. Jeg vet ikke hvordan situasjonen er nå. Jeg håper fortsatt på mange gode møter og utveksling av de gode ideer med jubilenten, gjerne de galeste hypoteser og tanker som kan komme ut av den gode samtalen. Referanselisten er en interessant reise fra førsteforfatterskap for de unge til man langsomt siger nedover til

sisteplass. Jeg kjente ikke Eiliv i hans første karrierefase der han stod øverst. I min verden er han strategen og den store tenker som gir alt for sine disipler.

Utvalgte publikasjoner fra den beskrevne vitenskapelige eventyrreise.

- AMAP, 1998. AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xii+859 pp.
- Aniansson B, Veierød MB, Rylander C, Lund E, Sandanger TM. Characterization of heavy users of skin care products among Norwegian women from 2003 to 2011. Arch Public Health. 2016 Dec 19;74:53. doi: 10.1186/s13690-016-0165-5. eCollection 2016.
- Broderstad AR, Smith-Sivertsen T, Dahl IM, Ingebretsen OC, Lund E. Low prevalence of hereditary hemochromatosis in multiethnic populations in Northern Norway. Scand J Gastroenterol. 2011 Mar;46(3):350-7. doi: 10.3109/00365521.2010.525713. Epub 2010 Oct 18.
- Broderstad AR, Smith-Sivertsen T, Dahl IM, Ingebretsen OC, Lund E. Serum levels of iron in Sør-Varanger, Northern Norway--an iron mining municipality. Int J Circumpolar Health. 2006 Dec;65(5):432-42.
- Brustad M, Sandanger TM, Nieboer E, Lund E. 10th anniversary review: when healthy food becomes polluted-implications for public health and dietary advice. J Environ Monit. 2008 Apr;10(4):422-7. doi: 10.1039/b800784p. Epub 2008 Mar 6. Review.
- Brustad M, Sandanger TM, Andersen V, Lund E. POP exposure from fish liver consumption and risk of cancer--the Norwegian Women and Cancer Study. J Environ Monit. 2007 Jul;9(7):682-6. Epub 2007 May 18.
- Brustad M, Sandanger T, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status in a rural population of northern Norway with high fish liver consumption. Public Health Nutr. 2004 Sep;7(6):783-9.
- Brustad M, Sandanger T, Wilsgaard T, Aksnes L, Lund E. Change in plasma levels of vitamin D after consumption of cod-liver and fresh cod-liver oil as part of the traditional north Norwegian fish dish "Mølje". Int J Circumpolar Health. 2003 Mar;62(1):40-53.
- Fasanelli F, Baglietto L, Ponzi E, Guida F, Campanella G, Johansson M, Grankvist K, Johansson M, Assumma MB, Naccarati A, Chadeau-Hyam M, Ala U, Faltus C, Kaaks R, Risch A, De Stavola B, Hodge A, Giles GG, Southey MC, Relton CL, Haycock PC, Lund E, Polidoro S, Sandanger TM, Severi G, Vineis P. Hypomethylation of smoking-related genes is associated with future lung cancer in four prospective cohorts. Nat Commun. 2015 Dec 15;6:10192. doi: 10.1038/ncomms10192.
- Guida F, Sandanger TM, Castagné R, Campanella G, Polidoro S, Palli D, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Severi G, Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Vermeulen RC, Lund E, Vineis P, Chadeau-Hyam M. Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. Hum Mol Genet. 2015 Apr 15;24(8):2349-59. doi: 10.1093/hmg/ddu751. Epub 2015 Jan 2.
- Hanssen L, Warner NA, Braathen T, Odland JØ, Lund E, Nieboer E, Sandanger TM. Plasma concentrations of cyclic volatile methylsiloxanes (cVMS) in pregnant and postmenopausal Norwegian women and self-reported use of personal care products (PCPs). Environ Int. 2013 Jan;51:82-7.
- Hansen V, Lund E, Smith-Sivertsen T. Self-reported mental distress under the shifting daylight in the high north. Psychol Med. 1998 Mar;28(2):447-52.

Odland JØ, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Norseth T, Lund E. Urinary nickel concentrations and selected pregnancy outcomes in delivering women and their newborns among arctic populations of Norway and Russia. J Environ Monit. 1999 Apr;1(2):153-61.

Odland JØ, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Hofoss D, Lund E. Factor analysis of essential and toxic elements in human placentas from deliveries in arctic and subarctic areas of Russia and Norway. J Environ Monit. 2001 Feb;3(2):177-84.

Odland JO, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Lund E. Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Nov;78(10):852-60.

Odland JO, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Brox J, Lund E. Concentrations of essential trace elements in maternal serum and the effect on birth weight and newborn body mass index in sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Aug;78(7):605-14. Review.

Odland JO, Tchachtchine VP, Bykov V, Fiskebeck PE, Lund E, Thomassen Y, Nieboer E. Critical evaluation of medical, statistical, and occupational data sources in the Kola Peninsula of Russia pertinent to reproductive health studies. Int Arch Occup Environ Health. 1999 May;72(3):151-60.

Odland JO, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Brox J, Lund E. Self-reported ethnic status of delivering women, newborn body mass index, blood or urine concentrations of toxic metals, and essential elements in sera of Norwegian and Russian Arctic populations. Int J Circumpolar Health. 1999 Jan;58(1):4-13.

Odland JO, Romanova N, Sand G, Thomassen Y, Brox J, Khotova E, Duriagin A, Lund E, Nieboer E. Preliminary report of trace elements in mothers and newborns living in the Kola Peninsula and Arkhangelsk region of Russia compared to Norwegian populations. Arctic Med Res. 1996;55 Suppl 1:38-46.

Rylander C, Sandanger TM, Engeset D, Lund E. Consumption of lean fish reduces the risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective population based cohort study of Norwegian women. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89845. doi: 10.1371/journal.pone.0089845. eCollection 2014.

Rylander C, Lund E, Frøyland L, Sandanger TM. Predictors of PCP, OH-PCBs, PCBs and chlorinated pesticides in a general female Norwegian population. Environ Int. 2012 Aug;43:13-20. doi: 10.1016/j.envint.2012.02.008. Epub 2012 Mar 28.

Rylander C, Dumeaux V, Olsen KS, Waaseth M, Sandanger TM, Lund E. Using blood gene signatures for assessing effects of exposure to perfluoroalkyl acids (PFAAs) in humans: the NOWAC postgenome study. Int J Mol Epidemiol Genet. 2011 Aug 30;2(3):207-16. Epub 2011 Jun 3.

Rylander C, Sandanger TM, Frøyland L, Lund E. Dietary patterns and plasma concentrations of perfluorinated compounds in 315 Norwegian women: the NOWAC Postgenome Study. Environ Sci Technol. 2010 Jul 1;44(13):5225-32. doi: 10.1021/es100224q.

Rylander C, Sandanger TM, Nøst TH, Breivik K, Lund E. Combining plasma measurements and mechanistic modeling to explore the effect of POPs on type 2 diabetes mellitus in Norwegian women. Environ Res. 2015 Oct;142:365-73. doi: 10.1016/j.envres.2015.07.002. Epub 2015 Jul 24.

Sandanger TM, Brustad M, Sandau CD, Lund E. Levels of persistent organic pollutants (POPs) in a coastal northern Norwegian population with high fish-liver intake. J Environ Monit. 2006 May;8(5):552-7. Epub 2006 Apr 19.

Sandanger TM, Brustad M, Odland JO, Doudarev AA, Miretsky GI, Chaschin V, Burkow IC, Lund E. Human plasma levels of POPs, and diet among native people from Uelen, Chukotka. *J Environ Monit.* 2003 Aug;5(4):689-96.

Sandanger TM, Brustad M, Lund E, Burkow IC. Change in levels of persistent organic pollutants in human plasma after consumption of a traditional northern Norwegian fish dish- mølje (cod, cod liver, cod liver oil and hard roe). *J Environ Monit.* 2003 Feb;5(1):160-5.

Sandanger TM, Huber S, Moe MK, Braathen T, Leknes H, Lund E. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011 Nov-Dec;21(6):595-600. doi: 10.1038/jes.2011.22. Epub 2011 May 25.

Sandanger TM, Brustad M, Odland JO, Doudarev AA, Miretsky GI, Chaschin V, Burkow IC, Lund E. Human plasma levels of POPs, and diet among native people from Uelen, Chukotka. *J Environ Monit.* 2003 Aug;5(4):689-96.

Selnes A, Odland JO, Bolle R, Holt J, Dotterud LK, Lund E. Asthma and allergy in Russian and Norwegian schoolchildren: results from two questionnaire-based studies in the Kola Peninsula, Russia, and northern Norway. *Allergy.* 2001 Apr;56(4):344-8.

Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E. Atopy in Norwegian and Russian adults: a population-based study from the common border area. *Allergy.* 2003 Apr;58(4):357-62.

Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E. Environmental nickel pollution: does it protect against nickel allergy? *J Am Acad Dermatol.* 2002 Mar;46(3):460-2.

Smith-Sivertsen T, Bykov V, Melbye H, Tchachtchine V, Selnes A, Lund E. Sulphur dioxide exposure and lung function in a Norwegian and Russian population living close to a nickel smelter. *Int J Circumpolar Health.* 2001 Aug;60(3):342-59.

Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E. Self-reported airway symptoms in a population exposed to heavy industrial pollution: what is the role of public awareness? *Epidemiology.* 2000 Nov;11(6):739-40. No abstract available.

Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. *J Am Acad Dermatol.* 1999 May;40(5 Pt 1):726-35.

Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E, Bykov V, Thomassen Y, Norseth T. Urinary nickel excretion in populations living in the proximity of two russian nickel refineries: a Norwegian-Russian population-based study. *Environ Health Perspect.* 1998 Aug;106(8):503-11.

Smith-Sivertsen T, Lund E, Thomassen Y, Norseth T. Human nickel exposure in an area polluted by nickel refining: the Sør-Varanger study. *Arch Environ Health.* 1997 Nov-Dec;52(6):464-71.

van Veldhoven K, Polidoro S, Baglietto L, Severi G, Sacerdote C, Panico S, Mattiello A, Palli D, Masala G, Krogh V, Agnoli C, Tumino R, Frasca G, Flower K, Curry E, Orr N, Tomczyk K, Jones ME, Ashworth A, Swerdlow A, Chadeau-Hyam M, Lund E, Garcia-Closas M, Sandanger TM, Flanagan JM, Vineis P. Epigenome-wide association study reveals decreased average methylation levels years before breast cancer diagnosis. *Clin Epigenetics.* 2015 Aug 4;7:67. doi: 10.1186/s13148-015-0104-2. eCollection 2015.

Studies of ultraviolet exposure and pigmentary characteristics in the Norwegian Women and Cancer cohort

Marit B. Veierød

Introduction

Today, we understand skin cancer risk factors better than 15 years ago, thanks to the scientific pioneer work of Eiliv Lund and his establishment of a unique cohort of Norwegian women.

Skin cancer is now among the common cancers in Norway and also among the cancers with the most pronounced increases in incidence rates, representing a major public health burden (CRN, 2016). Solar ultraviolet (UV) exposure is the main established environmental risk factor of skin cancer, but the associations are complex. Sun exposure is categorized as ambient, recreational, daily and total (recreational and daily), and sunburn is a marker of severe acute UVB (290–315 nm) exposure. UVB is important for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) development, while both UVB and UVA (315–400 nm) may play a role for melanoma but more knowledge is needed concerning the melanoma action spectrum. Solariums have become an important source of UVA exposure since the 1980s when UVB-rich devices were replaced by devices emitting large amounts of UVA, at levels higher than from natural sun (Nilsen et al., 2016). Both UV exposure and genetic factors determine a person's number of nevi and nevi is the most powerful melanoma risk predictor. Pigmentary characteristics such as hair and eye color and the skin's sensitivity to sunburns and ability to tan also determine skin cancer susceptibility and age at UV exposure may also be critical.

In the latter half of the 1990s we published a paper on diet and risk of cutaneous melanoma as part of a project on diet and cancer at the Department of Biostatistics, University of Oslo (UiO) (Veierød et al., 1997). Diet-melanoma associations were only found among women and residual confounding by sun exposure was an important limitation since we lacked such data. Professor Eiliv Lund, the founder and principal investigator of the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) cohort study, was contacted to discuss opportunities for collaboration, and a long and fruitful collaboration started. NOWAC is a

unique source of data for generating new and important knowledge on the etiology of skin cancer essential for better understanding of skin cancer prevention.

To underpin the importance of this rich cohort, this article starts with a short description of UV exposure and pigmentary characteristics in NOWAC, followed by descriptions of the outcomes and the statistical methods we have applied. Then the results from our nearly 20 years of collaborative projects using UV exposure data within NOWAC are summarized, and the uniqueness of the NOWAC cohort within this research area is elucidated. We round off with characteristics of our fantastic collaborator Eiliv, congratulating from our group in Oslo.

Ultraviolet (UV) exposure and pigmentary characteristics in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study

UV exposure from the sun and indoor tanning has been recorded in the baseline questionnaires of NOWAC women since study inception in 1991 and is updated every 4th to 6th year (<https://site.uit.no/nowac/>). At baseline, women record their sunburns, bathing vacations (in Norway and southern latitudes) and solarium use in childhood, adolescence and adult age periods up to the age when filling in the questionnaire. Information on sunburns, bathing vacations and solarium use after baseline is collected in the follow-up questionnaires. Questions on sunscreen use (in Norway and southern latitudes) and sun protection factor (SPF) of the sunscreen have been included in baseline and follow-up questionnaires since 1997. NOWAC questionnaires also include the host factors that are important for studying UV exposure in relation to skin cancer: eye and hair colour, skin colour, skin sensitivity to acute and chronic sun exposure, freckles and nevi (with some variation between questionnaire series and subsamples). Region of residence is an important indicator of ambient UV radiation.

Additional data have been collected to study measurement errors in the UV exposure and pigmentation variables: 1) to study reproducibility of self-reported melanoma risk factors, a random sample of 1400 NOWAC women answered the baseline questionnaire twice, 3 months apart, in 2002 (Veierød et al., 2008) and 2) to study bias occurring when recall of UV exposure is misclassified differentially for those with and without disease (recall bias), a case-control study nested within the NOWAC cohort was conducted in 2004 including 162 cases and 1242 controls (Parr et al., 2009).

Outcomes

Naturally, our main focus has been skin cancer. So far, most results were for melanoma, the most aggressive form and leading cause of death from skin cancer. SCC is diagnosed at older ages than melanoma and fewer cases have been available for analysis. Basal cell carcinoma shares many risk factors with melanoma and SCC, but is not routinely recorded in Norway (as in most countries) and therefore not an endpoint of our studies.

UV exposure and pigimentary characteristics have also been associated with non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk in the literature, initiating our study of NHL in NOWAC. Some studies have suggested a role of vitamin D in the aetiology of breast cancer. Solar UVB is an important source of vitamin D and solar vitamin D effective UV radiation in relation to breast cancer was studied in NOWAC.

Cancer cases are identified by linkage to the Cancer Registry of Norway (CRN; with updated information on emigration and death). Melanoma is among the cancers with highest percentage of morphologically verified cases in the CRN (99.5% for 2001-05; Larsen et al., 2009). The Norwegian Malignant Melanoma Registry (NMMR) was established in 2008 under the CRN. We were the first to link to the NMMR, to obtain Breslow thickness for the melanoma cases in NOWAC diagnosed since 2008. For cases diagnosed in 1991-2007 (about 50% of the cases), Breslow thickness has been obtained manually by reviewing the clinical notifications archived in the CRN.

Statistical methods

We calculated absolute agreement and tested symmetry by McNemar's (2x2 tables) or Bowker's (>2 response categories) test when assessing test-retest reproducibility of melanoma risk factors in the NOWAC questionnaire. Reliability coefficients with 95% confidence intervals (CIs) were also estimated: Cohen's kappa, weighted kappa (Cicchetti-Allison weights), intraclass correlation coefficient (one-way random model for single measure) or Spearman correlation coefficient.

Agreement and kappa were also calculated when assessing recall bias in the nested case-control study. Shifts in self-reported exposure status associated with the diagnosis of melanoma were calculated with 95% CIs (Wilson score method). To illustrate the potential effect of both differential and non-differential measurement errors, we estimated odds

ratios of melanoma on the basis of prospectively and retrospectively collected exposure data using conditional logistic regression with control for the matching variables.

Log-binomial regression analysis was used in our project on prevalence and trends of sunscreen use and sunburn, and the results were presented as prevalence ratios and 99% CIs.

Poisson and Cox regression were used to estimate incidence rate ratios and hazard ratios, respectively, with 95% CIs for melanoma risk in relation UV exposure and host factors. We used age as time scale. When appropriate, sunburns, sunbathing vacations and solarium use were modeled as time dependent by updating information from the follow-up questionnaires. Interaction effects were evaluated by using the likelihood ratio test. Multiple imputations with chained equation were used to impute missing values in our most recent papers. Population attributable fraction associated with sunscreen use was estimated.

International collaborators

The questions on UV exposure and pigmentary characteristics at baseline were identical in NOWAC and in the Swedish Women's Lifestyle and Health (WLH) cohort study, PIs Professor Emeritus Hans Olov Adami and Professor Elisabete Weiderpass (Karolinska Institutet, Stockholm). These two cohorts were analyzed together in our first papers of UV exposure and cancer risk (when the cohorts were young with limited number of cases).

Professor Emeritus Bruce K. Armstrong (Sydney School of Public Health, University of Sydney, Australia; School of Population Health, University of Western Australia, Perth, Australia) and Professor Adele C. Green (QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Australia; CRUK Manchester Institute, University of Manchester, United Kingdom), both at the frontline of international skin cancer research, have given important contributions to our melanoma papers.

Results

Table 1 summarizes the results of our projects that are published per today on UV exposure in NOWAC. Test-retest reproducibility of NOWAC questions on melanoma risk factors was good. We found indications of recall bias in the nested case-control study but the results were inconsistent for the different exposures.

Hair colour and the number of asymmetric nevi on the legs were the most important host factors associated with melanoma risk, and sensitivity to acute sun exposure with SCC risk. We have identified women with red hair and multiple nevi as a high risk group, suggesting gene-gene interactions involving MC1R in melanoma aetiology.

The number of sunburns was an important melanoma risk factor and strongest effects were associated with the number of sunburns in adolescence. Risk of melanoma associated with sunburns, bathing vacations, and solarium use increased with accumulating exposure across additional decades of life. Bathing vacations and indoor tanning summarized over age decades also increased SCC risk. Our results do not support an association between UV exposure and NHL, or an association between vitamin D status and breast cancer risk.

The prevalence of sunscreen use increased from 1997 to 2007, but this increase was not accompanied by a decrease in sunburn. Use of sunscreen with the recommended SPF was not common among Norwegian women. Nonusers of sunscreen had different sun exposure compared with sunscreen users, implying that SPF < 15 users should be used as referent and not nonusers. Use of SPF \geq 15 rather than SPF < 15 sunscreens reduced melanoma risk.

We found strong evidence on the strength, dose response and temporality of the association between indoor tanning and melanoma risk. Moreover, indoor tanning was associated with younger age at melanoma diagnosis.

It can also be mentioned that UV exposure data were included in a NOWAC melanoma project not listed in Table 1: Lukic et al (2016) adjusted for sunburns (as an indicator of intermittent UV exposure) in the analysis of coffee consumption and melanoma risk. However, UV exposure was not included among the covariates when coffee and tea consumption was studied in relation to melanoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC; including NOWAC data) since UV exposure data are not collected in the other EPIC countries (Caini et al., 2017). We participated in an Australian publication validating a melanoma risk prediction model based on self-assessed risk factors, but in the end NOWAC data were not used since information on family history of melanoma was not available (Vuong et al., 2016). Finally, in addition to being part of the assessment of UV exposure, sunscreen use is among the skin care products analyzed in NOWAC when studying skin care products as sources of endocrine disruptors (Aniansson et al., 2016).

Ongoing projects

Due to the substantial growth in SCC cases in NOWAC recent years, a new PhD project starting this autumn will focus on this type of skin cancer. Moreover, the large number of melanoma cases enables studies of risk differences related to lifetime trajectories of UV exposure and also the roles of pigmentary characteristics and patterns of UV exposure in the aetiology of melanoma subtypes, themes of two ongoing postdoc projects.

The role of DNA methylation in the mechanism of lung cancer development has been studied by a number of authors, including in NOWAC. Similar to smoking and lung cancer, UV exposure is a carcinogen believed to cause most of the melanoma cases. Methylation data are currently analyzed for 180 melanoma cases and 180 controls in NOWAC as part of our new projects. Among other things, we will study the impact of UV exposure on DNA methylation levels. These new DNA methylation data can make an important contribution to the understanding of the systems biology of CM, and to the great potential for early detection and risk stratification.

Casual mediation analysis is currently an active field of research with many challenges such as how to deal with multiple mediators, and this is the latest field of research within our collaboration. Casual mediation analysis will be applied when studying the mediating effects through DNA methylation between UV exposure and melanoma.

NOWAC – a unique cohort for studying UV exposure and skin cancer

The majority of the evidence on UV exposure and skin cancer comes from case-control studies limited by the potential for selection bias and differential bias in recall of UV exposure between case patients and control subjects. In 2003 we published the first prospective study ever on the associations between sun and solarium exposure, pigmentary characteristics and the risk of melanoma, merging the rich and unique NOWAC and WLH cohorts (Veierød et al., 2003). Cohort studies investigating prospectively the role of UV exposure and pigmentary characteristics in the aetiology of skin cancers are still rare: Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study (Cho et al., 2005), Melanoma Inquiry of Southern Sweden (Nielsen et al., 2012) and the Australian QSkin Sun and Health Study (Olsen et al., 2012; QSkin is still too young to study melanoma risk factors). The gold

standard is of course randomized controlled trials (RCTs), but it would be unethical to conduct RCTs in humans on solarium use and skin cancer. Large scale RCTs of sunscreen use and the development of melanoma are ideal, but expensive and requiring large samples with very long follow-up. For ethical reasons, one has to use a less than ideal control group, i.e., continued application of sunscreen at their usual discretionary rate. There is only one RCT worldwide testing the effect of sunscreen use on skin cancer (reduction in melanoma and SCC incidence; 11 versus 22 melanoma cases, $p=0.051$, $n=1621$, 1992-2006) (Green et al., 2011; Iannacone et al., 2014).

The evaluation of potential bias is a key topic in epidemiology and recall bias in case-control studies has been given considerable attention in the literature. NOWAC offered a rare opportunity for us to be the first (and per today possibly the only ones) using an ideal test-retest design in a large nested case-control study to examine recall bias in melanoma risk factors (Parr et al., 2009).

The uniqueness of the NOWAC cohort has been important for 1) publishing the results in internationally highly ranked journals in cancer research (J Natl Cancer Inst, J Clin Oncol), epidemiology (Am J Epidemiol) and dermatology (Br J Dermatol), followed by invited commentaries and editorials (Gefeller, 2009; Nijsten, 2016; Berwick and Doré, 2017); 2) the results being included when the research area is reviewed for public health guidelines and interventions (e.g. IARC, 2007; SHEER, 2016; WHO, 2017); and 3) to inform the Norwegian strategies and campaigns to fight skin cancer (<http://www.nrpa.no/sol-og-uv>; <https://kreftforeningen.no/forebygging/sol-solarium-og-kreft/>).

Conclusion

Our results from the large prospective NOWAC study add materially to the very limited evidence from cohort studies that intermittent sun exposure and use of solariums increase melanoma risk. Moreover, that risk continues to increase with accumulating exposure in early adulthood. We have provided strong supporting evidence on the strength, dose response and temporality of the association between indoor tanning and melanoma risk. Much of the current evidence on sun exposure/sunscreens comes from studies that have been performed in subtropical areas (Australia) with high levels of daily sun irradiance and high awareness of sun-related skin cancer risks. Corresponding insights that apply to melanoma in Norway and Northern Europe were important to complete the evidence-base.

Eiliv and our collaboration

It has been nearly 20 fantastic years working with Eiliv on UV exposure and I look forward to the continuation. It all started when my PhD supervisor Professor Petter Laake initiated the contact with Eiliv for my postdoc application in 1999. Eiliv has always been positive to all ideas for new projects. Four young researchers have been employed in our department in Oslo with the great advantage of having Eiliv as a co-supervisor and using NOWAC UV-data in relation to skin cancer (Christine L. Parr, PhD student and postdoc 2003-2013; Reza Ghiasvand, PhD student and postdoc 2013-; Corina S. Rueegg, postdoc 2015-; and Simon Lergenmuller starting his PhD now). Additionally, to study the new methylation data and the methodological challenges therein, another four postdocs have recently been recruited to our centre, Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology (Christian Page, Hadi Fanaee Tork, Valeria Vitelli and Vera Djordjilovic), under the supervision of Professor Arnoldo Frigessi, Associate Professor Jon Michael Gran, Professor Magne Thoresen, Eiliv and me. The building of the NOWAC cohort shows Eiliv's boldness and innovation. He has extensive knowledge in epidemiology and statistics, and is genuinely interested in the development of new statistical methods. Our PhDs and postdocs describe him as immensely cooperative, wise, inspiring, enthusiastic, kind, patient, sincere, considerate, compassionate, informal, relaxed, witty, funny, and an excellent storyteller (personal communication). And, a strategic thinker, original and unafraid in his research ideas and ready to include young people with little experience and give them a real chance. His emails are always very efficient (typically one sentence), but he always has time to meet and discuss our ongoing research and ideas for the future. The collaboration with him and the NOWAC team has at all times been successful and pleasant, with no more bureaucracy than needed and with all problems solved in the fastest and best way.

Dear Eiliv, happy birthday from Oslo! We have learned a lot from you. We wish you a fantastic birthday and many more years of exciting projects and friendship. You truly are amazing! Best wishes from Marit, also in the name of Arnoldo, Christian, Christine, Corina, Hadi, Jon Michael, Magne, Reza, Simon, Valeria, Vera and the Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology at large.

Table 1 Results on ultraviolet (UV) exposure and pigmentary characteristics in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study

Authors (year of publication)	Title of the paper	No. of women ¹	Start-end of follow-up (no. of cases) ²	Main results
Veierød, Weiderpass, Thom, Hansson, Lund, Armstrong, Adami (2003)	A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women	106 379 ³	1991-1999 (187)	Hair colour and the no. of large asymmetric nevi on the legs were the most important personal characteristics associated with melanoma risk. No. of sunburns was an important melanoma risk factor and strongest effects were associated with the no. of sunburns in adolescence. Similar, albeit weaker, evidence for an association between the no. of sunbathing vacations (northern and southern latitudes) and melanoma risk. Solarium use, particularly during the 20-29-year age period, adjusted for no. of sunburns and sunbathing vacations, was significantly associated with melanoma risk.
Veierød, Weiderpass, Lund, Armstrong, Adami (2004) ⁴	Re: A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women - Response	106 379 ³	1991-1999 (187)	The effect of use of solariums before 1982/83 (UVB-rich) was similar to the effect of use of solariums after 1982/83 (UVA-rich) indicating that the excess melanoma risk was not limited to the use of earlier types of devices.
Veierød, Parr, Lund, Hjartåker (2008)	Reproducibility of self-reported melanoma risk factors in a large cohort study of Norwegian women	1474	-	Melanoma risk factors in the NOWAC questionnaire have acceptable reproducibility that does not depend on age, education or skin colour. In particular, reproducibility was good for freckling when sunbathing, no. of small symmetric nevi on the arms, no. of sunbathing vacations to southern latitudes, frequency of solarium use, use of sunscreen at Easter and on sunbathing vacations to southern latitudes, and for sun protection factor (SPF) on specified occasions (today and 10 years ago). In general, reproducibility of SPF for brands of sunscreen was also good. No. of sunburns and sunbathing vacations in Norway or outside southern latitudes had only fair reproducibility.
Parr, Hjartåker, Laake, Lund, Veierød (2009)	Recall bias in melanoma risk factors and measurement error effects: a nested case-control study within the Norwegian	162 cases, 1242 controls	-	Shifts in responses were observed among both cases and controls, but a shift in cases was observed only for skin colour after chronic sun exposure, and a larger shift in cases was observed for nevi. Weighted kappa was lower for cases than for controls for most age intervals of sunburn, sunbathing vacations and solarium use. Differences in odds ratio estimates of melanoma based on prospective and retrospective

	Women and Cancer Study			
Veierød, Smedby, Lund, Adami, Weiderpass (2010)	Pigmentary characteristics, ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women	104 953 ¹	1991-2007 ² (158)	measurements indicate measurement error that is difficult to characterize. Indications of recall bias were found in this sample of Norwegian women, but the results were inconsistent for the different exposures. Whereas several pigmentary characteristics were associated with non-Hodgkin lymphoma (NHL) risk, the results did not support an association between UV exposure and NHL.
Veierød, Adami, Lund, Armstrong, Weiderpass (2010)	Sun and solarium exposure and melanoma risk: the effects of age, pigmentary characteristics and nevi	106 366 ¹	1991-2005 (412)	Risk of melanoma associated with sunbaths, bathing vacations, and solarium use increased with accumulating exposure across additional decades of life (up to early adulthood). Super-multiplicative joint effects of nevi and hair colour identified women with red hair and multiple nevi as a high risk group and suggested important gene-gene interactions involving MC1R in melanoma aetiology.
Edvardsson, Veierød, Brustad, Braaten, Engelsen, Lund (2011)	Vitamin D-deficient solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk	41 811	1997-2007 (948)	No significant associations between vitamin D effective UV radiation, or vitamin D intake, or sun-seeking holidays, or use of solarium, or frequency of sunbath, and breast cancer risk. The results did not support an association between vitamin D status and breast cancer risk.
Veierød, Couto, Lund, Adami, Weiderpass (2014)	Host factors, sun exposure, indoor tanning, and risk of squamous cell carcinoma of the skin	106 548 ¹	1991-2009 (141)	Sensitivity to acute sun exposure was the most important host risk factor for squamous cell carcinoma (SCC) followed by hair colour. A positive association with SCC risk was found for bathing vacations summarized over ages 10-49 years. Use of an indoor tanning device in the age decade 40-49 years and summarized use over ages 10-49 years significantly also increased SCC risk.
Ghislavand, Lund, Edvardsson, Veierød, Weiderpass, Veierød (2015)	Prevalence and trends of sunscreen use and sunburn among Norwegian women	148 869	-	Sunscreen use was associated with age, education, skin colour, skin sensitivity to the sun and the number of nevi. The prevalence of sunscreen use increased from 1997 to 2007. However, using sunscreen with sun protection factor ≥ 15 was not associated with lower prevalence of two or more sunburns per year in the recent decade. Moreover, the frequency of sunburns in the recent decade increased slightly from 1997 to 2007.

Ghaisvand, Weidertpass, Green, Lund, Vetterod (2016)	Sunscreen use and subsequent melanoma risk: a population-based cohort study	143 844	1997-2012 (722)	Sunscreen users reported significantly more sunburns and sunbathing vacations and were more likely to use indoor tanning devices. Melanoma risk was reduced by approximately 30% among women who used sun protection factor (SPF) ≥ 15 compared with SPF < 15 sunscreen. Melanoma incidence among adult women age 40 to 75 years in Norway could potentially decrease by 18% (population attributable fraction) if all were to use SPF ≥ 15 sunscreen.
Ghaisvand, Rueegg, Weidertpass, Green, Lund, Vetterod (2017)	Indoor tanning and melanoma risk: Long-term evidence from a prospective population-based cohort study	141 045	1999-2012 (861)	A significant dose-response association was found between cumulative number of indoor tanning sessions and melanoma risk. Current use, younger age at initiation of indoor tanning and longer duration of use were significantly associated with a higher risk of melanoma. Indoor tanning was associated with younger age at melanoma diagnosis.

¹Total study sample² Prospective studies³ NOWAC and the Swedish Women's Lifestyle and Health (WLH) cohort together, baseline questionnaires⁴ New results published in a response publication⁵ 2006 for the WLH cohort

References

- Aniansson B, Veierød MB, Rylander C, Lund E, Sandanger TM. Characterization of frequent users of skin care products among Norwegian women from 2003 to 2011. *Arch Public Health* 2016;74:53.
- Berwick M, Doré JF. Invited commentary: indoor tanning—a melanoma accelerator? *Am J Epidemiol*. 2017;185:157–9.
- Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, Hemmingsson O, Bech BH, Overvad K, Tjønneland A, Petersen KEN, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Cervenka I, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Floegel A, Trichopoulou A, Valanou E, Kritikou M, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters P, Veierød MB, Ghiasvand R, Lukic M, Quirós JR, Chirlaque MD, Ardanaz E, Fernández ES, Larrañaga N, Ros RZ, Nilsson LM, Ljuslinder I, Jirstrom K, Sonestedt E, Key T, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Huybrechts I, Murphy N, Tsilidis K, Weiderpass E, Palli D. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2017;140:2246-55.
- Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol* 2005;23:2669-75.
- CRN (Cancer Registry of Norway). *Cancer in Norway 2015*. CRN, 2016. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2015/> (accessed 18 August 2017).
- Edwardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E. Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2011;128:1425-33.
- Gefeller O. Invited commentary: Recall bias in melanoma—much ado about almost nothing? *Am J Epidemiol* 2009;169:267–70.
- Ghiasvand R, Lund E, Edwardsen K, Weiderpass E, Veierød MB. Prevalence and trends of sunscreen use and sunburn among Norwegian women. *Br J Dermatol* 2015;172:475-83.
- Ghiasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Indoor tanning and melanoma risk: Long-term evidence from a prospective population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2017;185:147-56.
- Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34:3976-83.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29:257-63.
- Iannacone MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014;30:55-61.
- IARC (International Agency for Research on Cancer, Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer). The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007;120:1116-22.
- Larsen IK, Smastuen M, Johannesen TB et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009;45:1218-31.
- Lukic M, Jareid M, Weiderpass E, Braaten T. Coffee consumption and the risk of malignant melanoma in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *BMC Cancer* 2016;16:562.
- Nielsen K, Måsbäck A, Olsson H, Ingvar C. A prospective, population-based study of 40,000 women regarding host factors, UV exposure and sunbed use in relation to risk and anatomic site of cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2012;131:706-15.

- Nijsten T. Sunscreen use and the prevention of melanoma: Common sense rules. *J Clin Oncol* 2016;34:3956-8.
- Nilsen LTN, Hannevik M, Veierød MB. UV exposure from indoor tanning devices: A systematic review. *Brit J Dermatol* 2016;174:730-40.
- Olsen CM, Green AC, Neale RN, Webb PM, Cicero RA, Jackman LM et al. Cohort profile: The QSkin Sun and Health Study. *Int J Epidemiol* 2012;41:929-929i.
- Parr CL, Hjartåker A, Laake P, Lund E, Veierød MB. Recall bias in melanoma risk factors and measurement error effects: a nested case-control study within the Norwegian Women and Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:257-66.
- SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks). *Opinion on Biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes*. European Commission, 2016. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scen_ihr_consultation_30_en (accessed 18 August 2017).
- Veierød MB, Adami HO, Lund E, Armstrong BK, Weiderpass E. Sun and solarium exposure and melanoma risk: the effects of age, pigmentary characteristics and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:111-20.
- Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host factors, sun exposure, indoor tanning, and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 2014;135:413-22.
- Veierød MB, Parr CL, Lund E, Hjartåker A. Reproducibility of self-reported melanoma risk factors in a large cohort study of Norwegian women. *Melanoma Res* 2008;18:1-9.
- Veierød MB, Smedby KE, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Pigmentary characteristics, ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1569-76
- Veierød MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: A prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer* 1997;71:600-4.
- Veierød MB, Weiderpass E, Lund E, Armstrong B, Adami HO. Re: A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women - Response. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:337-8.
- Veierød MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, Adami HO. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1530-8.
- Vuong K, Armstrong BK, Weiderpass E, Lund E, Adami HO, Veierød MB, Barrett JH, Davies JR, Bishop TD, Whiteman DC, Olsen CM, Hopper JL, Mann GJ, Cust AE, McGeechan K. Australian Melanoma Family Study Investigators. Development and external validation of a melanoma risk prediction model based on self-assessed risk factors. *JAMA Dermatology* 2016;152:889-96.
- WHO (World Health Organization). *Artificial tanning devices. Public health interventions to manage sunbeds*. WHO, 2017. <http://www.who.int/uv/publications/artificial-tanning-devices/en/> (accessed 18 Aug 2017)

Smoking and Cancer – some contributions from the NOWAC and other cohort studies.

Inger Torhild Gram

Prolog

As Eiliv's first PhD student, 25 years ago, I would like to express my gratitude to Eiliv for being the most important person in my life as a researcher. Eiliv was the first Cancer Epidemiologist, hired at the Institute for Community Medicine. At that time, I had already moved, from the Far North to the Deep South, with my family and all the data that would be the basis for my dissertation. I had received a grant from the Norwegian Cancer Society to work with Professor Philip Cole, a renowned Cancer Epidemiologist at the University of Alabama at Birmingham, USA. I returned after 2.5 years with six published papers and a dissertation that was ready for submission. During these years, Eiliv would occasionally call me on a regular phone, and ask how I was doing. A long distance call was a big deal in those days and it was very encouraging for me. In one way, we started to work together after my dissertation in 1992. For many years, we were the only two Cancer Epidemiologist in a permanent position at the Institute. Eiliv has willingly, wisely and humorously given me lots of good advice, which I did not always follow, but for which I will be forever grateful.

Introduction

Tobacco use, particularly cigarette smoking should still be the main cancer control priority. There has been a lot of progress in cancer prevention and control during the more than 30 years, that professor Eiliv Lund has been a cancer epidemiologist. Eiliv, who conceived the idea and established the NOWAC study, has played an important role in these research efforts and advancements. Eiliv has published more than 40 papers where the main issue was the effect of smoking on health. In this chapter, I will describe some results on the devastating effects of smoking on cancer incidence and mortality. On the good note, these adverse effects will disappear when everybody follows Eiliv's choice of being a non-smoker.

Frequent cancers among women globally and in Norway

Globally, as pointed out in the World Cancer Report from 2014, cancer is a major cause of morbidity and mortality with approximately 14 million new cases and 8 million cancer related deaths in 2012, affecting populations in all countries and regions. Among women, the three most common incident cancers are breast (25.2% of the total), colorectal (9.2%) and lung (8.7%) cancers (1). These cancers are also the most frequent among women in Norway (2). Eiliv has worked especially with smoking and breast (3, 4) (5-7) , epithelial ovarian (8-11), colorectal cancer (12, 13) and lung (14-20) as well as several other cancers (21-37), smoking related mortality (38, 39) and other smoking related questions (40-43) throughout his career.

Establishing new cohorts

During the late 1980's, Eiliv and other epidemiologists realized the need to establish large cohort studies. The European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer (EPIC) (44) and the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) or Kvinner og Kreft (<http://site.uit.no/nowac>) were both a part of this trend. NOWAC started enrollment in 1991 and became seven years later a part of the EPIC (<http://epic.iarc.fr/>), and subsequently also a part of the National Cancer Institute (NCI) Cohort Consortium https://epi.grants.cancer.gov/Consortia/cohort_projects.html

Smoking and risk of cancer -

Before the NOWAC era

As early as in 1981, Eiliv published a report on smoking as a risk factor for different cancer forms among 26,000 Norwegian men and women (21). In 1985, another report on smoking and risk of death among aged men in Norway (38). Both reports were published in the Journal of the Norwegian Medical Association. They are some of the earliest papers that Eiliv published according to PubMed.

During the NOWAC era

Although the prevalence of daily smoking has been quite different for Norwegian men and women during the past sixty years, lung cancer has become the most common cancer killer for both (2).

Lung and Cervical cancer

Lung cancer was the first of seventeen cancers to be identified as being caused by smoking (45, 46). Eiliv has worked with different aspects of lung cancer from EPIC studies showing that air pollution and passive smoking increase the risk of lung cancer (14, 15), that self-reported smoking explain 50% of the inequalities in lung cancer risk due to differences in education (16), developing a risk model for lung cancer incidence showing that smoking alone could predict 84% of the lung cancer risk (17)- to studies of epigenetic markers of smoking (18-20). Today, several studies on lung cancer are in progress in NOWAC.

In 2004, IARC listed the following cancers i.e. lung, oral cavity, oropharynx, nasopharynx, esophagus stomach, liver, pancreas, nasal cavity and sinuses, larynx, uterine cervix, kidney, lower urinary tract and myeloid leukemia to be smoking related cancers (47). Studies with data from NOWAC, where the majority of the middle-aged women are ever (either former or current) smokers, have provided results helping to establish and confirm these relationships.

As a curiosity, the first follow-up study (48) ever conducted in the well renowned Tromsø studies, revealed a positive association between smoking and risk of severe cervical dysplasia/cancer. Many years later, data from this study was included together with those from 22 other epidemiological studies (49), finding an increased risk of cervical cancer of the same magnitude for current compared with never smokers as in the Tromsø study More recently, an EPIC publication confirmed this association also in the context of different HPV – infections (36).

Adding Mucinous Ovarian and Colorectal cancer to the list of smoking related cancers

In 2008, utilizing a Swedish-Norwegian cohort, we found that smokers had an increased risk of mucinous ovarian cancer compared with never smokers (8). We later confirmed this in EPIC (9) and in an International Collaboration study (10). Individual data from the NOWAC cohort were included in all three studies. Recently, based on only NOWAC data, we confirmed a smoking related increase in mucinous ovarian tumors (11).

A similar example, where data from Norway have contributed, conveys to the smoking related increase of colorectal cancer. In 2009, we reported an increased risk of CRC for female ever compared with never smokers in the NOWAC study (12) This was later confirmed for both genders in the EPIC study (13). In 2012 , the Monograph from IARC and in 2014 the report from the US SG both added mucinous ovarian and colorectal cancer as causally related to smoking (45) (46). Later, our results from a cohort including health survey data from more than 600 000 Norwegians suggested that the smoking related increase in risk of colon, but not rectal cancer, may be greater in women than in men (50, 51).

Breast cancer

Collaborative efforts, including many participants and cancer cases, have power to show associations that single studies may not show, even if there is a real association. On the other hand, a huge sample size often means less detailed information. As an example of such a study that may have pointed us in the wrong direction is the study from 2002, on alcohol consumption and smoking and risk of breast cancer (5). This study, including close to 60,000 breast cancer cases from 53 epidemiological studies, found that alcohol consumption was to blame for 4% of the breast cancer cases, but that smoking did not increase breast cancer risk.

The connection between smoking and risk of breast cancer has been controversial for years. Two expert reports conclude that there is sufficient evidence to say that smoking is a cause of breast cancer (52, 53) while the two others conclude that more results are necessary to reach this conclusion (45, 46). In 2005, we published the first results regarding smoking and risk of breast cancer from the NOWAC study. This report, also utilized data from the Swedish Women and Lifestyle study. We found that women who started to smoke in their teens, and before their first birth had a significantly increased risk of breast cancer compared with never smokers (6). The four expert evaluations included the results from the Norwegian-Swedish cohort.

However, they did neither include our recent publication from NOWAC (7), the Norwegian Health Screening Service Cohort (54, 55), the EPIC (56), the Multi Ethnic Cohort (57), the pooled analyses from the National Cancer Institute Cohort Consortium (58) nor those of other (59-63)cohorts consistently supporting and association between smoking and risk of breast cancer. In addition, a matched case-control study nested within the Norwegian

Breast Cancer Screening Program during 2006-2014 (64) and two papers on smoking and breast cancer mortality, (65, 66) find a positive association in support of causality. Altogether, the results observed in these recent cohort studies, support an association between different measures of smoking exposure, especially before first childbirth, and increased risk of breast cancer. This increased risk also applies to women who do not drink alcohol (7, 56, 57) and appears to be independent of ethnic / racial background (57, 59). There are still issues to examine further. Results from the breast and prostate cancer cohort consortium, also including data from NOWAC, could not convincingly explain if and how long-term cigarette smoking is causally associated with breast cancer examining gene-environment interactions (67).

Although, the association between passive smoking and breast cancer risk is not clear, in five of the previously described cohort studies (7, 56, 59, 63, 68) the association between active smoking and breast cancer risk became stronger when women exposed to passive smoking were excluded from the reference group. We will present more detailed results on the relationship between passive smoking during childhood and risk of breast cancer at the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium in Texas <https://www.sabcs.org/2017-SABCS>. Furthermore, we will give an oral presentation on passive smoking and breast cancer based on updated number of breast cancer cases at the 17th World Conference on Tobacco and Health in Capetown, South Africa in 2018, <https://www.wctoh.org/>

Biological explanation

As early as 1978, tobacco smoke degradation products could be detected in liquid aspirated from the breast of female smokers (69, 70). Later it was shown that smoke contains more than 20 substances that induce breast cancer in rodents and that these compounds could be found in human breast tissue (71). In 1982, Russo and colleagues suggested that the breast tissue is more susceptible to exposure to carcinogens during the period between menarche and the last trimester of the first pregnancy. Then the breast cells become fully differentiated and thus more resistant to carcinogenic agents (72-74).

The biological explanation that smoking can be a cause of breast cancer is described in detail in the previously mentioned expert reports. All four conclude that the mechanisms for the biological explanation that smoking can cause breast cancer have been found (45, 46, 52, 53).

Worth noting

Today, most women start smoking in their teens. Most women want to quit when they become pregnant with their first child. Age of first birth is on average around 30 years in several Western countries. This means that these women have already increased their risk of breast cancer significantly by smoking many years before they give birth. Since breast cancer is the most common cancer among women, even a small increase in risk due to smoking will cause very many new cases of breast cancer.

This conclusion is another specific reason why female teens should not start smoking and if they have, why they should quit at once. Another deduction is that the global disease burden due to smoking is currently underestimated since breast cancer has not been included in these analyzes as a smoking related cancer.

Population attributable fraction (PAF)

From a public health point of view, population attributable fraction (PAF) may be more important than the relative risk measure. This is because PAF more clearly express the potential for preventive accomplishments. We have shown in the NOWAC study that one in eight colorectal cancers (12) and one in six mucinous ovarian tumors (11) could have been prevented if the women did not smoke. In our NOWAC study from 2016, we found that one of six breast cancer cases among smokers and one of nine new cases of breast cancer in the population could have been avoided in the absence of active smoking. Around 3% of the breast cancer cases in this study could be attributed to passive smoking. (7).

We have demonstrated in our NOWAC study, that one in four cancer deaths and one in three deaths overall, among middle aged women could have been prevented if women did not smoke. Our results show that more middle-aged women than ever before are dying prematurely of smoking in Norway (39).

Visions for the future

The ultimate goal is to understand cancer, combat the disease and bring it under control. Today we know that we cannot treat our way out of the cancer problem. Cancer epidemiology is the first step to understand the risk factors and causes of cancer and thereby the possibility for prevention. One important goal with this chapter has been to

show the reader some of the contributions made by Norwegian researchers, with a focus on those utilizing NOWAC data exploring smoking and cancer epidemiology. A second goal has been to give a short overview of the abundance of data available in different cohort studies. Time will tell, if future research based on NOWAC data, will continue to add new cancers to the list of smoking related cancers.

Epilog

First and foremost, I want to thank Eiliv for being a friend through thick and thin. Secondly, for being one of the most brilliant researchers I have met during my many travels and 7 years living abroad. I am also grateful that you welcomed me into your research project and participated in mine. I have enjoyed very much to spearhead all the papers related to smoking in the NOWAC study.

I like to think of Eiliv as the pondering wanderer. I do hope that for another 25 years, we will see Eiliv drift pass our house, thoughtful, getting new ideas and that Eiliv and I will continue to work together for a very long time.



Smoking is the single most important cause of preventable cancer and cancer death.

References

- (1) World Cancer Report 2014. The International Agency for Research on Cancer; 2014.
- (2) Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: cancer Registry. 2014.
- (3) Lund E. Re: "Smoking and estrogen-related disease". *Am J Epidemiol* 1985;121(2):324-5.
- (4) Adami HO, Lund E, Bergstrom R, Meirik O. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1988;58(6):832-7.
- (5) Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45.
- (6) Gram IT, Braaten T, Terry PD, et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):61-6.
- (7) Gram IT, Little MA, Lund E, Braaten T. The fraction of breast cancer attributable to smoking. The Norwegian women and cancer study 1991–2012. *Br J Cancer*. In press 2016.
- (8) Gram IT, Braaten T, Adami HO, Lund E, Weiderpass E. Cigarette smoking and risk of borderline and invasive epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122(3):647-52.
- (9) Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130(9):2204-10.
- (10) Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13(9):946-56.
- (11) Licaj I, Lukic M, Jareid M, et al. Epithelial ovarian cancer subtypes attributable to smoking in the Norwegian Women and Cancer Study, 2012. *Cancer Med* 2016;5(4):720-7.
- (12) Gram IT, Braaten T, Lund E, Le Marchand L, Weiderpass E. Cigarette smoking and risk of colorectal cancer among Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2009;20(6):895-903.
- (13) Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Siersema PD, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(2):137-44.
- (14) Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006;119(1):169-74.
- (15) Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* 2007;6:7.
- (16) Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE, et al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(5):321-30.

- (17) Hoggart C, Brennan P, Tjonneland A, et al. A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(6):834-46.
- (18) Guida F, Sandanger TM, Castagne R, et al. Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. *Hum Mol Genet* 2015.
- (19) Fasanelli F, Baglietto L, Ponzi E, et al. Hypomethylation of smoking-related genes is associated with future lung cancer in four prospective cohorts. *Nat Commun* 2015;6:10192.
- (20) Baglietto L, Ponzi E, Haycock P, et al. DNA methylation changes measured in pre-diagnostic peripheral blood samples are associated with smoking and lung cancer risk. *Int J Cancer* 2017;140(1):50-61.
- (21) Lund E, Zeiner-Henriksen T. [Smoking as a risk factor for different cancer forms among 26,000 Norwegian men and women. A comparison of a material of smokers from the Norwegian Cancer Registry]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1981;101(34-36):1937-40.
- (22) Galanti MR, Hansson L, Lund E, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(6):425-31.
- (23) Mack WJ, Preston-Martin S, Dal ML, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):773-85.
- (24) Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107(4):629-34.
- (25) Airoldi L, Vineis P, Colombi A, et al. 4-Aminobiphenyl-hemoglobin adducts and risk of smoking-related disease in never smokers and former smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2118-24.
- (26) Agudo A, Sala N, Pera G, et al. Polymorphisms in metabolic genes related to tobacco smoke and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2427-34.
- (27) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, et al. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2006;17(10):1305-9.
- (28) Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, et al. Tobacco smoke and bladder cancer- in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2006;119(10):2412-6.
- (29) Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2007;121(12):2741-7.
- (30) Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167(9):1081-9.

- (31) Jenab M, McKay JD, Ferrari P, et al. CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer* 2008;44(6):774-80.
- (32) Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;126(10):2394-403.
- (33) Chuang SC, Gallo V, Michaud D, et al. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence of cancer in adulthood in never smokers in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2011;22(3):487-94.
- (34) Agudo A, Bonet C, Travier N, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4550-7.
- (35) Leenders M, Chuang SC, Dahm CC, et al. Plasma cotinine levels and pancreatic cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;131(4):997-1002.
- (36) Roura E, Castellsague X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135(2):453-66.
- (37) Anantharaman D, Muller DC, Lagiou P, et al. Combined effects of smoking and HPV16 in oropharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 2016;45(3):752-61.
- (38) Zeiner-Henriksen T, Lund E. [Smoking and risk of death among aged men in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1985;105(5):353-7.
- (39) Gram IT, Sandin S, Braaten T, Lund E, Weiderpass E. The hazards of death by smoking in middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 2013;28(10):799-806.
- (40) Aronsen L, Locher ML, Lund E. [Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy—a population based study]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(4):415-8.
- (41) Travier N, Agudo A, May AM, et al. Smoking and body fatness measurements: a cross-sectional analysis in the EPIC-PANACEA study. *Prev Med* 2009;49(5):365-73.
- (42) Gallo V, Bueno-de-Mesquita HB, Vermeulen R, et al. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol* 2009;65(4):378-85.
- (43) Travier N, Agudo A, May AM, et al. Longitudinal changes in weight in relation to smoking cessation in participants of the EPIC-PANACEA study. *Prev Med* 2012;54(3-4):183-92.
- (44) Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5(6B):1113-24.
- (45) International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 100 E.: a review of human carcinogens: personal habits and indoor combustions. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.
- (46) The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014.

- (47) IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- (48) Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri. *Am J Epidemiol* 1992;135(4):341-6.
- (49) International Collaboration of Epidemiological Studies. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118(6):1481-95.
- (50) Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(5):862-71.
- (51) Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. Smoking increases rectal cancer risk to the same extent in women as in men: results from a Norwegian cohort study. *BMC Cancer* 2014;14:321.
- (52) California Environmental Protection Agency's (CalEPA). California Environmental Protection Agency's (CalEPA). Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. 2005.
- (53) Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control* 2011;20(1):e2.
- (54) Bjerkaas E, Parajuli R, Weiderpass E, et al. Smoking duration before first childbirth: an emerging risk factor for breast cancer? Results from 302,865 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 2013;24(7):1347-56.
- (55) Bjerkaas E, Parajuli R, Engeland A, et al. Social inequalities and smoking-associated breast cancer - Results from a prospective cohort study. *Prev Med* 2015.
- (56) Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;134(8):1871-88.
- (57) Gram IT, Park SY, Kolonel LN, et al. Smoking and risk of breast cancer in a diverse racial/ethnic population of mainly non-drinking women - the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2015.
- (58) Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol* 2016.
- (59) Rosenberg L, Boggs DA, Bethea TN, et al. A prospective study of smoking and breast cancer risk among African-American women. *Cancer Causes Control* 2013;24(12):2207-15.
- (60) Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(8):515-25.
- (61) Nyante SJ, Gierach GL, Dallal CM, et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *Br J Cancer* 2014;110(9):2339-47.

- (62) Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2015;136(9):2204-9.
- (63) White AJ, D'Aloisio AA, Nichols HB, DeRoo LA, Sandler DP. Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility. *Cancer Causes Control* 2017;28(7):667-75.
- (64) Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, et al. Alcohol, physical activity, smoking and breast cancer subtypes in a large nested case-control study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017.
- (65) Bjerkaas E, Parajuli R, Engeland A, et al. The association between lifetime smoking exposure and breast cancer mortality--results from a Norwegian cohort. *Cancer Med* 2014;3(5):1448-57.
- (66) Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality--beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372(7):631-40.
- (67) Cox DG, Dostal L, Hunter DJ, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms, tobacco smoking, and breast cancer risk in the breast and prostate cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2011;174(11):1316-22.
- (68) Gram IT, Braaten T, Terry PD, et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):61-6.
- (69) Petrakis NL, Gruenke LD, Beelen TC, Castagnoli N, Jr., Craig JC. Nicotine in breast fluid of nonlactating women. *Science* 1978;199(4326):303-5.
- (70) Petrakis NL, Maack CA, Lee RE, Lyon M. Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid. *Cancer Res* 1980;40(1):188-9.
- (71) Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):119-26.
- (72) Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2(1):5-73.
- (73) Russo IH. Cigarette smoking and risk of breast cancer in women. *Lancet* 2002;360(9339):1033-4.
- (74) Russo J, Mailo D, Hu YF, et al. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 2):931s-6s.

Fra Folkehelsestudiet til samfunnsfarmasi - Eiliv som fødselshjelper for samfunnsfarmasi og farmasistudiet i Tromsø

Anne Elise Eggen

Folkehelsestudiet, eller MPHstudiet som det heter nå, ved Institutt for samfunnsmedisin er tredveårsjubilant i år. Fagstyret for medisin vedtok at det ønsket en «ettårig post-graduate utdanning i samfunnsmedisin (Master of public health)», og Olav Helge Førde, Anders Forsdahl med flere fikk oppdraget om å lage en plan, som ble levert på nyåret 1984. Planen fikk støtte fra mange hold både lokalt, i helseforvaltningen og departementene og i Legeforeningen. Den første ble tilsatt januar 1986, og fire nye stillinger utlyst rett etterpå. Legeforeningen var med på å betale, mot at studiet skulle gi spesialiteten i samfunnsmedisin. Den første lederen var Olav Helge Førde, og Eiliv ble ansatt som professorstipendiat i epidemiologi. «Han Eiliv er vår mann for kasus-kontrollstudier», som Olav Helge Førde sa da han presenterte lærerstaben. De første studentene kom i 1987.

Studiet besto av fagfelt som epidemiologi/medisinsk statistikk, forebyggende medisin, ledelse og administrasjon og helseøkonomi. Men det aller viktigste var ånden av kritisk tenkning som lå over det hele, med forbilder som Iain Chalmers og Cochranebevegelsen. Ved å ta en titt på første årets timeplan finner vi problemorienterte spissformulerte utsagn som overskrifter for undervisningsbolkene: «Politikere og administratorer underprioriterer helsetjenester i sine beslutninger», «Store deler av skolemedisinen har like svak vitenskapelig basis som naturmedisin», «Helsetjenesten misbrukes av de friske», «De enkelte profesjonsgruppene tenker mere på egen velferd og prestisje enn på pasientens behov og helsetjenestens målsetting» og «Helsetjenesten behandler konsekvensene av feilslått samfunnsplanlegging», og «Privat drift av helsetjenester gir økt effektivitet». Her var fokus på kritisk tenkning, evidensbaserte beslutninger, og en skulle lære metoder og få verktøy som skulle gjøre en i stand til å analysere fornuftig. For å skjønne noe av tidsånden kan det kanskje hjelpe å lese hvordan Olav Helge uttrykte dette i talen ved åpningen av studiet:

Framover våren 1983 hadde den faglege utvikling ved Institutt for samfunnsmedisin leia oss fram til 3 fundamentale erkjennelsar. For det første at ikkje all helseteneste var rasjonelt og fagleg vitenskapeleg fundert. For det andre at ikkje meir diagnostikk og behandling var betre enn mindre diagnostikk og behandling. Og for det tredje, at helsetenesta i liten grad lar seg styre, og at eit fornuftig sjølvstyre stilte krav til haldningar, kunnskapar og ferdigheter som så altfor sjeldne hjå helsepersonell flest. Vi var også samde om at vi ikkje kunne ta sjansen på at den nye generasjonen av helsepersonell hadde desse eigenskapene. Dessutan har vi ikkje råd å vente på at den nye generasjonen – om han no skulle bli annleis – kom i styrande posisjonar. Svaret gav seg sjølv; vi måtte satse på vidareutdanning av dei leiarane vi alt hadde.»

Jeg ble tatt opp som MPHstudent i 1988, kom fra farmasøytisk praksis til en ny verden. Studiet var virkelig et eventyr å få være med på. Her var det mange nye folk og interessante fagfelt som var svært aktuelle for en som var opptatt av legemidler og legemiddelbruk. Studiet forandret min faglige bane for alltid. Det er slik møtet med universitetet skal være! Da møttes vi, Eiliv og jeg, siden Eiliv var en av de første lærerne i epidemiologi, sammen med blant andre Egil Arnesen, Bjørn Straume og Knut Westlund.

Men det var ikke bare i samfunnsmedisinen man var opptatt av kritisk tenkning. I 1988 publiserte Norges farmaceutisk forening utredningen «Farmasien mot år 2000», hvor følgende definisjon ble gitt (1): «*En farmasøyt er en person med teoretisk viten, etisk, fagkritisk og analytisk holdning og praktiske ferdigheter som kvalifiserer til funksjoner som legemiddelkyndig innenfor helsevesenet og i samfunnet for øvrig.*»

Utredningen kom i en tid hvor det var store og opprivende diskusjoner blant farmasøytene om yrkesrollen, som hadde vært i sterk endring fra 1960-70tallet. På vei ut var produksjonen av legemidler i apotek, første skritt i sentraliseringen kom med opprettelsen av NAF-laboratoriene i tidlig på 1970-tallet. Farmasøytene protesterte, og apoteker Marte Nerdrum skrev i et innlegg i Norges Apotekerforenings Tidsskrift at «*sentralisering av all legemiddeltilvirkning vil føre til katastrofal nedgang for apotekvesenet*», og mente at «*apotekarbeidet ville være uinteressant for farmasøyster og at apotekene ville tape sin kamp om fagkompetansen*»(2).

Legemiddelproduksjon og galenisk farmasi var den viktigste og sterkeste faglige identiteten for mange farmasøyter, særlig hos eldre farmasøyter i posisjon. En god farmasøyt var fornøyd med dagens arbeid når 1000 stikkpiller var støpt. Dette var ordentlig arbeid!

Samtidig foregikk det en globalisering av legemiddelindustrien med sammenslåinger, oppkjøp og strømlinjeforming av produksjonen, som igjen førte til sterkere monopolisering med stadig færre og større industribedrifter. Norge hadde på 1970-tallet en beskjedne farmasøytisk industri, hvor Nycomed var den mest betydningsfulle med internasjonalt anerkjente røntgenkontrastmidler i produksjon. I dag er farmasøytisk industri sterkt redusert i Norge, og industriell legemiddelproduksjonen er nærmest ute av Norge. Følgen av dette måtte bli en betydelig nedgang i behovet for farmasøyter i legemiddelproduksjon.

Samtidig var mange farmasøyter opptatt av å utvikle nye yrkesroller, de ville være en del av helsevesenet. Utredningen fra Rastad Bråthenutvalget (3) fastslo allerede i 1979 at *"apotekene må engasjeres i en med den øvrige helsetjeneste samordnet virksomhet som har til hensikt å fremme korrekt legemiddelhåndtering og bruk i befolkningen. Det enkelte apoteks sentrale mål skulle være å fungere som en lokal helseinstitusjon. Informasjonsformidling og veiledningsoppgaver må bli viktige sider ved apotekfarmasøytenes arbeids- og ansvarsområde."* Det ble slått fast at omfanget av apotekenes informasjon varierte ganske sterkt fra apotek til apotek, *"avhengig av innstillingen til denne oppgave hos apotekere og personalet for øvrig, det enkelte apoteks ressurser og lignende. Det er grunn til å tro at aktiviteten jevnt over er relativt beskjedne"*. Rastad Bråthenutvalget ønsket at farmasøytene skulle ha en sterkere fokus på pasientene og bedre integrering i den øvrige helsetjenesten.

Farmasøytenes yrkesrolle var i endring fra å produsere legemidler og kvalitetssikre legemidlet som produkt til å kvalitetssikre selve bruken av legemidlet hos pasienten og kunden.

Det året Eiliv kom til byen var et viktig år i farmasihistorien. Sykehusapotekeren i Tromsø, Gunvor Solheim, en av de sterkeste ildsjelene i arbeidet med å få farmasistudium til Tromsø, hadde kommet inn i styret for Norges Apotekerforening. Hun greide å få med seg styret i foreningen til å ta et initiativ overfor Kultur- og vitenskapsdepartementet om å opprette farmasistudium i Tromsø. Begrunnelsen var at det var stort behov for farmasøyter, spesielt i

Nord-Norge. Departementet tok dette videre, og Universitetstyret i Tromsø nedsatte et utvalg ledet av Jarle Aarbakke fra Fagområdet medisin for å utrede mulighetene for et farmasistudium. De leverte en enstemmig «Innstilling om farmasøytutdanning ved Universitetet i Tromsø» 15.mai 1987. Utvalget anbefalt fullt studium og hadde utredet både ressursbehov og laget studieplan. De anbefalte at de første studentene kunne tas opp i 1990. Ordet samfunnsfarmasi er nevnt i innstillingen, men da helst i kombinasjonen galenisk farmasi/praktisk farmasi/samfunnsfarmasi. Samfunnsfarmasi var gitt tre vektall 7.semester. I tillegg var det lagt inn et trevektallskurs i kommunikasjon og ledelse i hovedfagsåret.

I Norge var det farmasistudium kun i Oslo. Det var stor motstand fra mange i akademia i Oslo mot et nytt studium i nord. Oppfatningen var at et så lite fag som farmasi ikke måtte spre seg, men at de beste kreftene måtte være samlet i ett miljø. Det ble sett på som helt umulig å skaffe kompetente lærerkrefter til Tromsø, og det var mye bedre å utvide i Oslo framfor å bygge opp et nytt, dyrt studium i nord.

Det ble ikke funnet nødvendige ressurser til fullt studium i denne omgangen. Det ble derimot opprettet en samarbeidsavtale hvor fem studenter årlig skulle tas opp i Tromsø, studere ett år her, deretter tre år ved Farmasøytisk institutt i Oslo, for så å ta hovedfaget i Tromsø.

Men ildsjelene ga seg ikke, og i arbeidet med statsbudsjettet for 1993 høsten 1992 kom anbefalingen fra Sosialkomiteen og Kirke- og undervisningskomiteen om fullt farmasistudium i Tromsø. Universitetet i Tromsø ble derved pålagt å utrede mulighet for fullt studium i samarbeid med departementene.

Det ble fortsatt ikke bevilget penger over statsbudsjettet, så utredningsarbeidet ble finansiert at Norges Apotekerforenings fond til fremme av norsk apotekfarmasi. Universitetet stilte også krav om finansiering av nybygg før oppstart kunne skje. Apotekavgiftsfondet ble redningen.

Apotekavgiftsfondet, som i sin tid ble brukt til å bygge Farmasøytisk institutt på Blindern på 1930-tallet, hadde den gang fått voldsomme overskudd som skyldtes forbudstidens store alkoholomsetning i apotekene. Nå var det store endringer var på gang i styringen av apotekvesenet, og det var besluttet at hele fondet skulle avvikles. Apotekavgiftsfondet hadde vokst seg stort igjen, denne gangen på grunn av den store økningen i omsetningen av

legemidler etter innføringen av blåreseptsystemet. Folkehelseinstituttet hadde fått penger til vaksinebygg, og det var penger igjen som kunne sendes nordover til nytt farmasibygg.

Fagstyret for medisin oppnevnte Fagutvalget for farmasiutdanningen med Jarle Aarbakke som leder i mars 1993. Eiliv tok jobben som representant for Institutt for samfunnsmedisin. Oppdraget var å oppdatere innstillingen fra 1987, og den første farmasøyten, Liv Unni Naalsund, ble ansatt sommeren 1993 som utreder for farmasistudiet og sekretær for utvalget. Fagutvalget leverte sin innstilling «Farmasi ved universitetet i Tromsø» i oktober 1993 etter sju heldagsmøter(4).

Det var en viktig start at utredningsarbeidet var forankret i Fagområdet medisin, og ikke til Det matematiske-naturvitenskapelige fakultet som Farmasøytisk institutt var en del av i Oslo. Bare det i seg selv ga forhåpninger om at nå kunne det lages noe nytt. Det rådet i tiden en oppfatning om at studieplanen slik den forelå på Farmasøytisk institutt nærmest var en evig sannhet og kunne ikke fravikes. Spesielt var mange opptatt av at farmasistudenter måtte lære å lage legemidler på samme måte og i samme omfang som på Farmasøytisk institutt.

Hovedproblemet med studieplanen i Oslo var at det var stort sett farmasøytene som jobbet i legemiddelproduksjon eller analytisk laboratoriearbeid som fant et akademisk grunnlag for arbeidet sitt gjennom studiet. Ved å lage en ny studieplan var muligheten der til å lage en studieplan som ga et vitenskapelig grunnlag også for farmasøytisk praksis hvor de fleste farmasøytene holdt til – i apotekene og helseinstitusjonene.

Samfunnsfarmasi var det yngste kjernefaget i farmasistudiet. Det var et barn av 1970-tallet, og var gjerne det minste av de farmasøytiske fagene både i antallet vitenskapelig ansatte og plass i studieplanen ved flere studiesteder i farmasi. Den første professoren i Oslo, Yngve Torud, som lagde de første kursene i samfunnsfarmasi, hadde dette som bistilling betalt av Norges Apotekerforening. Han var opptatt av farmasihistorie. Samfunnsfarmasi var, sannsynligvis av praktiske årsaker, en del av galenisk farmasi ved Farmasøytisk institutt, og var ikke en egen avdeling. Samfunnsfarmasi som fag kunne både være kvalitativt og kvantitativt orientert. I København dominerte sosiologisk teori og kvalitative metoder, mens i Uppsala var forskningen kvantitativt orientert mot epidemiologien. Det var derfor et åpent spørsmål hvordan dette skulle formes i en ny studieplan i Tromsø.

I arbeidet med utredningen «Farmasi ved universitetet i Tromsø» deltok Eiliv sammen med farmakologer, kjemikere, en professor i farmakognosi fra UiO og tre representanter fra apotek. Oppdateringen av den gamle studieplanen fra utvalget 1987 bærer preg av at det denne gangen var med en epidemiolog og samfunnsmedisiner. I 1987 ble samfunnsfarmasi nevnt i samme åndedrag som galenisk farmasi med beskjeden plass i studieplanen. De samfunnsfarmasøytiske fagene fikk vesentlig bedre plass i den oppdaterte versjonen av 1993, med 14 vektall de fire første årene, og med det første samfunnsfarmasikurset allerede i første semester. I tillegg kunne studentene også velge å ta hovedfag i samfunnsfarmasi i det 5. året med trevektalls hovedfagskurs i samfunnsfarmasi.

I innstillingen «Farmasi ved Universitetet i Tromsø» ble det referert til målsetningen fra utredningen «Farmasien mot år 2000» fra Norges Farmasøytiske Forening i 1988 (4):

- *Apotek skal være sentre for farmasøytisk kompetanse med oversikt over behovet for farmasøytiske tjenester i sitt distrikt.*
- *Publikum, pasienter og helsepersonell skal få den informasjon som er nødvendig for riktig bruk av legemidler. Informasjon skal gis på en måte som er tilpasset brukeren.*
- *Etablering av et solid samfunnsfarmasøytisk forskningsmiljø i Norge.*

Videre heter det at det er nødvendig med en bedring i det legemiddelepidemiologiske datagrunnlag. For å kunne gi optimal brukertilpasset informasjon trengs viten om hvem som bruker hvilke legemidler, hvordan legemidlene brukes og konsekvenser av legemiddelbruk. Dette er utfordringene til det samfunnsfarmasøytiske forskningsmiljø.

Det ble sagt om målsetting for målsetting for farmasistudiet: *“En gjennomgripende revidering av studieopplegget for farmasøyster, med større vekt på biologiske, bioteknologiske og samfunnsfarmasøytiske fag.”*

Samfunnsfarmasøytisk forskning ser på konsekvenser av legemiddelbruk i befolkningen, samfunnets behov for farmasøytiske tjenester og hvordan farmasøytisk yrkesutøvelse kostnadseffektivt kan fylle behov og bidra til rasjonell og trygg legemiddelbruk, for den enkelte og for samfunnet. Den nye studieplanen la til rette for at det skulle bli et samfunnsfarmasøytisk forskningsmiljø i Tromsø.

Sammenliknet med studieplanen i Oslo, fikk Tromsøs nye studieplan hovedtyngden forskjøvet fra tekniske og naturvitenskapelige fag til medisinsk biologiske fagområder, farmakoterapi og samfunnsfarmasi. Det ble formulerte en programerklæring om at en ønsket å lage et studium som skulle utdanne kandidater som skulle kunne fylle alle oppgaver i legemiddelsektoren, men ville legge vekten på farmasøytens rolle i helsevesenet og samarbeid med andre helseprofesjoner.

Interimstyret for farmasi ble nedsatt i januar 1994 med meg som da var stipendiat ved ISM som leder. De første studentene kom høsten 1994, så det ble en travel høst med både planlegging av det første kurset i samfunnsfarmasi «Legemidler og helse», oppstart og ledelse av et nytt farmasistudium og min egen disputas i oktober. Jeg ble deretter den første vitenskapelige ansatte ved Avdeling for samfunnsfarmasi i det nye Institutt for farmasi ved Fagområdet medisin.

Det ble derfor min jobb å finne ut hva man nå mente med "de samfunnsfarmasøytiske fag", gi studieplanen innhold og planlegge det som skulle bli undervisningen i samfunnsfarmasi. Det var en utfordring å finne ut av hvilke kunnskaper, ferdigheter og holdninger studentene skulle utvikle gjennom undervisningen i samfunnsfarmasi. Erfaringer og kunnskaper fra MPH-studiet var særdeles betydningsfullt. For eksempel fagfeltene statistikk, legemiddel epidemiologi og legemiddeløkonomi, var viktige i undervisningen, og de var direkte import fra MPH-studiets undervisning. Studentlaboratoriet ved Avdeling for samfunnsfarmasi ble et rom fullt av datamaskiner, «laboranten» var en statistiker. Ånden fra MPH-studiet av kritisk tenkning var også med i planleggingen, og kritisk lesning av artikler ble et viktig fundament for undervisningen.

Eiliv var også en inspirator gjennom å være et eksempel på hvordan en kan bruke sine faglige ferdigheter til å gå løs på samfunnsmedisinske problemstillinger, enten det var engasjement i abortdebatten, følgene av radioaktiv stråling eller betydningen av brenningen og evakueringen fra Finnmark i 1944 for finnmarkingenes helse.

Avdelingen skulle også bygge opp egen forskning, og det måtte skaffes forskningsmidler til stipendiater. Det ble skrevet søknad med bruk av data fra Kvinner og Kreftstudien som jeg hadde jobbet med sammen med Eiliv og Merethe Kumle fra 1991. Kjersti Bakken ble den første stipendiaten i samfunnsfarmasi i 1996 med penger fra Apotekfarmasifondet. I tillegg

til å være stipendiat med Eiliv og meg som veileder, laget hun nye kurs og ble virkelig en talentfull underviser og bygger av studieplanen i samfunnsfarmasi. Eiliv var derfor av stor betydning for oppstarten av forskningsmiljøet i samfunnsfarmasi.

Det gikk ikke så galt som det ble spådd fra sør av min gamle professor i galenisk farmasi ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo:

«Farmasistudiet i Tromsø har i dag ingen tilbud om undervisning i de spesielle fagområder på universitetsnivå, som f.eks. konstruksjon, framstilling og kontroll av bruksferdige legemidler. Det er like viktig for en farmasistudent som plombering av tenner er for en tannlege. Dette betyr at tromsøstudentene må følge undervisningen og avlegge alle obligatoriske eksamener i de farmasøytiske fag ved Farmasøytisk institutt i Oslo. Men i Oslo er den maksimale kapasiteten på 50 studenter allerede utnyttet. Hvem skal ta seg av 20 studenter fra Tromsø som kommer i tillegg hvert år? Uten kompetente universitetslærere og uten en forsvarlig rekruttering kan planene om et fullstendig farmasistudium aldri bli realisert!»

I dag lever samfunnsfarmasien i beste velgående i Tromsø, har mange masterstudenter og stipendiater, og er av de største miljøene i samfunnsfarmasi nasjonalt. Eiliv var en avgjørende fagperson både for utforming av studieplanen og for den første utviklingen av samfunnsfarmasi i Tromsø. Han var et bindeledd mellom samfunnsmedisin og Folkehelseutdanningen og samfunnsfarmasi av stor verdi for oppbyggingen av faget. Eiliv fortjener en takk for innsatsen!

Referanser

1. Norges Farmaceutiske Forening. "Farmasien mot år 2000". Innstilling avgitt 7. desember 1988.
2. Nerdrum, Marte. Sentralisering av all legemiddeltilvirkning vil føre til katastrofal nedgang for vårt apotekvesen. Norges Apotekerforenings Tidsskrift 1975;401-5.
3. Bråten, Elsa Rastad Apotekdriftens organisasjon og funksjoner: utredning om apotekenes oppgaver og hvorledes apotekdriften bør organiseres. NOU 1979:26 Oslo : Universitetsforlaget, 1979.
4. Universitetet i Tromsø. "Farmasi ved universitetet i Tromsø". Innstilling fra Fagutvalget for farmasi avgitt 6. oktober 1993.
5. Waaler, Tor. Farmasistudiet ved Universitetet i Tromsø. Nordlys 3. mars 1993.

Eiliv sin forskningsekspedisjon gjennom Sápmi

Ann Ragnhild Broderstad

Kjære Eiliv. Lihkku beivviin. Gratulerer med dagen. Senter for samisk helseforskning vil feire vår første leder, ja vår ofelaš, med en historisk gjennomgang av din rolle i senteret. Med din bakgrunn og kunnskap la du grunnmuren og premissene for et senter i vekst – og det blomstrer ennå i dine fotspor.

Veien mot å tallfeste samisk helse og levekår har så visst ikke vært noe lettkjørt autostrada. Det var derfor ingen enkel oppgave for Helse- og omsorgsdepartementet i 2000 å finne en kompetent helseforsker og professor som ville lede et helt nytt senter som skulle ha som hovedoppgave å skaffe data om helsesituasjonen for den samiske befolkningen i Norge. Helsedepartementets øyne skuet mot nord og Universitetet i Tromsø, nærmere bestemt Institutt for samfunnsmedisin. Men ved instituttet var det ingen professorer med kompetanse på samiske helseforhold. Derimot var det en professor på aktuelle institutt, som ikke var redd for nye utfordringer, selv på noe som han aldri hadde forsket på før. Eiliv Lund takket ja til å lede dette senteret som skulle trylle frem forskningsdata og kunnskap om helseforhold for Norges urfolk. Det var starten på et helt nytt forskningskapittel i hans forskningsportefølje. Eiliv har til og med beskrevet dette som «en ekspedisjon» gjennom Sápmi (det tradisjonelle samiske bosetningsområdet), i en av sine søknader til European Research Council for midler til sin kreftforskning. Ordrett står det følgende i søknaden:

“To be mentioned, in 2000 I was asked by the Minister of Health to run a Centre for Sami Health research and plan a health screening program of the Sami population throughout Norway. Sami is an indigenous people living in the north and middle of Norway (and also in Sweden, Finland and Russia). This study was organized as an expedition covering 2100 km by two mobile teams. This is the first scientific study in Norway of the living conditions of our indigenous people and health and diseases.”

Men faktisk begynte Eiliv sitt engasjement for å fremskaffe kunnskapsbasert informasjon om helsesituasjonen for den samiske befolkningen enda tidligere. Eiliv var medlem i

arbeidsgruppen som skulle utrede de faglige, økonomiske og organisatoriske konsekvensene ved å etablere en enhet for etnisk medisin tilknyttet Universitetet i Tromsø. Dette arbeidet var initiert av Samisk legeförening, i kjølvannet av NOU 1995:6, «Plan for helse- og sosialtjenester for den samiske befolkningen i Norge». Prosjektet var finansiert av Helse- og sosialdepartementet. Arbeidsgruppen jobbet på slutten av 1900-tallet og leverte sin rapport i 1999, som konkluderte med at det burde etableres et eget senter for *sámi dearvašvuodátdutkan/samisk helseforskning* ved Universitetet i Tromsø.

Et av mandatene til arbeidsgruppen, var at det skulle utarbeides en opptrappingsplan som var realistisk i forhold til rekrutteringsgrunnlaget og de økonomiske ressursene. Minstemålet var tre vitenskapelige stillinger for at det fremtidige senteret skulle fungere godt. Eksempler ble hentet fra andre institusjoner som hadde erfaring med lignende oppbygninger – nemlig avdeling for folkehelseforskning i Verdal og de botaniske hagene ved NTNU! Med sånne gode eksempler måtte et fremtidig senter for samisk helseforskning kunne gå ei blomstrende fremtid i møte.

Som en følge av blant annet det arbeidet Eiliv og resten av arbeidsgruppen hadde nedlagt, var det stor forståelse og velvilje fra øverste myndighet, om å opprette et eget senter for samisk helseforskning. Senteret så dagens lys i 2001. Men det gjenstod å finne en leder, en som hadde faglig tyngde, pågangsmot, ideene og ikke minst lyst til å dra i gang storskalaforskning på helse i det mangfoldige nord. Eiliv, som hadde vært med å utrede oppstarten for senteret, ble rett og slett forespurt om han ville påta seg «farskapet» for Senter for samisk helseforskning. Eiliv har gjennom sin lange yrkeskarriere vist at utfordringer er til for å overvinnes, og sånn ble det også med senteret. I kun 20% stilling var målet å bygge opp et handlekraftig senter med flere ansatte og danne grunnlaget for en større forskningsportfølge som skulle bli ryggraden for senterets virksomhet. Det var ikke mangel på hindringer: hvordan skulle data innhentes, hvordan samle data på ei etnisk gruppe som ikke fantes i noen register og hvordan identifisere den samiske befolkningen i kvantitativ epidemiologisk forskning? Det var ingen tidligere eksempler, forskningen måtte derfor bygges opp fra grunnen av. Å bygge et helt nytt forskningsmiljø med kompetanse på spesifikt den samiske befolkningen, men også for den flerkulturelle nordnorske befolkningen, krevde godt entreprenørskap. Eiliv med sin bakgrunn fra *Kvinner og kreft*, var velbevandret i å tenke uortodoks. Han hadde gode kontakter og kjennskap til det meste av

epidemiologisk forskning i Norge. Han kjente godt til befolkningsundersøkelsene som Statens helseundersøkelser (dagens Folkehelseinstituttet) gjennomførte i blant annet de to nordligste fylkene. En ny runde med datainnsamling i Finnmark og Troms var under planlegging på begynnelsen av 2000-tallet. Eiliv inviterte til et samarbeid mellom Statens helseundersøkelser og det nyopprettede Senter for samisk helseforskning. Det geografiske innsamlingsområdet ble utvidet til deler av fylkene Nordland, Nord-Trøndelag og Sør-Trøndelag. Som Eiliv selv har beskrevet det, ble datainnsamlingen gjort over 2100 km i to busser. Med Eiliv bak «bussrattet» så derfor ekspedisjonen *Helse- og levekårsundersøkelsen i områder med samisk og norsk bosetting (SAMINOR)*, dagens lys i 2003.

SAMINOR har vært en hovedsatsing for Senter for samisk helseforskning. I hovedsak fulgte SAMINOR den tradisjonelle hjerte-kar-screeningsmetodikken, men med en større andel egne spørsmål knyttet til ekstra spørreskjema. Invitasjonen ble sendt til ca. 28 000 menn og kvinner i alderen 30 og 36–79 år i årene 2003–2004. I alt deltok nesten 17 000 eller 60,6%. Geografisk omfattet undersøkelsen så mye som 24 kommuner som alle historisk sett har hatt en stor andel samisk befolkning. I tillegg til spørreskjemainformasjon ble det gjennomført noen fysiske målinger og tatt blodprøver som nå oppbevares i en egen biobank. Problemstillingene i undersøkelsen ble laget gjennom en arbeidsgruppe og møter med helse- og sosialpersonell i kommunene. I SAMINOR ble etnisk tilhørighet målt med bruk av spørsmål knyttet til språk og etnisk bakgrunn. Spørsmålene om samisk språk og tilhørighet har vært, og er gjenstand for mange diskusjoner. Definisjon eller operasjonalisering av etnisitet har stor betydning for analyseresultater, men å definere hvem som er samer og hvem som ikke er det er ingen enkel oppgave. Derfor ble det i Eilivs tid på senteret laget ulike samisk-etniske kategorier, avhengig av problemstillinger og forskningshypoteser. Å dele samene inn i tre samiske grupper og nummere dem 1, 2 og 3 falt kanskje ikke i like god jord i alle sammenhenger. Men som i all annen forskning, er læringskurven bratt, også i Senter for samisk helseforskning. Eiliv sitt utgangspunkt var å etablere en valid måte å inkludere det flerkulturelle i den etablerte epidemiologiske forskningen ved ISM. SAMINOR er en milepæl i så måte og brukes som eksempel på hvordan etnisitet kan operasjonaliseres i epidemiologisk forskning.

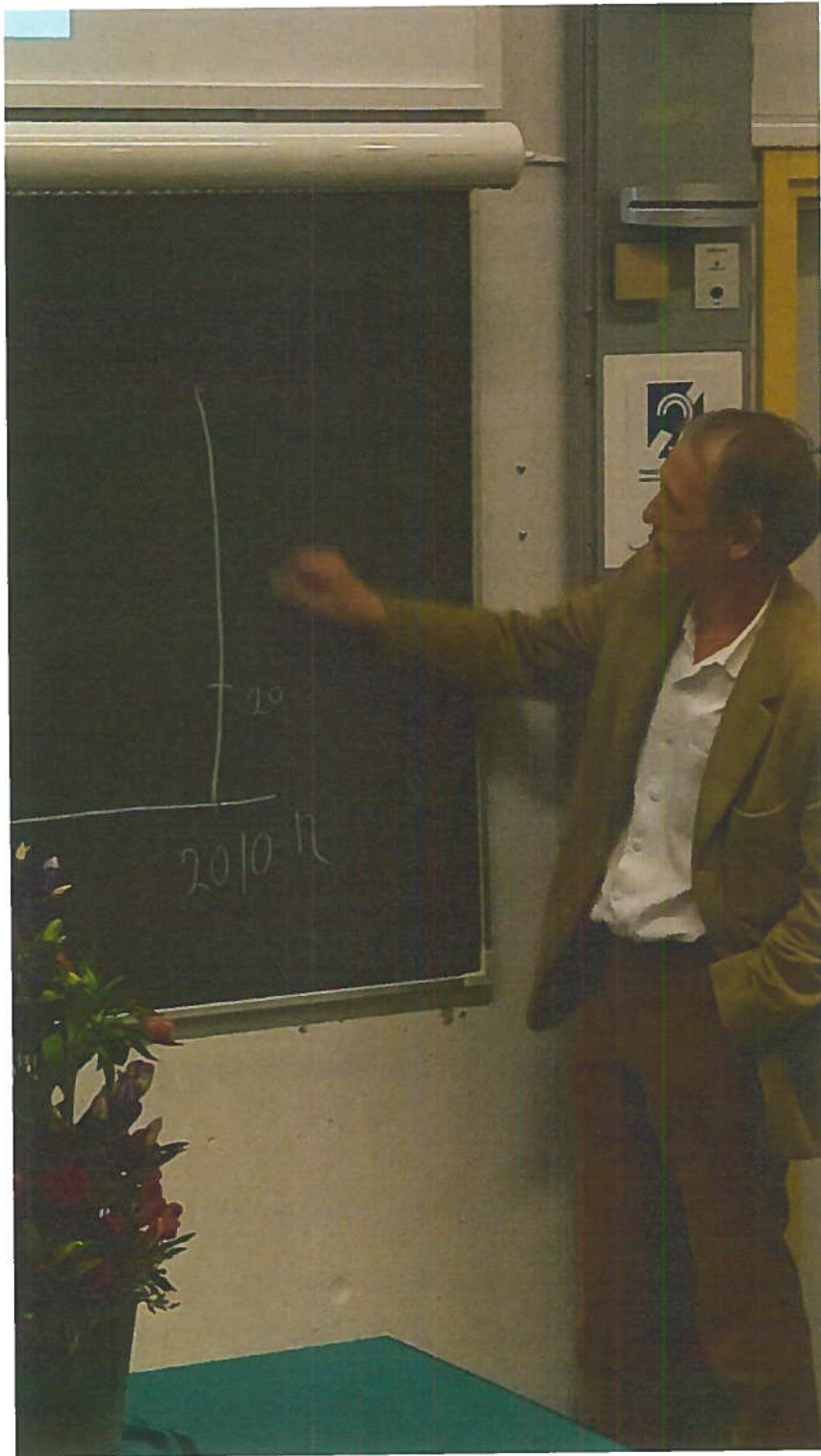
Med en slik forskningsskatt etablert ved Universitet i Tromsø, begynte neste fase i oppbyggingen av senteret. Eiliv viste seg å være god strateg. Han så behovet for å ansette en

egen statistiker i teknisk stilling som kunne behandle datafiler og være støtte for stipendiater og forskere. Han søkte og lette veldig aktivt etter potensielle PhD-studenter og forskere som senteret kunne knytte til seg. Av de totalt 10 stipendiatene som har avlagt doktorgrad ved senteret i perioden 2006–2017, har Eiliv veiledet fem. Temaene har stor spennvidde fra et antropologisk prosjekt om arv og genetikk, til jernstatus, diskriminering, hjertekarsykdom og diabetes, og leddgikt.

Eiliv geleidet oss etter hvert videre mot SAMINOR 2, men fant ut at barnet nå sto på egne bein og ville klare seg godt uten far sjøl. Det er ingen tvil om at grunnmuren som Eiliv bygde, har vært viktig for at både senteret og SAMINOR står støtt i dag. Han har bidratt til større kunnskap om samers helse og levekår, til nytte for myndigheter, helsevesenet og det samiske folk.

Et spesielt tema må nevnes - kaffe. Kaffekultur opptar Eiliv, både i forskning og praksis. Eiliv er som kjent en habil kaffedrikker, hvis han ikke er å finne på sitt kontor eller i Paris, så er det bare å gå til Samskipnadens farmasikantine. Der inntar han gjerne en kaffelatte. Han har til og med hatt en idé om å reise over Finnmarksvidda og drikke koke-kaffe der den ble servert. Forskningshypotesen er ennå litt uklar for senterets ansatte, men kanskje dette er et godt prosjekt å starte på nå. Et annet tema som Eiliv er opptatt av er krigen og dens virkning på folks helse. Han trekker ofte frem de store linjer og de store sammenhenger fra krigen og frem til i dag. Hvordan påvirket brenninga av Finnmark og Nord-Troms helsa til folk? Temaet tas opp i ulike sammenhenger, og fortjener en langt større plass enn det som er tilfelle i dagens helseforskning. Eiliv er en av få professorer som har sett sammenhenger mellom langvarig marginalisering, krigens skader og påfølgende uhelse hos befolkningen over flere generasjoner i nord. Her fulgte Eiliv i Anders Forsdahls fotspor. Senter for samisk helseforskning har en jobb å gjøre i så måte.

Eilivs reise gjennom Sápmi hadde sin foreløpige avslutning i juni 2017 da han var 3. opponent for en doktorgrad om vold og overgrep med data fra SAMINOR 2. Hans ene spørsmål/kommentar på slutten av disputasen omhandlet krigen som faktor for å forklare overgriperers voldelighet; at Eiliv så langt ut i sin forskerkarriere engasjerer seg på den måten velger vi optimistisk å tolke som at han ennå ikke helt har gitt slipp på sin samiske forskningsplattform.



Eiliv, du har vært en uredd faglig leder for Senter for samisk helseforskning, og det var så visst ikke bare en forskningsekspedisjon med SAMINOR du reiste rundt med i Sápmi. Det var like viktig at senterets ansatte skulle bli kjent med Sápmi og det mangfoldet som de samiske samfunn består av.



Det har vært mange turer til kyst og innland, og til nord-, marka-, lule- og sørsamiske områder. Hensikten var nok også at befolkningen i Sápmi skulle bli kjent med senteret. Gode og strategiske tanker av en leder med de genuine og visjonære ideer. Bare for å ha det sagt, dine hensikter har slått godt an, vi har kontor stort sett overalt i Sápmi, og både Senter for samisk helseforskning og SAMINOR er kjente begreper i nord. Og siden dette er et festskrift, tillater vi oss også å nevne at senteret har fått nytte godt av Eilivs gode kunnskaper om og forkjærlighet for franske viner, som har vært med på å løfte gode middager rundt om i samiske og rurale områder.

Som dette festskriftet forteller, er det sterke bånd mellom Eiliv og Senter for samisk helseforskning. Oppbygging av noe så nytt og lite robust som det Senter for samisk helseforskning var i starten, krever et stort pågangsmot, erfaring, idéene, staheta og entusiasme. Du bygde en solid grunnmur som gjør at senteret står støtt i dag. Dine forskerkolleger jobber stødig videre med det byggverket du starta på. Vi er veldig glade for at du tok på deg den store oppgaven for å forskningsbasert kunnskap om og til det samiske samfunn og folk. Vi er videre glade for at du har oppmuntret, heia og veileda

mange stipendiater gjennom de første kronglete årene med forskning på samisk helse og levekår. Det er sannelig litt av en ekspedisjon du «reiste» med gjennom Sápmi. Kjære Eiliv, takk for ditt bidrag i forskningens tjeneste her i det samiske nord. Vi ønsker deg en flott 70-årsfeiring.

På vegne av alle tidligere, nåværende og fremtidige ansatte i Senter for samisk helseforskning

Ann Ragnhild, Marita, Bent-Martin

Med kompetanse i sentrum – frå forskning til studieprogram

Guri Skeie

English summary

In the autumn of 2016, a new bachelor programme in nutrition was established at UiT – The Arctic University of Norway. Colleagues working in clinical nutrition had demanded such a study programme for long, but it was only when committees led by the department of community medicine were appointed, programme could be realized. Some would find it surprising that a programme in nutrition that will qualify for master in clinical nutrition is affiliated with a department of community medicine. However, most of the nutrition research at UiT has taken place in this department, and Eiliv Lund has built a research team with strong focus on nutritional epidemiology. He was a member of the first committee working to establish the programme.

Hausten 2016 starta eit nytt bachelorprogram i ernæring ved UiT – Noregs arktiske universitet. Det har vore snakka om dette og ønska i kliniske miljø i 25 år, men det var først når det vart sett ned arbeidsgrupper ved Institutt for samfunnsmedisin at det vart fart i sakene. Den første gruppa vart leia av professor Magritt Brustad, og Eiliv Lund var ein av deltakarane, den neste gruppa vart leia av underteikna.

Kvifor ernæringsstudium i Tromsø?

Før årtusenskiftet var det berre eitt universitetsstudium i ernæring i Noreg, ved Universitetet i Oslo (UiO). Dei tok opp i overkant av 20 studentar årleg, og opptaket var sagt å vera regulert av arbeidsmarknaden. Dei som ville bli kliniske ernæringsfysiologar reiste til Nordiska Helsovårdhøgskolan i Gøteborg og tok dietistutdanning. Då den vart lagt ned vart det oppretta ein mastergrad (hovudfag) i klinisk ernæring ved UiO. I 2010 vart det starta ein master i klinisk ernæring ved Universitetet i Bergen (UiB). Parallelt med dette var det i Nord-Noreg mangel på fagpersonar med utdanning som kvalifiserte til autorisasjon, ein fekk ikkje fylt stillingar, eller tilsette folk på kvalifiseringsvilkår, ofte svenske eller danske personar som reiste tilbake etter relativt kort tid. Forsking viser at folk har ein tendens til å slå seg ned i nærleiken av der dei vart utdanna (1), så tanken om ei nordnorsk utdanning var ikkje langt unna.

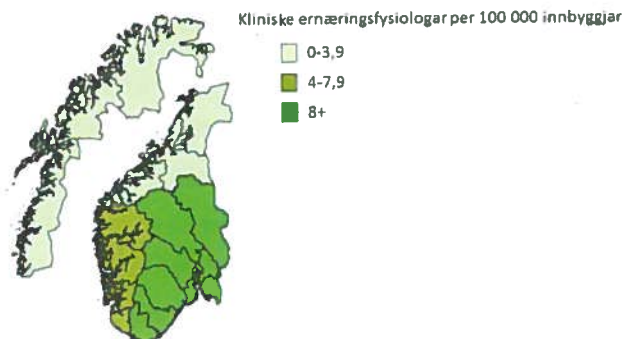
Ved det Helsevitskaplege fakultetet ved UiT var det støtte til tanken om å oppretta eit nytt studieprogram, men det fanst ikkje budsjettmidlar til å gjera dette på eiga hand. Difor vart det sett ned ei gruppe som skulle jobba med å planleggja studiet og å påverka Kunnskapsdepartementet til å gi pengar til eit nytt studieprogram i ernæring. Den første gruppa hadde representantar både frå Institutt for medisinsk biologi (IMB), Ernæringscenteret ved Universitetssjukehuset i Nord-Noreg (UNN), Institutt for samfunnsmedisin (ISM), Fakultetet for biovitenskap, fiskeri og økonomi, og frå fakultetsadministrasjonen ved Helsefak. Gruppa vart leidd av professor Magritt Brustad (ISM). Eiliv Lund var den andre representanten for ISM grunna at forskingsgruppa hans har hatt sterkt fokus på ernæring. (Sjå under). Arbeidsgruppa identifiserte eksisterande emne som kunne inngå i eit program, og laga eit grovt skjelett for korleis studiet kunne sjå ut. Sjølv om universitetet søkte pengar i fleire omgangar vart det klart at ein trengte detaljerte oversyn over studiet (og særleg økonomien) før ein kunne få pengar. Då vart det sett ned ei ny gruppe med folk frå ISM, IMB, UNN (Institutt for klinisk medisin, IKM) og Institutt for klinisk odontologi, med underteikna som tilsett prosjektleiar.

Denne gruppa jobba med det faglege innhaldet i studiet, skreiv studieplan og emneskisser, og utarbeidde på grunnlag av dette oversyn over kostnader og inntekter ved studiet (2). Parallelt var det viktig å informera om planane om eit nytt studium både internt på fakultetet, i helsevesenet i nord og i fagmiljøa nasjonalt. Vi gjorde dette for å få støttespelarar og førebu folk på undervisnings- og rettleiingsoppgåver som kunne koma, både på universitet og i helsevesenet. Det var også viktig å skapa seg nettverk nasjonalt, særleg med dei andre to universiteta som alt dreiv masterutdanningar i klinisk ernæring. Fleire av studia ved Helsefak på UiT har møtt motstand nasjonalt når dei var under planlegging. Folk har vore redd for studentgrunnlaget, rekrutteringa av fagfolk, oppsplitting av fagmiljø og så bortetter (3). Slik har det ikkje vore med ernæringsstudiet. Vi har hatt støtte frå kollegaer, blitt invitert inn i profesjonsrådet som observatør før studiet var finansiert og fått tilbod om ulike type hjelp.

Informasjonsarbeidet til arbeidsgruppa var også viktig fordi arbeidsstokken innanfor ernæring ikkje er sær stor, og ikkje alle kjenner til kva vi kan brukast til. Sverige har til dømes seks gongar fleire kliniske ernæringsfysiologar per innbyggjar enn Noreg, særleg lokalt (4). Det vekte til dømes stor overrasking blant kommunetoppar då dei fekk høyra at Helsedirektoratet tilrår 1 klinisk ernæringsfysiolog per 10 000 innbyggjar i primærhelsetenesta, i tillegg til dei som jobbar i spesialisthelsetenesta (4). I 2017 er det så vidt eg veit berre ein klinisk ernæringsfysiolog som jobbar i primærhelsetenesta i heile Nord-Noreg.

Lik tilgang til helsetenester er ein parole som mange støttar. Det finst ikkje god statistikk på kor dei kliniske ernæringsfysiologane i Noreg jobbar, men på bakgrunn av informasjon frå fagforeningar og andre utarbeidde eg eit kart som synte stoda i Noreg per 2014 (Figur 1). Kartet syner tydeleg at dei kliniske ernæringsfysiologane er ulikt fordelt utover landet, og kollegaer ved UiB seier at stoda var like dårleg i Helseregion Vest før dei fekk utdanninga i Bergen som det no er i Helse Midt og Nord. Denne informasjonen (og andre fakta) var både leiinga ved fakultetet, universitetet og helseføretaket utstyrt med, og det vart brukt i møte og kommunikasjon med departement og politikarar.

Lik tilgang til helsetenester



Om ein ser på kor dei kliniske ernæringsfysiologane bur er det ikkje lik tilgang til helsetenester. Tal frå 2014.

Arbeidet var vellukka, og i revidert statsbudsjett for 2015 fekk vi midlar til å starta opp bachelorprogram i ernæring frå 2016 og masterprogram i klinisk ernæring i 2019, med 15 studie plassar.

Klinisk ernæring ved eit samfunnsmedisinsk institutt?

Begge arbeidsgruppene har vore organiserte ved ISM, og då det endelege bachelorprogrammet skulle plasserast inn var det ikkje så mykje diskusjon om at studiet permanent skulle plasserast der. Programmet er eigd av ISM, IKM og IMB i fellesskap, og dei tre institutta er også representerte i programstyret. Ved UiO og UiB er ernæringsstudia lagt til høvesvis Institutt for medisinske basalfag og Institutt for klinisk institutt. Nokre røyser, særleg utanfrå var difor skeptiske til ei organisering på samfunnsmedisinsk institutt.

På ISM er det ein lang tradisjon for kosthaldsforsking, og eitt av dei funna Tromsøundersøkelsen er mest kjent for er at kokekaffi aukar LDL-kolesterolnivået (5, 6). Likeeins har resultatane frå NORVIT-studien, eit randomisert kontrollert forsøk med B-vitaminer til pasientar etter hjarteinfarkt, som viste at inntak av desse kosttilskota ikkje minka risikoen for vidare hjarte-karsjukdom vore mykje sitert (7). Det er likevel forskingsgruppa til Eiliv Lund som mest systematisk har studert mat og næringsstoff, særleg i samband med kreft, og som har skrive dei fleste artiklane om kosthald. Mange av stipendiatane i forskingsgruppa for systemepidemiologi har hatt mastergrad/hovudfag i ernæring, og/eller brukt kosthaldsdata. Data frå Kvinner og kreft-studien (<http://site.uit.no/kvinnerogkreft/>) har også blitt brukt av andre, ikkje minst inngår delar av Kvinner og kreft-studien i European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC, <http://epic.iarc.fr/>) og andre samarbeidsprosjekt som har ført til mange publikasjonar, særleg på kosthald. Kostskjemaet utvikla for Kvinner og kreft har også blitt brukt i andre studiar, først og fremst Saminor og Miljøgifter i svangerskapet (MISA).

Eiliv Lund har vore oppteken av metode, og har vore med på ei heil rad metodiske studiar innanfor Kvinner og kreft (8-14). Også på kosthaldsfeltet er det gjort fleire valideringar og metodestudiar, som presentert i kapittelet til Anette Hjartåker. Når Eiliv har sett at han ikkje har hatt rett kompetanse, så har han skaffa folk som kunne det han trengte. Anette Hjartåker utvikla kostspørjeskjemaet (15), og validerte det (16, 17). Magritt Brustad og Dagrøn Engeset utvikla den norske versjonen av EPIC-Soft (no Globodiet), eit 24-timars kosthaldsintervjuprogram (18, 19). Dagrøn Engeset og Guri Skeie standardiserte norske kostdata frå skjema og intervju etter EPIC sine retningslinjer (20, 21).

Sjølv om hovudinteressa til Eiliv Lund har vore hormonelle risikofaktorar for brystkreft, så var han tidleg interessert i andre faktorar. Mellom anna fann han at fiskarkoner hadde lågare dødelegheit av brystkreft enn andre kvinner, og spekulerte i at det kom av ulikt kosthald (22). Kostspørjeskjemaet til Kvinner og kreft er prega av tradisjonelt kosthald, med vekt på fisk. Lokalt/tradisjonelt kosthald har fått auka popularitet i det siste mellom anna av miljøomsyn (23). For Kvinner og kreft sin del har dette vore ein del av satsinga særleg etter Helgastudien (<https://www.cancer.dk/helga/about/>), som i utgangspunktet var eit prosjekt om heil Korn og helse. Det utvikla seg vidare ved at det vart utvikla ein «Healthy Nordic Food Index» som inkluderte fleire matvaregrupper som kan produserast i dei nordiske landa og har gunstige helseeffektar (24). I Kvinner og kreft har vi hatt to doktorgradsprosjekt som har fokusert på ulike delar av norsk/nordisk kosthald i samband med Helgastudien (25, 26), i tillegg til fleire pågåande prosjekt.

Det er kan såleis ikkje vera tvil om at ISM har bygd seg opp ein god kompetanse på ernæringsepidemiologi og kosthaldsmetodar, og at grunnlaget for å driva forskingsbasert undervisning er godt. Det kjem også fram i evalueringa som forskingsrådet gjorde i 2011, der det vart kommentert på denne måten: "The context of the research of this group is excellent – clear focus on selected areas of excellence (e.g. nutrition); strong drawing on local population issues (diet, culture); genuinely multidisciplinary team; growth of projects into novel areas embodied by the idea of systems epidemiology (functional genomics, mammographic density as a surrogate for breast cancer)." (27) (s. 65).

Då vi jobba med studieplanen prøvde vi å samla oss om nokre felles verdiar som skulle prega profilen til studiet. Vi kom fram til fire punkt (2): **Samhandling** – studiet byggjer på fagmiljøa særleg ved IMB, IKM/UNN og ISM, og skal ha ein tydeleg tverrfagleg profil. Studentane arbeider saman med studentar i andre helse- og realfag i starten av studiet. På den måten kan dei førebu seg på ein arbeidssituasjon med samarbeid med andre. Studiet skal kjenneteiknast av tidleg pasientkontakt og vekt på profesjonell kompetanseoppbygging. **Den geografiske plasseringa** – studiestaden ligg i Nord-Noreg, og har eit spesielt ansvar for å rekruttera helsepersonell til Nord-Noreg. Studiet skal gjera studentane klare til å arbeida med ernæringsutfordringar, særleg i nordområda. **Eit heilskapleg perspektiv** - mat og ernæring har mange roller: næringsmiddel, identitetsmarkør, handelsvare, sjukdomshemmar eller –fremjar og nyttingsmiddel. Dette kjem mellom anna fram i spørsmål om mattryggleik. Samspelet mellom ernæring, fysisk aktivitet og vekt er viktig for folkehelsa. **Det framifrå miljøet for ernæringsepidemiologi** som finst ved UiT. Dette vil vera med og sørge for at studentane får forskningsbasert undervisning, høve til utveksling, og kan gå vidare med masterprosjekt som både kvalifiserer til arbeid som klinisk ernæringsfysiolog og til ein forskarkarriere.

Ein kunne kanskje tru at når ein rekrutterer til ei kreftforskningsgruppe, så ville ein søkja etter folk som hadde røynsle med kreftforskning. I systemepidemiologigruppa er ein stor del av medlemmene heller rekruttert på grunn av kunnskap om eksponeringane og metode for å måla dei, og det gjeld ikkje berre på kosthaldssida. Når ein veit at Eiliv Lund jobbar med å utvikla ein eksponeringsdriven modell for kreft er det kanskje ikkje så overraskande (28). Kan vi med å fjerna skadelege eksponeringar (t.d. mat) stoppa eller snu kreftutviklinga? Kan vi med å leggja til gunstige eksponeringar stoppa eller snu kreftutviklinga? Berre framtida kan gi oss svaret, men med eit nytt studium er vi med og utdannar arbeidskraft som kanskje kan gi oss svar på nokre av spørsmåla.



Kjelder

1. Aaraas IJ, Halvorsen PA, Aasland OG. Supply of doctors to a rural region: Occupations of Tromsø medical graduates 1979-2012. *Medical teacher*. 2015;37(12):1078-82.
2. Studieplan Ernæring - bachelor. Tromsø: Institutt for samfunnsmedisin, UiT - Noregs arktiske universitet; 2016 09.03.16.
3. Rasmussen K, Gamnes J. Fra fagområdet medisin til det helsevitenskapelige fakultet: Det medisinske fakultets historie, Universitetet i Tromsø. Tromsø, Norway: Orkana; 2013.
4. Helsedirektoratet. Ernæringskompetanse i helse- og omsorgstjenesten. Oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet 2009-2012. Oslo; 2012 12/2012.
5. Tromsøundersøkelsen. Om Tromsøundersøkelsen
https://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=3779652017
[updated 29.08.2017]
6. Bonnaa K, Arnesen E, Thelle DS, Forde OH. Coffee and cholesterol: is it all in the brewing? *The Tromsø Study*. *Bmj*. 1988;297(6656):1103-4.
7. Bonnaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006;354(15):1578-88.
8. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartaker A, Engeset D, Skeie G, et al. Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study--NOWAC--Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol*. 2008;37(1):36-41.
9. Lund E, Gram IT. Response rate according to title and length of questionnaire. *Scand J Soc Med*. 1998;26(2):154-60.
10. Lund E, Kumle M, Braaten T, Hjartaker A, Bakken K, Eggen E, et al. External validity in a population-based national prospective study--the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):1001-8.

11. Waaseth M, Bakken K, Dumeaux V, Olsen KS, Rylander C, Figenschau Y, et al. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort - a cross-sectional analysis. *BMC women's health*. 2008;8:1.
12. Borch KB, Ekelund U, Brage S, Lund E. Criterion validity of a 10-category scale for ranking physical activity in Norwegian women. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2012;9:2.
13. Sandanger TM, Huber S, Moe MK, Braathen T, Leknes H, Lund E. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2011;21(6):595-600.
14. Skeie G, Mode N, Henningsen M, Borch KB. Validity of self-reported body mass index among middle-aged participants in the Norwegian Women and Cancer study. *Clinical epidemiology*. 2015;7:313-23.
15. Hjartaker A, Lund E. Relationship between dietary habits, age, lifestyle, and socio-economic status among adult Norwegian women. *The Norwegian Women and Cancer Study*. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(8):565-72.
16. Hjartaker A, Andersen LF, Lund E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. *The Norwegian Women and Cancer Study*. *Public Health Nutr*. 2007;10(10):1094-103.
17. Hjartaker A, Lund E, Bjerve KS. Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(11):736-42.
18. Brustad M, Skeie G, Braaten T, Slimani N, Lund E. Comparison of telephone vs face-to-face interviews in the assessment of dietary intake by the 24 h recall EPIC SOFT program--the Norwegian calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(1):107-13.
19. Slimani N, Ferrari P, Ocke M, Welch A, Boeing H, Liere M, et al. Standardization of the 24-hour diet recall calibration method used in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): general concepts and preliminary results. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(12):900-17.
20. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1125-45.
21. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 Suppl 4:S226-38.
22. Lund E, Bonna KH. Reduced breast cancer mortality among fishermen's wives in Norway. *Cancer Causes Control*. 1993;4(3):283-7.
23. Bere E, Brug J. Towards health-promoting and environmentally friendly regional diets - a Nordic example. *Public Health Nutr*. 2009;12(1):91-6.
24. Olsen A, Egeberg R, Halkjaer J, Christensen J, Overvad K, Tjonneland A. Healthy aspects of the Nordic diet are related to lower total mortality. *J Nutr*. 2011;141(4):639-44.
25. Åsli LA. Potato consumption and risk of colorectal and pancreatic cancer. *The Norwegian Women and Cancer cohort and the HELGA cohort*. Tromsø, Norway: UiT The Arctic University of Norway; 2016.
26. Bakken T. Whole-grain bread, milk, and risk of colorectal cancer. *The Norwegian Women and Cancer Study*. Tromsø: UiT - the Arctic University of Norway; 2016.
27. Public Health and Health-related Research. Panel 5. Public health, community dentistry and community nutrition. *Epidemiology and medical statistics*. Health services research, preventive medicine, nursing research, physiotherapy, occupational medicine, behavioural research and ethics, other health related research. Oslo: The Norwegian Research Council; 2011.
28. Lund E. An exposure driven functional model of carcinogenesis. *Medical hypotheses*. 2011;77(2):195-8.

Of sharks, salmon and health in Norway

Paolo Vineis

Eating fish is probably good for your health, as Eiliv Lund has shown with his research, some of which I briefly summarize below. Also fishing is likely to be beneficial, at least because it involves physical exercise and clean air. However, fishing can also be dangerous and even extremely dangerous. In a paper on the topic, the causes of all deaths in British merchant seafaring and trawler fishing, traditionally the two most dangerous occupations, were established for the period between 1976 and 1995 and compared with official mortality statistics for other occupations (1). Fishermen were 52.4 times more likely to have a fatal accident at work, and seafarers were 26.2 times more likely, compared with other British workers. Although the number of work-related deaths has decreased in recent decades, in relative terms the occupations of fishing and seafaring remain highly hazardous (1). If you read Stoksnes's book "Shark drunk" (2), one of my best readings this summer, you realize that chasing the Greenland shark along the Norwegian coast may be extremely rewarding but also extremely dangerous.

Apart from fishing itself, what do we know about the healthy properties of fish eating? Everybody knows that fish is in principle good for their health, and Eiliv has given a great contribution to providing this knowledge. But as usual in public health, things are not straightforward. First you may have extremely poisonous fish like the Greenland shark that Stoksnes and his friend Hugo try to fish. Read this description of the shark and its meat:

"Latin name: *Somniosus microcephalus*. Blunt, rounded snout, cigar-shaped body, relatively small fins. Gives birth to live offspring. Lives in the North Atlantic and even swims under the floating ice cap at the North Pole. Prefers temperatures close to freezing but can also tolerate warmer water. Can dive to a depth of four thousand feet or more. (...) Its flesh is poisonous, smells like urine, and can serve as a potent drug. The Inuit used to feed the meat to their dogs, if nothing else was available. But the dogs would get extremely intoxicated and might even end up paralyzed for days. During World War I, there was a shortage of food in many places in the north, and people couldn't be choosy. There was more than enough meat from Greenland sharks. But if people ate the meat when it was fresh, or neglected to treat it

in the proper way, they could get “shark drunk,” because the flesh contains the nerve gas trimethylamine oxide.

The resultant inebriated state is supposedly similar to taking in an extreme amount of alcohol or hallucinogenic drugs. Shark drunk people speak incoherently, see visions, stagger, and act very crazy.”

But there is also a bright side of the story: “It should be no surprise that people living in northern Norway developed a healthy skepticism when it comes to the meat of the Greenland shark. The reason they even bothered to catch it was because the liver is extremely rich in oil. In the 1950s, Norway was the leader in commercial fishing for the Greenland shark, but by the early 1960s, demand was already fading.” (2) (Obviously, liver oil is an important source of vitamins and omega-3 fatty acids).

We often have to live with a balance between benefits and harms. When Eiliv studied salmon intake, he realized that the meat itself had a lot of good properties and contributed to the prevention of non-communicable diseases, but also that salmon along the Norwegian coast was contaminated by POPs, and he published a paper in Science (3). Their analyses suggested that the cancer risk previously assigned to PCBs, dieldrin, and toxaphene was overestimated, presumably reflecting the inherent uncertainty in the EPA cancer slope factors employed. They concluded that oily fish is an important source of essential fatty acids and lipid soluble vitamins, and that the positive health effects are well documented for cardiovascular diseases. “ Unilateral promotion of very limited health hazards could affect the overall health of populations by urging people to give up a healthy diet, causing them to substitute fish with less healthy and perhaps less safe foods.” (3)

More recently, Eiliv and his collaborators have studied the relationship between fish intake and several disease outcomes in the Norwegian branch of EPIC (NOWAC). In one study, lean fish consumption was inversely associated with diabetes (T2DM) compared to zero intake. There was no effect of intake of fatty fish, fish products, total fish or use of cod liver oil supplements on the risk of T2DM (4). They concluded that lean fish consumption of 75-100 g/d has a beneficial effect on T2DM.

The largest analysis so far has been on mortality in the whole of the EPIC population. Studies of overall mortality and cause-specific mortality related to fish consumption have been inconclusive before. Eiliv and colleagues examined the rate of overall mortality, as well as mortality from ischaemic heart disease and cancer in relation to the intake of total fish, lean fish, and fatty fish in this large prospective cohort including ten European countries. More than 500,000 men and women completed a dietary questionnaire in 1992-1999 and were followed up for mortality until the end of 2010. 32,587 persons were reported dead since enrolment. Fish consumption was examined using quintiles based on reported consumption, using moderate fish consumption (third quintile) as reference, and as continuous variables, using increments of 10 g/day. All analyses were adjusted for possible confounders. No association was seen for fish consumption and overall or cause-specific mortality for both the categorical and the continuous analyses, but there seemed to be a U-shaped trend ($p < 0.000$) with fatty fish consumption and total mortality and with total fish consumption and cancer mortality (5).

Conclusions

Epidemiology is like fishing, from many points of view. First, it requires a lot of patience: you may wait for years before making any meaningful observation. Second, one of our favourite activities is doing "fishing expeditions", i.e. we cast our nets in the hope of catching something big. This has become more and more sophisticated thanks to big computers, large populations, omic technologies and the developments of biostatistics. Like fishermen we struggle to reduce false positives (poisonous sharks instead of delicious salmons). And like fishermen we are exposed to the vagaries of the sea and the weather (metaphors for lack of funding, university politics, general politics like the Brexit, etc) that we try to overcome with well-organized team work.

Thank you Eiliv for your great contributions.



References

1. Roberts SE. Hazardous occupations in Great Britain. Lancet. 2002 Aug 17;360(9332):543-4.
2. M Stroksnes. Shark Drunk. Alfred Knopf, New York 2017
3. Lund E, Engeset D, Alsaker E, Skeie G, Hjørtaker A, Lundebye AK, Niebor E. Cancer risk and salmon intake. Science. 2004 Jul 23;305(5683):477-8
4. Rylander C, Sandanger TM, Engeset D, Lund E. Consumption of lean fish reduces the risk of type 2 diabetes mellitus: a prospective population based cohort study of Norwegian women. PLoS One. 2014 Feb 24;9(2):e89845
5. Engeset D, Braaten T, Teucher B, Kühn T, Bueno-de-Mesquita HB, Leenders M, Agudo A, Bergmann MM, Valanou E, Naska A, Trichopoulou A, Key TJ, Crowe FL, Overvad K, Sonestedt E, Mattiello A, Peeters PH, Wennberg M, Jansson JH, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Dartois L, Li K, Barricarte A, Ward H, Riboli E, Agnoli C, Huerta JM, Sánchez MJ, Tumino R, Altzibar JM, Vineis P, Masala G, Ferrari P, Muller DC, Johansson M, Luisa Redondo M, Tjønneland A, Olsen A, Olsen KS, Brustad M, Skeie G, Lund E. Fish consumption and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Eur J Epidemiol. 2015 Jan;30(1):57-70

Une force tranquille
Nettverksbyggeren og gründeren

Eiliv Lund and the pill

Elisabete Weiderpass

Until recently, i.e. 1900, most women would have 6 babies each. Fertility rate declined slightly After the industrial revolution, and in 1965 the mean was 5 babies per woman.

The hormonal contraceptive pill became available in the 1960's. Its use increased gradually – mainly in North America and Europe – where fertility rates dropped rather dramatically. In 2015 the number of babies per women worldwide was about 2.5, with large differences between continents (it is higher in Africa and Asia, and lower in Europe and the Americas); and the total world population reached over 7,3 billion. Demographic predictions indicate that by year 2100 women will have on average two children each, thus the global population will become stable.

Hormonal contraceptives allow women (and men) to separate love and sexuality from reproduction, and to start making informed decisions about how many children they wanted to have. Use of hormonal contraceptives allowed women to 'control' their fertility effectively. This made possible women's empowerment, as they no longer had to spend most of their lifetime bearing and raising children, if they choose not to. No other medicine or drug has had such an impact on women's lives in medical history.

In the 1960's there was no widespread breast cancer screening anywhere in the world. A breast cancer diagnosis was very bad news indeed. Most breast cancers were diagnosed in advanced stages, and prognosis was poor. Surgical procedures could be mutilating. Fatality rates were high, as they still are in several populations where there is little breast awareness, poor diagnostic confirmation possibilities, and treatment facilities do not deliver adequate care.

At the same time that use of hormonal contraceptives increased, cancer registries started reporting an increased incidence of breast cancer. Was there a causal association? Was the use of hormonal contraceptives the culprit? Was breast cancer occurrence the price women were paying for their fertility control by using hormonal contraceptives?

Eiliv Lund had been working at the Cancer Registry of Norway for several years and was puzzled by these questions. He had a background in medicine *and* in statistics, and could more than most other people understand that behind the numbers there were women, and women wanted concrete and clear answer. Could they continue taking hormonal contraceptives without fearing that they would get a breast cancer as a nasty side effect? How about the effect on other diseases and on mortality? For how long could they safely take the pill? (1)

Eiliv Lund was then, at the early 1980's, working at the Clinical Trial Branch at the Norwegian Radium Hospital in Oslo. There were not too many scientists in Norway as interested as he was in the topic, and therefore he looked into neighbour countries to find people who burned to answer similar research questions. He came in contact with an emerging group of cancer epidemiologists at the Uppsala University in Sweden. Together they managed to raise grants from different sources to finance research on hormonal contraceptives and breast cancer risk(2). Eiliv Lund and the Swedish scientists performed a bi-national case control study on young women (less than 45 years old) with breast cancer. The conclusions were published in the prestigious journal 'The Lancet' and the conclusions were that there was an association between long term use of oral contraceptives and breast cancer risk (2). The results were disputed by other researchers, and answers too were published in subsequent numbers of The Lancet (3-4).

Eiliv Lund also became scientific interested in other side effects of the oral contraceptives used in Norway, and described the side effects in the Norwegian Medical Association journal (5).

After moving to Tromsø, and start working at Tromsø University (now The Arctic University of Norway) Eiliv Lund finally had the possibility to go deeper in the research question(s) that he felt women in Norway (and elsewhere...) wanted an answer for. Between teaching and getting adapted to a new working environment, Eiliv Lund finds time to do some methodological research (6,9), as well as continue exploring differences in breast cancer risk in relation to oral contraceptive use between different groups of women (parous, nulliparous, with and without family history of breast cancer, using contraceptives before or after first pregnancy and according to parity and age at menarche, with different durations of oral contraceptive use, among those drinking alcohol or not, or having different diets, or different educational and socio-economic levels. etc) (7,8,10,11). Despite some positive results indicating that the types and very high doses of hormones used up to the 1980's increased somewhat pre-menopausal breast cancer risk, Eiliv Lund soberly concluded that benefits were higher than risks, and that there was no reason to change prescription patterns in Norway as they were in the early 1990's (12). Eiliv Lund also studied the effect of use of oral contraceptives on breast cancer survival (14), and the effects of oral contraceptives (and other factors) on thyroid cancer (15,16).

At this point in time, research elsewhere pointed out that oral contraceptives may not only be related to an increase in pre-menopausal, but also to postmenopausal breast cancer risk. However, there were methodological challenges in the published case control studies, in particular surveillance bias, and the existing cohort studies had too short follow up time with enough women exposed to oral contraceptives to reach firm conclusions. Eiliv Lund realised that only large prospective cohort studies with long term follow up and sufficient statistical power would be able to give a definitive answer to the research question (13).

Once again Eiliv Lund joined forces with Swedish colleagues: together these researchers decided to perform similar cohort studies in both countries – Norway and Sweden – using comparable questionnaires, aiming mainly to assess the association between hormonal contraceptives use and breast cancer risk in both pre- and post-menopausal women, thus

expanding their previous work which was limited to premenopausal women. The cohorts were to be linked to the National cancer registries in both countries to estimate the incidence rates of breast cancer according to different exposures. Results published in 2002 somewhat confirmed that women who were currently users of oral contraceptives did have an increased breast cancer risk (17), but a decreased risk of ovarian cancer (20).

Further in-depth analysis of the Norwegian cohort indicated that estrogen component of the oral contraceptives were probably the hormones increasing breast cancer risk (18). However, Eiliv Lund and collaborators concluded that oral contraceptives did not increase the overall cancer risk, as the somewhat increased breast cancer risk was somewhat 'compensated' by the protective effect of oral contraceptives in relation to endometrial and ovarian cancer (19).

Eiliv Lund and colleagues successfully expanded the recruitment of the Norwegian cohort in scope, adding dietary assessment as well as biological sample collection component, as well as a larger age range to it. The cohort was named 'Women and Cancer', and became a powerful resource for medical research in Norway and elsewhere. The 'Women and Cancer' cohort was used to evidence the association between oral contraceptives and pregnancy related pelvic pain (21), and the interaction between alcohol consumption and oral contraceptives on breast cancer risk (22), and the possible interaction between use of oral contraceptives and hormone replacement therapy (23).

Dr Eiliv Lund realised that the Women and Cancer cohort was valuable to study cancer beyond Norwegian borders, and took the initiative to join forces with an international group of experts in 10 European countries into the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – the EPIC collaboration. This initiative made possible for Eiliv Lund's team to participate actively in a very dynamic consortium which produced landmark scientific articles for over a decade (so far...). Within EPIC Eiliv Lund continued exploring the effects of hormonal contraceptive use on cancers of the breast (28), endometrium (24), ovary (27),

cervical cancer (31), glioma and meningioma (25), colorectal cancer (26), thyroid cancer (29), as well as overall mortality (30).

Over 30 years working as an active medical researcher Eiliv Lund has been fascinated by the positive and negative effects of the pill. What are his conclusions after all these years, and at least 30 published scientific articles on the matter?

“... Use of oral contraceptives do increase breast cancer risk amongst current users. The risk is clear in users above age 45, when other contraceptive methods, such as Intra Uterine Devices (IUDs), should be considered. At the same time users of oral contraceptives have a decreased risk of ovarian and endometrial cancer even years after cessation of use. There are several interesting research questions regarding use of hormonal contraceptives to be further explored, in particular regarding their effect on gene expression’ [*Fragments of an interview with Eiliv Lund on the 7th of August 2017*].

Hormonal contraceptives have evolved over time – from the high doses prescribed in the 1960’s and 1970’s which were associated with many side effects, including and breast cancer risk, to the low doses of modern drugs with far lower risks.

During recent years there is a decreasing trend in the use of oral contraceptive while use of alternative birth control methods – such as use of ‘spirals’ of copper, injectable contraceptives, skin implants with effect long lasting contraceptive effect of several weeks or months, as well as the ‘day after pill’ - are on the rise. The long-term side effects of these other contraceptive methods– both positive and eventually negative, in relation to cancer or other health outcomes - still need to be elucidated.

Eiliv Lund has educated and inspired an entire generation of medical researchers in Norway and elsewhere. His legacy will be long lasting, in the field of hormonal contraceptives and women’s health, as well as in many other areas of science.



References

- 1) Baksaas I, Lund E. Use of oral contraceptives and the occurrence of breast cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1984 Aug 10;104(22):1390-2.
- 2) Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet*. 1986 Sep 20;2(8508):650-4.
- 3) Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet*. 1986 Nov 29;2(8518):1272-3.
- 4) Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet*. 1987 May 2;1(8540):1042.
- 5) Lund E, Baksaas I. Mild side-effects of oral contraceptives *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1988 Oct 20;108(29):2491-4. [Article in Norwegian]
- 6) Lund E. The validity of different control groups in a case-control study. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(10):987-93.
- 7) Meirik O, Farley TM, Lund E, Adami HO, Christoffersen T, Bergsjö P. Breast cancer and oral contraceptives: patterns of risk among parous and nulliparous women--further analysis of the Swedish-Norwegian material. *Contraception*. 1989 May;39(5):471-5.
- 8) Lund E, Meirik O, Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and premenopausal breast cancer in Sweden and Norway: possible effects of different pattern of use. *Int J Epidemiol*. 1989 Sep;18(3):527-32.

- 9) Lund E. Re: "Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer". *Am J Epidemiol*. 1989 Nov;130(5):1066-8.
- 10) Lund E, Jacobsen BK. Use of oral contraceptives in relation to dietary habits and alcohol consumption. *Contraception*. 1990 Aug;42(2):171-7.
- 11) Jacobsen BK, Lund E. Level of education, use of oral contraceptives and reproductive factors: the Tromsø Study. *Int J Epidemiol*. 1990 Dec;19(4):967-70.
- 12) Lund E, Christoffersen T, Nesheim BI, Bergsjø P. [P pills and risk of cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991 Mar 10;111(7):832-4. [Article in Norwegian]
- 13) Lund E. Oral contraceptives and breast cancer. A review with some comments on mathematical models. *Acta Oncol*. 1992;31(2):183-6.
- 14) Holmberg L, Lund E, Bergström R, Adami HO, Meirik O. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A(3):351-4.
- 15) Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergström R, Grimelius L, Stalsberg H, Carlsen E, Baron JA, Persson I, Ekblom A. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jun;5(6):425-31.
- 16) La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, Mark SD, Chatenoud L, Braga C, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti MR, Hallquist A, Lund E, Levi F, Linos D, Negri E. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control*. 1999 Apr;10(2):157-66.
- 17) Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1375-81.
- 18) Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer*. 2003 Jul 20;105(6):844-50.
- 19) Kumle M, Alsaker E, Lund E. [Use of oral contraceptives and risk of cancer, a cohort study]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003 Jun 12;123(12):1653-6. [Article in Norwegian]
- 20) Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami HO, Lund E; Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer*. 2004 Apr 5;90(7):1386-91.
- 21) Kumle M, Weiderpass E, Alsaker E, Lund E. Use of hormonal contraceptives and occurrence of pregnancy-related pelvic pain: a prospective cohort study in Norway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004 Jun 22;4(1):11.
- 22) Dumeaux V, Lund E, Hjartåker A. Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer Dumeaux V, Fournier A, Lund E, Clavel-Chapelon F. Previous oral contraceptive use and breast cancer risk according to hormone replacement therapy use among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2005 Jun;16(5):537-44.
- 23) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Aug;13(8):1302-7.
- 24) Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Boeing H, Schütze M, Trichopoulos A,

- Trichopoulos D, Lagiou P, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Onland-Moret NC, Peeters PH, Dumeaux V, Redondo ML, Duell E, Sanchez-Cantalejo E, Arriola L, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Borgquist S, Lukanova A, Lundin E, Khaw KT, Wareham N, Key T, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Mouw T, Gallo V, Riboli E. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010 Jul 15;127(2):442-51. doi: 10.1002/ijc.25050.
- 25) Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Bamia C, Kyrozis A, Sacerdote C, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Peeters PH, van Gils CH, Lund E, Bakken K, Gram IT, Barricarte A, Navarro C, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Rodríguez L, Duell EJ, Hallmans G, Melin BS, Manjer J, Borgquist S, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Tsilidis KK, Romieu I, Rinaldi S, Vineis P, Riboli E. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2562-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0447. Epub 2010 Aug 27.
- 26) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Bakken K, Lund E, Berrino F, Fournier A, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Byrnes G, Chajes V, Rinaldi S, Chang-Claude J, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Koumantaki Y, Stasinopoulou G, Trichopoulou A, Palli D, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, van Gils CH, Peeters PH, Rodríguez L, González CA, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Dorronsoro M, Borgquist S, Manjer J, van Guelpen B, Hallmans G, Rodwell SA, Khaw KT, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2010 Nov 23;103(11):1755-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605965. Epub 2010 Nov 2.
- 27) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, Lund E, Fournier A, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Fedirko V, Rinaldi S, Romieu I, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Schütze M, Steffen A, Bamia C, Trichopoulou A, Zylis D, Masala G, Pala V, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Braem MG, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodríguez L, Travier N, Sánchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Larrañaga N, Jirström K, Manjer J, Idahl A, Ohlson N, Khaw KT, Wareham N, Mouw T, Norat T, Riboli E. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1436-42. doi: 10.1038/bjc.2011.371. Epub 2011 Sep 13.
- 28) Ritte R, Tikk K, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dossus L, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Grote V, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Weiderpass E, Dumeaux V, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, Vineis P, Merritt MA, Riboli E, Kaaks R. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer*. 2013 Dec 9;13:584. doi: 10.1186/1471-2407-13-584.

- 29) Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Tikk K, Fortner RT, Boeing H, Förster J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Papatesta EM, Masala G, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Polidoro S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Weiderpass E, Lund E, Argüelles M, Agudo A, Molina-Montes E, Navarro C, Barricarte A, Larrañaga N, Manjer J, Almquist M, Sandström M, Hennings J, Tsilidis KK, Schmidt JA, Khaw KT, Wareham NJ, Romieu I, Byrnes G, Gunter MJ, Riboli E, Franceschi S. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):1218-27. doi: 10.1002/ijc.29067. Epub 2014 Jul 22.
- 30) Merritt MA, Riboli E, Murphy N, Kadi M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dossus L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Fortner RT, Katzke VA, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Nakamura A, Weiderpass E, Quirós JR, Agudo A, Molina-Montes E, Larrañaga N, Dorransoro M, Cirera L, Barricarte A, Olsson Å, Butt S, Idahl A, Lundin E, Wareham NJ, Key TJ, Brennan P, Ferrari P, Wark PA, Norat T, Cross AJ, Gunter MJ. Reproductive factors and risk of mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; a cohort study. *BMC Med*. 2015 Oct 30;13:252. doi: 10.1186/s12916-015-0484-3.
- 31) Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, Pala V, Weiderpass E, Margall N, Dillner J, Gram IT, Tjønneland A, Munk C, Palli D, Khaw KT, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Fournier A, Fortner RT, Ose J, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, Orfanos P, Masala G, Tumino R, Sacerdote C, Polidoro S, Mattiello A, Lund E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Quirós JR, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Larrañaga N, Ekström J, Lindquist D, Idahl A, Travis RC, Merritt MA, Gunter MJ, Rinaldi S, Tommasino M, Franceschi S, Riboli E, Castellsagué X. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147029. doi: 10.1371/journal.pone.0147029. eCollection 2016. Erratum in: PLoS One. 2016;11(3):e0151427.

From transcriptomics in epidemiology, through functional causality to breast cancer diagnosis

Vanessa Dumeaux

Lund's work has been remarkably varied and at the forefront of innovation with the construction and the investigation of the Norwegian Woman and Cancer study (NOWAC). I am sure other participants will discuss his important contributions to cancer epidemiology and women's health. I will focus here on his series of papers describing how high-throughput genomics was uniquely integrated in NOWAC to identify molecular mechanisms that could establish functional causality between exposure and disease, and how these mechanisms were later used to develop a blood-based diagnostic test for breast cancer.

From relatively early in his career, Lund has been acutely aware of the limitations of the case-control studies. He did not want to face the criticisms of selection, recall and survivor biases and was determined to build a large nation-wide prospective cohort study to study the incidence of cancer in Norwegian women¹. Thus, Lund took advantage of the population registry in Norway and patiently, relentlessly, invited women to participate in this cohort. Between 1991 and 1997, more than 100,000 were included and NOWAC was shown to be representative of the entire Norwegian female population given the corresponding age groups in terms of lifestyle and incidence rates of cancer regardless of sites².

In addition of information collected by questionnaires and cancer incidences reported by the Norwegian cancer registry, Lund initiated several biobank. In 1998, blood samples were collected from some NOWAC participants as part of a collaboration with the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) regrouping 10 European nation-wide prospective cohort studies such as NOWAC. But, in 2002 Lund also developed a unique biobank within NOWAC collecting blood samples in which RNA will be preserved and used to measure the expression of every genes in peripheral blood cells. This could be done thanks to the emerging technology of high-throughput gene expression microarrays. His vision was

to use these blood-derived gene expression profiles to develop a diagnostic test for breast cancer and bio-monitor diverse exposures and their impact on disease incidence³.

This project funded by ERC in 2009 – TICE, Transcriptomics in cancer epidemiology – was considered as a high risk-high gain project. From this application, Lund defined the new concepts of Systems epidemiology⁴ and functional causality⁵. In particular, the project explores the potential for functional genomics in blood and tissues from humans to improve the understanding of carcinogenesis and infer causality between exposure and disease.

To develop such genomics signatures in blood, Lund first sets out to define the most robust laboratory methodologies for RNA profiling of blood cells⁶, and investigated “normal” inter-individual variation in healthy individuals⁷. These studies served as stepping-stones to several studies that investigated how the signatures can be used to detect systemic molecular processes deregulated in response to defined exposure⁸⁻¹⁰. These manuscripts highlight specific behavioral programs, such as metabolism or signaling, deregulated in the individual’s blood cells that are biological and/or pathological responses to a given condition in the general population (eg exposure to organic pollutants).

Lund also used these blood-based gene expression signatures to develop new ways to diagnose the disease. Lund reminds in his recent publication¹¹ that cancer risk is influenced by our genes and by what factors we are exposed to through our surroundings and lifestyle, but more than a decade of genome-wide association studies has shown that there are very few genes (SNPs) with big effects. However, revealing and exploiting the functional, molecular mechanisms that make up the continuum of events between exposures and diseases may prove more useful¹².

Thus, Lund compared blood gene expression signatures between breast cancer cases and healthy controls from NOWAC and a robust and reproducible diagnostic signal specific to breast cancer reflecting an overall systemic immunosuppression of the patient. At first, the

University carried the patent, before the rights got transferred to Lund in 2017. In parallel, Lund explored the use of transcriptomic profiling for early detection of breast cancer, using blood samples collected from healthy women within 5-years prior their diagnosis¹³. Cancers that are clinically detected between screenings and are diagnosed with positive node status displayed the most prominent profiles, and the profiles do fluctuate with time. Lund is currently planning a pilot to test these transcriptomic biomarkers in conjunction with the national mammography screening program¹¹.

Several questions remain open to best exploit blood-based gene expression signatures. In large epidemiological studies like NOWAC, RNA stabilization in whole blood is compulsory. However, our ability to measure genes expressed in immune cells is limited due to the large fraction of reticulocyte-derived globin RNA present in whole blood. Immune cells have been defined as the most transcriptionally active of all cell types in blood and may give the most sensitive gene expression profiles in response to the presence of the disease. In addition, certain immune cell types are present in too small proportions in whole blood to be studied accurately although they might carry the most robust signals to differentiate between stage or subtypes of the disease. Interestingly, new technology such as single-cell sequencing now offers new exciting avenues to further investigate these matters.

This is obviously just the beginning but Lund's inspiring work certainly points us to the potential of using blood-based functional genomics biomarkers to infer causality and to further improve disease diagnosis. One might think of the best way to detect and decipher these signals but I strongly believe that these will eventually have a large impact on cancer research and, with time, in the clinic.

References

- 1 Lund, E. *et al.* Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study--NOWAC--Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol* **37**, 36-41, doi:10.1093/ije/dym137 (2008).
- 2 Lund, E. *et al.* External validity in a population-based national prospective study--the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer Causes Control* **14**, 1001-1008 (2003).
- 3 Dumeaux, V. *et al.* Gene expression analyses in breast cancer epidemiology: the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort study. *Breast cancer research : BCR* **10**, R13, doi:10.1186/bcr1859 (2008).
- 4 Lund, E. & Dumeaux, V. Systems epidemiology in cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**, 2954-2957, doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0519 (2008).
- 5 Lund, E. & Dumeaux, V. Towards a more functional concept of causality in cancer research. *Int J Mol Epidemiol Genet* **1**, 124-133 (2010).
- 6 Dumeaux, V., Lund, E. & Borresen-Dale, A. L. Comparison of globin RNA processing methods for genome-wide transcriptome analysis from whole blood. *Biomark Med* **2**, 11-21, doi:10.2217/17520363.2.1.11 (2008).
- 7 Dumeaux, V. *et al.* Deciphering normal blood gene expression variation--The NOWAC postgenome study. *PLoS Genet* **6**, e1000873, doi:10.1371/journal.pgen.1000873 (2010).
- 8 Olsen, K. S. *et al.* Plasma fatty acid ratios affect blood gene expression profiles--a cross-sectional study of the Norwegian Women and Cancer Post-Genome Cohort. *PLoS one* **8**, e67270, doi:10.1371/journal.pone.0067270 (2013).
- 9 Rylander, C. *et al.* Using blood gene signatures for assessing effects of exposure to perfluoroalkyl acids (PFAAs) in humans: the NOWAC postgenome study. *Int J Mol Epidemiol Genet* **2**, 207-216 (2011).
- 10 Waaseth, M., Olsen, K. S., Rylander, C., Lund, E. & Dumeaux, V. Sex hormones and gene expression signatures in peripheral blood from postmenopausal women - the NOWAC postgenome study. *BMC Med Genomics* **4**, 29, doi:10.1186/1755-8794-4-29 (2011).
- 11 Olsen, K. S. & Lund, E. Population-Based Precision Cancer Screening-Letter. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **26**, 975, doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0903 (2017).
- 12 Lund, E., Plancade, S., Nuel, G., Bovelstad, H. & Thalabard, J. C. A processual model for functional analyses of carcinogenesis in the prospective cohort design. *Med Hypotheses* **85**, 494-497, doi:10.1016/j.mehy.2015.07.006 (2015).
- 13 Lund, E. *et al.* A new statistical method for curve group analysis of longitudinal gene expression data illustrated for breast cancer in the NOWAC postgenome cohort as a proof of principle. *BMC Med Res Methodol* **16**, 28, doi:10.1186/s12874-016-0129-z (2016).

Translational Cancer Research meets NOWAC – In a mirror in a riddle

Lill-Tove Rasmussen Busund

“Do you have blocks”?

“Blocks”?

“Yes, tissue blocks”

After a rather random conversation in the corridor of the faculty, Eiliv, our colleagues and I initiated an increasing integration of epidemiology, pathology, oncology and molecular biology. The reason seemed simple: Joining these disciplines could enable us to bridge some gaps in the understanding of carcinogenesis and search for markers for early detection of metastatic cancer development.

How? Identify common denominators of prognostic biomarkers in blood from healthy women and in their future, upcoming cancer tissue. Common blood and tissue biomarkers related to clinical outcome of the cancer patients could be potential early predictors of harmful cancers. We thought.

Why? Because the spread of cancer to other sites of the body accounts for the vast majority of cancer deaths, not the primary cancer itself. To improve survival, early detection of the metastatic process is pivotal.

Background

Since the development of cancer and its metastasis is an evolutionary process and stochastic in nature [1], metastasis can occur at any time during the carcinogenic process.

Categorization of genes into drivers and passengers may fail to acknowledge the complexity of the carcinogenic and metastatic processes [2]. The driver and passenger perspective has been useful for understanding advanced cancers. For early detection, however, this perspective may mislead our thinking by falling into the trap of over-diagnosis and over-treatment, both being increasing challenges in modern health care in our part of the world [3].

This difficult task will require more attention paid to outcomes other than cancer, by also considering premalignant and nonmalignant tumors. Analysis of normal tissue, benign tumors, premalignant tumors and subtypes of malignant tumors, as well as their corresponding metastases, can distinguish between a predisposing epigenetic change tending towards metastasis and a change tending simply towards growth advantage [4]. Carcinogenesis and metastasis leave molecular footprints that can be detected and potentially used as predictors long time before diagnosis of the primary cancer [5]. Loss of function in tumor suppressor genes or upregulation of oncogenes can contribute to the malignant transformation. Traditionally, these genes were thought to exert their functions through DNA transcription and subsequent protein translation based on the Central Dogma of molecular biology. RNA was previously viewed as a mere transmitter of genetic information and the discovery of non-coding RNAs in the 1950s began to undermine the scientific level of the Central Dogma. In the beginning this information failed to eliminate such notoriety as body “garbage” or transcriptional “noise” for decades. The RNA was not fully appreciated until the 1980s, and during the last decades its significant cellular roles as regulators and effectors have been unveiled [6]. The protein-coding genes account for only 2–3 % of the total human genome, of which at least 75 % is actively transcribed without encoding protein [7,8,9].

Among the molecular footprints of both the carcinogenic and metastatic processes is a variety of **epigenetic** biomarkers providing regulatory information to a gene. From the NOWAC cohort important data has so far come from DNA-methylation studies. The microRNAs however, are relatively new players in the group of epigenetic regulators. They are short, non-coding RNAs of typically 22 nucleotides in length and relatively few in numbers compared with mRNAs. They are able to silence gene expression by targeting partially complementary regions of mRNAs and inhibiting protein translation conferring all known hallmarks of cancer [10]. This makes them a promising field of research, both as cancer biomarkers and potential “drugable” targets [11].

Here comes the tissue blocks. They are valuable, formalin-fixed and paraffin-embedded tissue and constitute the traditional diagnostic pathology archival material worldwide, just waiting patiently for a more important role in cancer research.

The small size of the micro-RNAs makes them well preserved in tissue blocks. The excellent preservation enables comparative analyses of untargeted microRNA microarrays from preserved blood from healthy NOWAC donors stored in research biobanks and their future cancer tissue blocks archived in diagnostic pathology departments [12].

Material and Methods

The project builds on sound epidemiological design in the nation-wide, population based Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) [13], covering high quality biological material preserved in biobanks containing; 1) blood samples from 50.000 healthy women collected in 2003-6, 2) blood samples from patients having benign and malignant tumors, and metastases corresponding to the primary malignant tumors stored in hospital archives. The cohort has a follow up period of at least ten years. For breast cancer studies, a linkage to the hospital register allow access to each woman with a registered histological breast diagnosis from the pathological laboratories at the University Hospital of North Norway (UNN) in Tromsø and the Central Hospital of Nordland in Bodø.

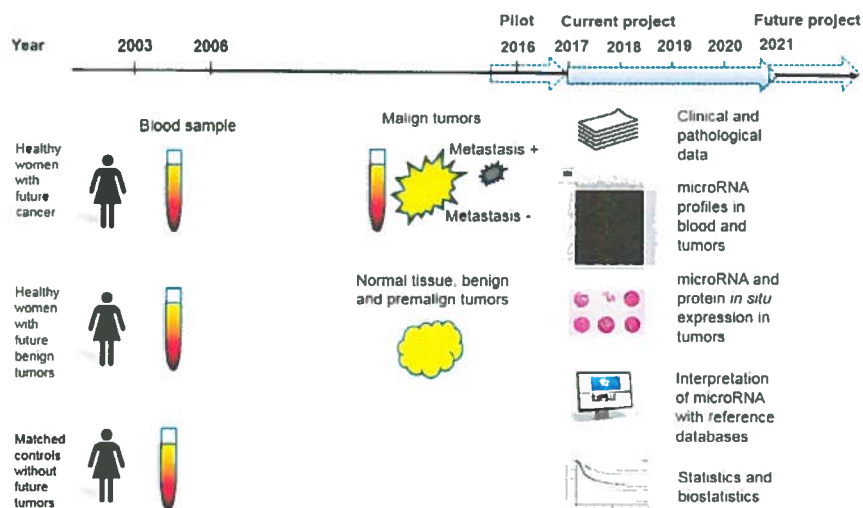
In 2016, 350 NOWAC breast cancer patients, 80 corresponding metastases and 250 non-malignant tissues (50 normal breast tissues, 100 benign tumors and 100 premalignant tumors) were collected from the pathological archives in Tromsø and Bodø.

The breast tumors are staged according to The International Union Against Cancer (UICC) TNM classification, and histologically subtyped and graded according to the World Health Organization guidelines [14]. These data are available at the two participating pathology departments. Classification based on tumor size, nodal status, distant metastasis, histology, *in situ* carcinomas, receptor status, Her2 status, Ki67 status and other molecular expressions are key pathological variables. To confirm the diagnoses, sections of the breast tumors has been reviewed independently by two experienced pathologists, blinded to any other information.

Detailed clinical data for all cases are available in medical records and allow us to stratify our cases according to clinical status, enhancing the likelihood of identifying clinically relevant markers. The combination of microarrays of blood and cancer tissue, *in situ* hybridization and immunohistochemistry of tissue micro arrays, functional studies of cell lines, and well-founded statistics and bioinformatics, enable us to generate reliable data. Pathological data

together with different survival endpoints will extend the analytical repertoire by enabling several clinical relevant subgroup analyses.

A joint venture overview



Preliminary results

Our preliminary data indicate that biomarkers from different compartments (as blood and tumors) from individual patients are of different entities and profiles. Our expectations of finding common denominators in blood and tumor have faded for the benefit of a modified hypothesis embracing the complexity of the nature of cancer biomarkers as time-dependent and compartment-dependent immune related responses. Cancer signals from different compartments of the body appear to move around as enigmatic mirror images.

Today, cancer diagnostics in clinical pathology rely on the assumption that biomarkers for diagnoses, prognoses and treatment response are to be found in the primary tumors.

Although there is a wide range of survival within subgroups of cancer – which indicates a need for more precise diagnostics - the diagnostic taxonomy and procedures in pathology

are developed and based upon this assumption. By introducing liquid biopsies in early cancer diagnostics, a broader understanding of the carcinogenic process and novel taxonomy of cancer entities are crucial.

The research groups

The two research groups, Systems Epidemiology (leader Eiliv Lund) and Translational Cancer Research Group (IMB: leader Lill-Tove Rasmussen Busund, IKM: leader Tom Dønnem) have solid experience and knowledge with the methodology of this project. The joint venture is multidisciplinary and consists of pathologists, oncologists, epidemiologists, biostatisticians, machine learning specialists, molecular biologists, gene technologists and biomedical laboratory scientists. The participating researchers have established interdisciplinary collaborations through regular meetings, seminars, joint authorships, and joint mentoring of PhD students. Of note, the researchers involved have launched initiatives aiming at co-localization of students and staff. This will be a continued effort of the groups in the years to come.

We are in the process of identifying profiles of early epigenetic biomarkers of future metastatic cancer and thereby we hope to contribute to improved diagnostics, treatment, and survival. The translational approach may solve major diagnostic shortcomings in pathology and oncology. As early and precise diagnostic markers in cancer are highly needed, the results from this study could propose relevant targets for therapy with significant clinical relevance.

References

- [1] Greaves M. Clonal evolution in cancer. *Nature*, 2012. 481(306)
- [2] Stratton MR. The cancer genome. *Nature*, 2009. 458(719)
- [3] Esseman LJ. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*, 2014.15(234)
- [4] Kuhner MK. Limitations of the Driver/Passenger Model in Cancer Prevention. *AACR*, 2016.1940(6207)
- [5] Inns J. Circulating microRNAs for the prediction of metastasis in breast cancer patients diagnosed with early stage disease. *The Breast*, 2015. 24(364)
- [6] Gomes AQ. Non-coding RNAs: multi-tasking molecules in the cell. *Int J Mol Sci*. 2013.14(8).
- [7] Djebali S. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012. 489(7414).

- [8] Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012.489(7414).
- [9] Ium T. ENCODE project writes eulogy for junk DNA. *Science*. 2012.337(1159).
- [10] Larrea E. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. *Int. J. Mol. Sci.* 2016.17(627)
- [11] To KK. MicroRNA: a prognostic biomarker and a possible drugable target for circumventing multidrug resistance in cancer chemotherapy. *J Biomed Sci*, 2013. 20(99)
- [12] Klopfleisch R. Excavation of a buried treasure DNA, mRNA, miRNA and protein analysis in formalin fixed, paraffin embedded tissues. *Histol Histopathol*. 2011. 26(797)
- [13] Lund E. Cohort profile: The Norwegian Women and Cancer Study – NOWAC - Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol*, 2008. 37(36).
- [14] World Health Organization guidelines: Tumors of the Breast, 2012. ISBN 978-92-832-2433-4

Eiliv and Computer Science

Lars Ailo Bongo, Bjørn Fjukstad, Einar Holsbø, Morten Grønnesby

Introduction

Systems Epidemiology [1] and Computer Science are two rather different fields. Still, we have had fruitful collaboration with Professor Eiliv Lund since 2011 when Eiliv contacted us since he had realized that the size and complexity of the data in the Norwegian Woman and Cancer (NOWAC) [2] study required a novel approach for data analysis and exploration, and that this approach would be very computationally demanding. We have since worked together to build and use computer systems to realize this approach, and are moving towards our goal of implementing the tools needed to transfer the many possible epidemiological designs of NOWAC to actionable biological insights.

During our inter-disciplinary collaboration, we have learned a lot, especially how an excellent (epidemiological) study design provides opportunities for answering many research questions, and the importance of careful selection of the right data, variables, methods, and team to properly answer these questions. Experimental computer science has traditionally been weak on these areas but they are becoming increasingly important with the recent focus on data analysis.

We have also learned other lessons, including the importance of enjoying the good life. For, example, our internal metric for the response time of a computation is now the number of cups of (good) coffee that the user will enjoy while waiting for the answer.

In the rest of this paper, we describe the work we have done with Eiliv, including the motivation behind the work.

Swimming in data

The Department of Compute Science has a display wall, which is a wall-sized display controlled by a gesture control system (Figure 1). This inspired our initial goals for the collaboration; to make a system where the analyst gains insight by swimming in the NOWAC data. We still do not have a system for swimming in data, but the new room-sized virtual reality kits provide an exciting opportunity for building such a system.

Our first data visualization tool was Kvik Pathways [3] which is an application for exploring gene expression data in the context of biological pathways (Figure 2). We have used Kvik Pathways to explore data from both a cross-sectional study design and a case-control study within the NOWAC cohort. This work was done with Associate Professor Karina Standahl Olsen. We later used our experiences and Kvik Pathways backend to re-implement the Matched Interactions Across Tissues (MIxT) [4] web application for exploring and comparing transcriptional profiles from blood and tumor samples (Figure 3). This work was done with Dr. Vanessa Dumeaux and Professor Michael Hallett at Concordia University. Finally, we extracted the key components of a Kvik Pathways and MIxT such that these can be shared and reused to develop additional data exploration applications in systems biology [5]. We use the microservice architecture to separate an application into smaller components and to integrate advanced statistical software, up-to-date information from biological databases, and modern data visualization libraries.



Figure 1: The Tromsø Display Wall that inspired Eiliv's swimming in NOWAC data vision. Bjørn is in the middle and Einar is on the right.

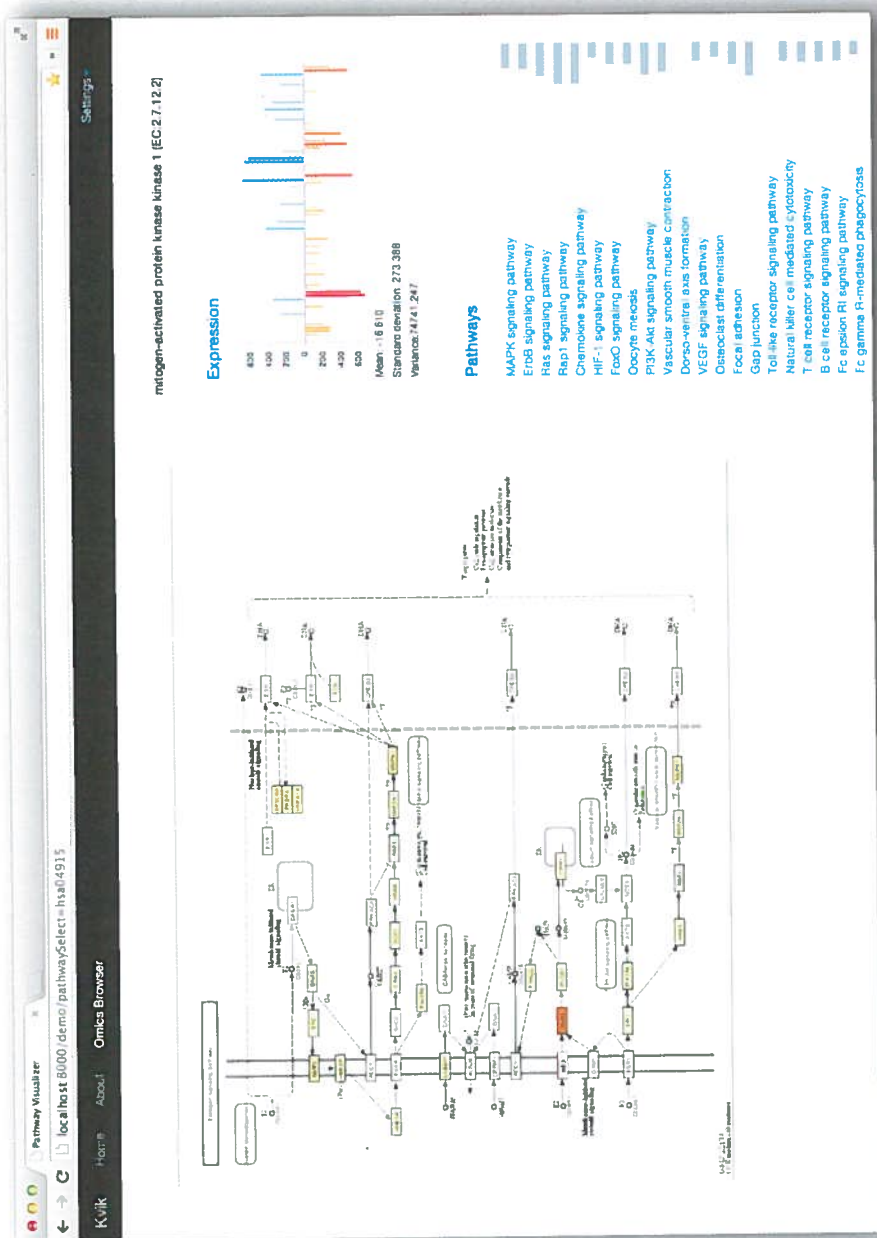


Figure 2: Screenshot from the Kvik system that was the first data exploration system for NOWAC data.

Matched Interaction Across Tissues (MixT)

The Matched Interaction Across Tissues (MixT) is a system designed for exploring and comparing transcriptional profiles from two or more matched tissues across individuals. Here, the MixT system is applied to tumour and blood transcriptional profiles from breast cancer patients from the Norwegian Women and Cancer study.



Network View



Modules



Figure 3: Screenshot from the MixT web application.

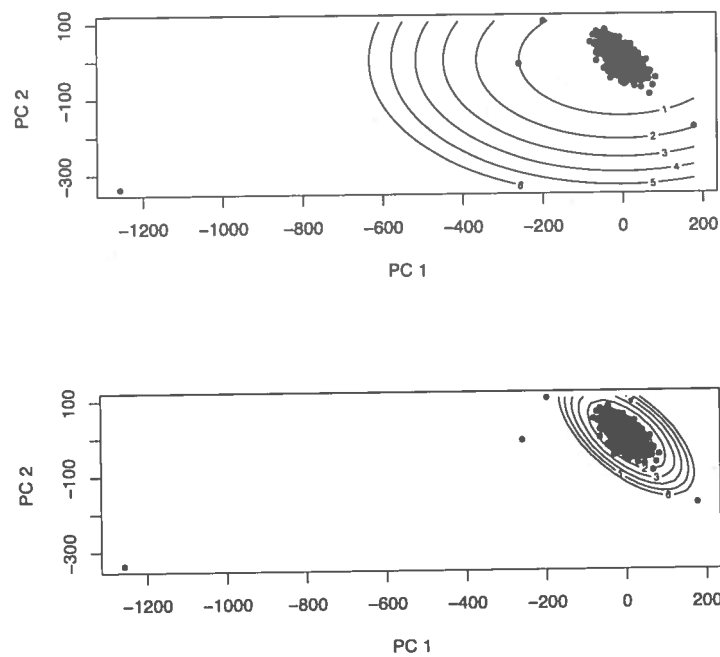


Figure 4: One of the visualizations in the standard operating procedure for outlier removal in large scale epidemiological datasets.

Pippelinen

The lack of reproducibility in life science experiments and analyses has become a big concern. Eiliv has made great efforts to ensure that the NOWAC data analyses are standardized, documented, and reproducible. We have published a standard operating procedure (SOP) for outlier removal in large transcriptome datasets [6] (Figure 4). This answers the call to strengthen the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE). The work was done with Dr. Hege Marie Bøvelstad. We have also created a standardized pipeline and visual interface for data selection and pre-processing for different study designs, called and pronounced in Norwegian, Pippelinen (unpublished). Pippelinen will both reduce the speed of generating the needed data for different research projects and in addition document the process to ensure reproducibly. An extension of the Pippelinen work is the Walrus system (unpublished) that facilitates development of reproducible data analysis pipelines. Walrus leverages software containers to provide reproducible execution environments, and modern version control systems to capture provenance of data and tool parameters.

Purple burgers

Machine learning has transformed both Compute Science and the society. Having a unique and large dataset such as NOWAC offers many opportunities for both applying machine learning methods to gain new biological insight, but also the development of new machine learning and statistical methods.

Through Eiliv, we have established a good collaboration with Professor Etienne Birmelé and Assistant Professor Vittorio Perduca at Paris Descartes. During one of our many meetings Eiliv has arranged in Paris, we went for burgers (being computer scientists) in an unforgettable purple restaurant. We may have planned how to develop the machine learning methods that use gene expression measurements from blood samples to predict breast cancer metastasis [7]. We compared several predictive models and proposed a biologically motivated variable selection scheme. We obtain better predictions and more stable predictive signatures by using curve selection and found some evidence that metastasis can be detected in blood samples (Figure 6). We are now building systems for integrated analysis of multiple levels of genomic data including mass spectrometry data (unpublished). We are working with Professors Tom Dønnem and Lill-Tove Busund, and Associate Professor Torkjel Sandanger.

La Bourse

We have also been inspired by Eiliv in our other projects. One example is Eiliv's experiences submitting disclosure-of-inventions (Dofl's) for some of the biomarkers found in the NOWAC analyses, and his experiences submitting and getting patent accepted [8]. We were inspired to submit three Dofl's ourselves, and since the time to market is much shorter for computer science than medicine, we have established the Medsensio AS company based on this work.

Future Work

We will continue our research with Eiliv and our other collaborators in the Systems Epidemiology group. The many interesting topics we are either working on, planning to do, or hoping to do, include quick exploration of cancer biomarkers, supporting the analyses of

complex epidemiological designs, machine learning for cancer prediction and diagnosis, deep learning on integrated cancer data, and building end-to-end infrastructure for functional genomics tests.

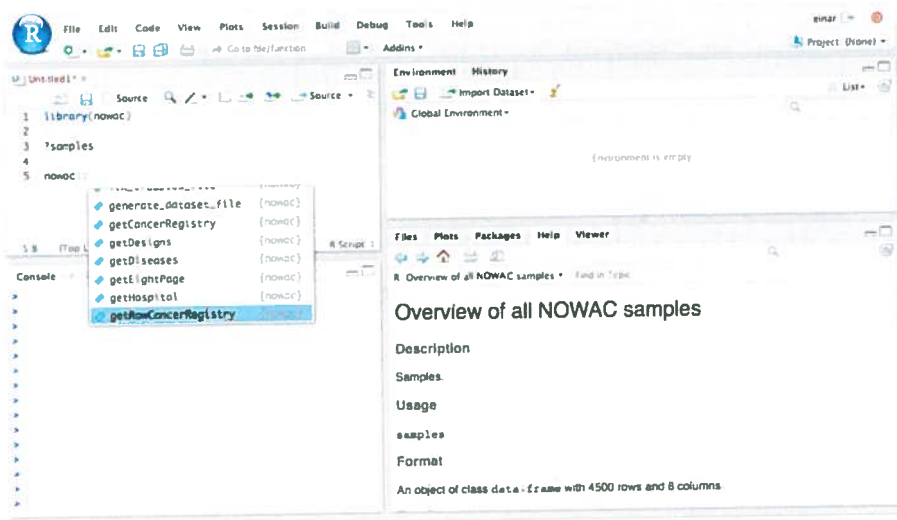


Figure 5. Screenshot from the Pipelinen backend that standardizes NOWAC data preprocessing.

Curve selection bypasses need for stratification,
using both is better

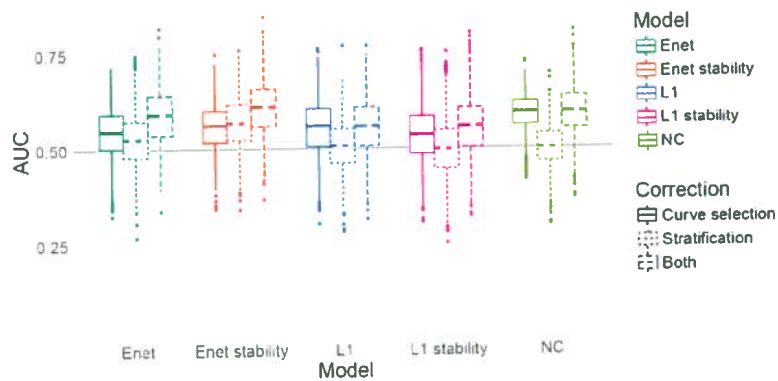


Figure 6: Comparison of machine learning methods to predict breast cancer metastasis.

References

- [1] E. Lund and V. Dumeaux, "Systems epidemiology in cancer," *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 17, no. 11, pp. 2954–2957, Nov. 2008.
- [2] E. Lund *et al.*, "Cohort Profile: The Norwegian Women and Cancer Study—NOWAC—Kvinner og kreft," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 37, no. 1, pp. 36–41, Feb. 2008.
- [3] B. Fjukstad, K. Standahl Olsen, M. Jareid, E. Lund, and L. A. Bongo, "Kvik: three-tier data exploration tools for flexible analysis of genomic data in epidemiological studies," *F1000Research*, Jun. 2015.
- [4] Vanessa Dumeaux *et al.*, "Interactions between the tumor and the blood systemic response of breast cancer patients," *PLOS Comput. Biol.*, vol. to appear.
- [5] B. Fjukstad, V. Dumeaux, K. S. Olsen, E. Lund, M. Hallett, and L. A. Bongo, "Building Applications for Interactive Data Exploration in Systems Biology," in *Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*, New York, NY, USA, 2017, pp. 556–561.
- [6] H. M. Bøvelstad, E. Holsbø, L. A. Bongo, and E. Lund, "A Standard Operating Procedure For Outlier Removal In Large-Sample Epidemiological Transcriptomics Datasets," *bioRxiv*, p. 144519, May 2017.
- [7] E. Holsbø, V. Perduca, L. A. Bongo, E. Lund, and E. Birmelé, "Curve Selection For Predicting Breast Cancer Metastasis From Prospective Gene Expression In Blood," *bioRxiv*, p. 141325, May 2017.
- [8] V. DUMEAUX and E. LUND, "Gene expression profile in diagnostics," WO2014081313 A1, 30-May-2014.

Une force tranquille en marche: Ten years of a Norwegian- French Collaboration

Jean-Christophe Thalabard

Introduction

It is tempting to place this modest contribution under the auspices of the famous Mallarmé's poem "Un coup de dés jamais n'abolira le hasard" [[Mallarmé, 1897](#)], written in a period where the rationalist thinking was taking over and which still generate numerous interpretations [[Meillassoux, 2011](#)].

Encounter with Eiliv: an unexpected event and its mediators

During a hot day of July 2005, I was working in my office in the department of gynaecological endocrinology in Necker Hospital in Paris, when I unexpectedly received a phone call by Françoise Clavel, a senior research scientist at Inserm, very well known within the epidemiological community as the initiator and head of the E3N cohort of French women, part of the EPIC study. A PhD student she was co-supervising, was about to defend her work and they were contacting people to be part of the defense jury. The PhD student was Vanessa Dumeaux, who initially graduated as a pharmacist, like Françoise. She had then left Poitiers to enter into a Master program in epidemiology at ISPED in Bordeaux with an internship under supervision of Françoise in Inserm in Villejuif. Her strong determination to expand her horizon beyond her country borders came to the ears of Eiliv, who had, for some unknown reasons, a crush on France for a long time, conformed by frequent visits to IARC in Lyon in the context of the EPIC study. It resulted with a proposal of a PhD work under his supervision in collaboration with Françoise. Much could certainly be said about this initial event, which led to this PhD work, including Vanessa's limited skill in properly localising Tromsø on the Norwegian map. It was precisely the work I was now proposed to review. Two French referees were requested in order for Vanessa to candidate for a European PhD diploma. I was one of them, the other one was Thierry Maudelonde, professor of Molecular Biochemistry at the faculty of Medicine in Montpellier. We knew each other rather well as we were both former residents and trainees of Professor Pierre Mauvais-Jarvis, a founder of

the field of gynaecological endocrinology in France, although our paths did not cross for several years at this time.

The topic concerned an epidemiological approach of the effects of hormonal treatments, including oral contraceptives, on breast cancer risk. It was a topic I was interested in for some years, and I knew the great achievements of the Norwegian team in this regard. Therefore, I had no reason to refuse except for practical reasons. Françoise warned me that I had to accept to make a report in English about the manuscript and that I had to accept traveling for the defense to the north of Norway, to Tromsø. She assumed I did not know where it was, adding that she could totally understand I could be reluctant to travel to, considering the fact that the defense was planned for the next November. She was wrong, as the previous year, in August 2004, Christine, my wife, and myself had the chance to trek in Svalbard. On our way in from Oslo, we had to stop in Tromsø, waiting for a connecting flight to Longyearbyen. We walked a little bit outside the airport. It was already late evening. The surrounding landscape was quiet and still sunny, giving us a small flavor of the summer there. We could see a bridge in the back crossing the fjord, leaving us with the question of the exact location of the city. Discovering this Nordic city and in addition at another season, could only stimulate my curiosity!



August 2004, Tromsø airport. Waiting for a connecting flight to Svalbard

Hence I went back to Tromsø in November 2005, arriving late at night in a much colder environment, unable to understand where the taxi was driving me through a dedalous of

tunnels until seeing the lights of the harbor. The next day, the defense was a rather long and intense moment as the jury was large and international. In addition to local members, it was composed indeed of colleagues coming from the USA, Italy and France. Vanessa went through the defense very well.



The post-defense party

After the defense, we had a very friendly dinner at the university, which gave us the opportunity of informal exchanges. I found Eiliv to be a very kind and open minded character with a lot of humor, rather unusual among epidemiologists. We found some common interests and we agreed to keep in touch.

A first sabbatical in Paris: Autumn 2007

In 2007, I was no longer at Necker hospital. I had joined as a senior clinical consultant the gynaecological endocrine unit headed by Prof. Anne Gompel in the Hôtel-Dieu hospital, whereas I was a member of the statistical group of the CNRS unit 8145 in applied mathematics within the Paris Descartes University. Eiliv had the possibility of a sabbatical in Paris. He was looking for an official invitation letter from an academic institution in Paris and I proposed to welcome him in the MAP5. Professor Christine Graffigne, at this time head of the laboratory, warmly agreed to this proposal, and when Eiliv arrived, he was proposed to share her office, right across mine. At this moment Eiliv was still heavily involved in various meetings connected to EPIC and had frequent visits to the Evry genopole, located in the distant south suburbs of Paris, in order to develop, with Vanessa, some collaborations in genomics data processing. We had time to start discussing about both endogenous and exogenous hormone exposure and breast cancer risk and the controversies about progestin

exposure. One of the simple questions was whether the French women was different from the Norwegian women in term of breast cancer risk, when exposed to the same environmental exposures, including food, alcohol consumption and hormones? We were both aware of the importance of the reproductive factors and the importance of the time-scale. We had in mind simple analysis and visualization tools, able to cope with the different forms of censoring and, finally, we decided to prepare data for Poisson regression. At this time I was a little bit familiar with the free R software and the dedicated package Epi containing the Lexis functions, written by Castersen and Plummer [[Carstensen et al., 2017](#)]. In constant interaction with Eiliv's collaborators in Tromsø, we spent some time in defining rules for extracting some important variables like the menopausal status and the duration of exposure to hormone treatments.

The initiation of the parity study

We both knew the already reported protective effect of parity on breast cancer risk, but we had the opportunity to check this result on a homogeneous NOWAC dataset. We figured out that this first step on the NOWAC dataset could be replicated secondly on the E3N dataset, thus benefiting of the EPIC common background. To our great pleasure, the first results nicely showed an inverse linear relationship of the breast cancer incidence according to parity. This parity study has been going on for the past 10 years, progressively incorporating information from the subsequent questionnaires and updates on breast cancer diagnosis. The recent incorporation of gene expression data by Igor Snapkov represents the most recent and important advance by its originality to this work in progress.

Later outcomes

The Poisson seminar in Karasjok, March 2011

As the poisson regression approach appeared less familiar to the young generation of epidemiologists and statisticians working on NOWAC, Eiliv decided in 2011 to organise a seminar on this topic and, in order to make it attractive, he had the superb idea of organising it in Karasjok, in the Sami area. I already had the chance to hear about the Samis by Eiliv and Unni, but now I was offered the possibility of discovering this place and their people. Christine adhered with enthusiasm to this perspective and some weeks later we were in a cold and snowy breath taking and calm landscape. Eiliv had invited Marit Veierød from Oslo

to remind us the statistical theory of poisson regression. Then Sven Sandin from Sweden, Tonje Braaten and myself shared our experience of poisson regression with SAS, R and Stata, before fixing some decision rules for constructing variables and imputing missing data. But the scientific sessions cannot summarize this wonderful journey, as we had the chance to walk around, to visit the Sami Parliament, to drive a reindeer sled under the guidance of local people and to share a reindeer dinner around a campfire within a hut open to the sky. The weather conditions did not spare us from unexpected delays. But it just added to the great souvenir of this seminar.



Eiliv on the sled!

Seminars and the Aurora Application

During this first sabbatical in Paris, Eiliv gave several seminars presenting the NOWAC study and the present challenges, including a seminar with statisticians from MAP5 which was attended, among others, by Adeline Samson, Antoine Chambaz, Avner Bar-Hen, Yves Rozenholc and a seminar in Hôtel-Dieu attended by Anne Gompel, Geneviève Plu-Bureau and Kim-Hanh Le Quan Sang. We then decided to apply for a joint French-Norwegian grant (Aurora grant) allowing to foster the collaboration and elaboration of common projects. In parallel, Sarah Zittoun, a master student at Paris Descartes University, did her master thesis under my supervision on the comparison between women of the NOWAC cohort and the women from the E3N cohort using a common approach [\[Zittoun, 2009\]](#). In 2009 as well, two students of the advanced course in epidemiology of the master IMSV at Paris Descartes,

Laurent Esteve and Camille Martinet, took benefit of exchanges with Eiliv while learning how to practically use the Lexis diagram approach using a random sample of the NOWAC dataset.

The PROGEP project

In our exchanges, we realised that gynaecologists in both France and Norway shared the same concerns about the ban on hormonal replacement therapy in women with menopausal symptoms. We discovered that our Norwegian colleagues were also eager to gain knowledge about the net effects of hormonal replacement therapy according to the type of progestin associated with the oestrogen component. The original idea was to perform a randomised trial comparing the gene expression before and after a 6 month exposure either to a combined estradiol+ 17 hydroxy-progesterone treatment or estradiol + placebo. We planned to recruit women with menopausal symptoms in both France and Norway. Kim Hanh Le Quan Sang, an expert pharmacologist, who used to work with me when I was heading the Clinical Research Unit in Necker Hospital, provided us with her expertise in building an e-CRF. Vanessa was indeed the PI of the PROGEP study, directly supervising the Bodø Center. In the course of the preparation of the project, I acted as an intercessor between Vanessa and the group headed by Bernard Jegou in Rennes (France), working on environmental exposure and reproductive risks at large. We visited Rennes on September, 26th, 2007.

The colleagues from the Norwegian center in Bodø visited the gynaecological unit in Hôtel-Dieu, Paris, while, thanks to the Aurora financial support, Genevieve Plu-Bureau and Mirabelle Detoef, two French Gynaecologists, and Kim-Hanh Le Quan Sang, an expert in pharmacology and in the logistic of clinical trials, visited the Bodø center, before cruising back to Tromsø via the Hurtigruten service.



The French team visiting Bodø

In Paris, we applied for funding from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) but our application failed to be funded. Running a randomised trial on gene differential expression outcomes as a surrogate marker of a short term hormone gene expression effect was considered at this time too original and outside the scope of the call. Therefore, to our great despair, only the Norwegian side was funded and indeed carried out, including thirty women. Preliminary data analysis was performed by Vanessa.

The TICE Project, 2008

Like a great music conductor, Eiliv has a deep knowledge of his field and is able to put all the pieces of the puzzle together to move forwards and to generate optimal conditions to make scientific progresses. He proposed new words to describe the necessary evolution of modern epidemiology in the era of omics data, *systems epidemiologic* and *globalomics*, urging for developing new analytical tools. To our great luck, he associated us to the Transcriptomics In Cancer Epidemiology (TICE) project which successfully went through the European Advanced Grant Scheme process and got funded. It marked the beginning for a series of international 2-3 day workshops bringing together mostly epidemiologists and mathematicians with their different approaches and expertise including statistics, survival analysis, data mining, Bayesian networks to name a few. It started in Tromsø, followed by Paris, Tel Aviv, Lipari and it ended in Tromsø. All these workshops combined intense working sessions with times for relaxing and enjoying the environment. At all of these workshops, Eiliv, very patiently, explained and explained again the originality and particularities of the NOWAC prospective design.

TICE allowed for exploring many statistical approaches and it is not the place here to quote them all. Senior faculty colleagues from the MAP5 contributed to this team effort, like Yves Rozenholc and Gregory Nuel. This immersion within TICE deeply marked their professional trajectories, with an orientation towards biology and medicine related topics: Yves Rozenholc became in 2016 full professor of statistics at the faculty of pharmacy, Paris Descartes University whereas Gregory Nuel became CNRS research director and moved to the laboratory of probability and stochastic models (LPMA) at Pierre & Marie Curie University. This is particularly true for Sandra Plancade, who took the personal risk after a PhD work in theoretical statistics to move to a post doc position into the world of epidemiology, which was totally new for her, confronting herself with "real" data. She joined

there Hege Bøvelstad, the two of them forming for a while a friendly team bringing an original statistical support to Eiliv's think tank.

Young master students also helped fostering these interactions and benefited from a generous support from TICE, like Benjamin Sadacca (IMSV master, Paris Descartes university), who was supervised by Malika Gorfine at Technion (Israël) during his internship [[Sadacca, 2011](#)]. He then took a position at Institut Curie as a data analyst before entering into a PhD work in the same institute on cancer and immunity. Camille Garcin did his master internship under the supervision of Yves Rozenholc on exploring the possibility of using some non-parametric classification methods. He is now working as a biostatistician in a clinical research unit.

In all this TICE project, I was more or less "basking in reflected glory". My statistical expertise was limited as compared to my younger colleagues and their international counterparts, but I had some experience in the field. My main contribution, which remained modest, was to sensitize them to the topic, and, when necessary, to relay Eiliv's explanations and to provide them with some clinical or biological critical information. Hereby illustrating the now obsolete perfection of the French education in the 18th century: "Un peu de tout, et rien du tout, à la Française!"



Apéritif on the Seine, Paris meeting 07/2010

2011: Eiliv's second sabbatical in Paris

In 2011, Eiliv was formally appointed as a visiting professor for 6 months in the applied mathematics department at the Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité. This time, we both shared the same office, giving us plenty of time for exchanges either in the office, or on the terrace or outside "Bur le zinc" or "ën salle" in the surrounding "cafés", rue Jacob, rue Saint Benoit, rue de Seine. We also had lunch from time to time with Avner Bar-Hen and Christophe Pouzat at the "CROUS" Mabillon, next to the "Marché Saint Germain". Eiliv elected the Marais as his Paris place, walking every day from the right to the left bank, getting to know all the possible routes from his home to the lab. He never forgot to stop regularly to some specific coffee places, where he was recognized by the waiters as a regular local customer, whom they did not need to ask what he wanted. They simply served him un petit crème as soon he entered the place! Eiliv clearly knows a lot about Paris, which he explores by walking, whatever the distance is, discovering hidden but fancy and tasty bistros and restaurants.

In contrast to these pleasant aspects of the life in Paris, Eiliv also discovered the complexity of the French bureaucracy, when he met, for instance, the finance office of the Paris Descartes university in order to facilitate the collaboration between the Arctic university and the Paris Descartes university. The aim was to explore the possibility of recruiting some students based in France within the French work regulation system, although the financial support, the dataset and the knowhow were clearly Norwegian. The officer was clearly not capable to understand Eiliv's point of view and this meeting marked the end of the attempt!



Jerusalem: Visiting a synagogue. The Tel Aviv Meeting, 01/2011



The Lipari Meeting, 06/2012. Eiliv's presentation

All this brainstorming shaped progressively the ideas giving birth to a series of articles related to the carcinogenic process [[Lund, 2011](#),[Lund and Plancade, 2012](#),[Lund et al., 2015](#)]. Efforts by Hege and Sandra to find and test methods to identify sets of genes, the expression of which changed over time in the years preceding the diagnosis of breast cancer within the matched case-control pairs were frequently discussed in short meetings either in Tromsø or in Paris. However, the post-doctoral status cannot last forever: Hege took a position in Oslo whereas Sandra became a senior research scientist at INRA in Jouy en Josas (France), moving to the microbiote field. Of course, Eiliv did not give up and started collaborating with Lars and Marit Holden, who finally succeeded in proposing a nice non-parametric method to detect gene expression trends [[Lund et al., 2016](#)], marking an important methodological landmark. Eiliv considered that this achievement was an important endpoint of all the previous efforts, discussions and reviewing tasks and offered us to co-author the article. It certainly reflects a valuable, and indeed not too common, conception of a teamwork in science.

Other connected interactions

The ERC BLOBREC Study

The start of this project was the work by Vanessa and Eiliv showing the possibility of developing a blood test based on a gene expression signature able to discriminate between cancer- cases and controls in women at the time of breast cancer diagnosis [[Dumeaux et al., 2015](#)]. An ERC funding was granted to replicate and validate this blood test. I had the chance to be associated with this project and the design of a protocol allowing to evaluate the net benefit of adding this new test within the screening process, with the aim of minimising the number of women exposed to unnecessary breast biopsies [[Holden and Holden, 2016](#)]

Breast screening program and over-diagnosis

The cost benefits of the breast screening programs are, at present, highly debated, but their evaluations usually remain scarce. The breast cancer screening program in Norway appears original for both its organisation and its progressive introduction by geographic areas and its linkage with a national cancer registry. However, an accurate evaluation of its performance requires a long follow up and the possibility of adjusting on various important covariates usually not recorded in the breast cancer screening program. The inclusion period of the women into NOWAC covered the diffusion of the breast cancer screening program, giving an opportunity to compare women within NOWAC according to their attendance to the national program and to compare their breast cancer incidences with the ones reported by the national registry [[Lund et al., 2013](#)].

It is worth mentioning here the contribution of Aurélie Nakamura. I first heard about her when a colleague in MAP5, Adeline Samson, asked me whether I could help a former student of her, at this time student in statistics and data analysis at the "Institut National des Sciences Appliquées" (INSA) in Rouen, finding a summer internship in epidemiology. Eiliv accepted to welcome Aurélie Nakamura for a first internship. Aurélie enjoyed so much the internship and its environment that she returned twice to Tromsø, being involved progressively in several studies including the estimation of the over-diagnosis in the breast screening program. Aurélie acquired under Eiliv's guidance and mentorship more self-confidence, and she was able to complete a master degree in public health at Paris Sud university in 2017. She will now start a PhD work in nutritional epidemiology.

The LNG IUD Study

Eiliv appears to have antennas always in alert, continuously browsing through a very large list of journals, with the capacity of building up intuitions worth testing. The idea of the LNG IUD study came across when Eiliv discovered the new hypothesis that the initiation of the ovarian cancer could be at the level of the fallopian tube, the latter being sensitive to sexual steroids. If indeed this hypothesis were true, it could be speculated that women exposed to hormones known to counteract the hyperstimulation associated with oestrogens of the endometrium and related tissues could be protected from developing an ovarian cancer. Pretty soon, Eiliv asked Nicolle Mode to check within the cohort whether indeed the incidence of ovarian cancer in women bearing a Levonorgestrel impregnated IUD was lower than in non-users. Nicolle is a very energetic American-born senior statistician who followed her husband, a Russian-born biologist, when he got a temporary position at the Arctic university in Tromsø. Nicolle was very easy in SAS and worked very efficiently and professionally. Pretty soon a first draft was released and was submitted but not accepted.

Unfortunately, Nicolle had to return to the USA to secure a position for the family, leaving the work pending. However, recently, it has seen huge improvements, since Mie Jareid joined the team as a post doc.

The R course 2014 and its consequences

In May 2014, we organised with Lars Ailo Bongo (Computer Science Dept, UiT) and Charlotta Rylander (System Epidemiology, UiT) a small introductory R course for the NOWAC people in Tromsø. Among the attendees were two young PhD students from the Computer lab, Bjørn Fjukstad and Einar Holsbø, who of course did not experience any difficulty during the course and then became active developers of R packages of their own, in addition to be good beer brewers! Following this course, we had a meeting in Paris, where Eiliv introduced the new challenges faced in NOWAC and the possibility of interacting with the Computer lab at UiT with two new MAP5 members, Etienne Birmelé and Vittorio Perduca, professor of statistics and assistant professor respectively, who expressed a strong interest for the topic. It followed some working visits to Tromsø, with enjoyable moments both during and after working hours, including the discovery of the Mario's and super Mario's burgers. One of the first consequences was the decision of a co-supervision of the PhD work of Einar by Etienne

and Lars. Einar was a visiting PhD fellow in MAP5 from September 2016 until June 2017, experiencing life in Paris with all its charms but also downsides.

In 2016, it was decided to organise a second R course, oriented towards more specific problems like an introduction to mediation analysis or Bioconductor, illustrated by data from NOWAC. Bjørn and Einar were active in the organisation in the Computer lab building, while Vittorio and Lotta were active in animating this second session.

Concluding remarks

The collaboration with Eiliv for the past ten years has allowed to bring together scientists from different fields. Many NOWAC collaborators visited the MAP5 laboratory in Paris and Eiliv supported many French visits to Tromsø. Following the path opened by Eiliv, Tonje Braaten spent almost a year in Paris in 2016-17.

Eiliv's and Unni's home

During all these years, I had the chance to be hosted many times at Unni's and Eiliv's home, in the nice and cosy environment of Grønlandsveien.



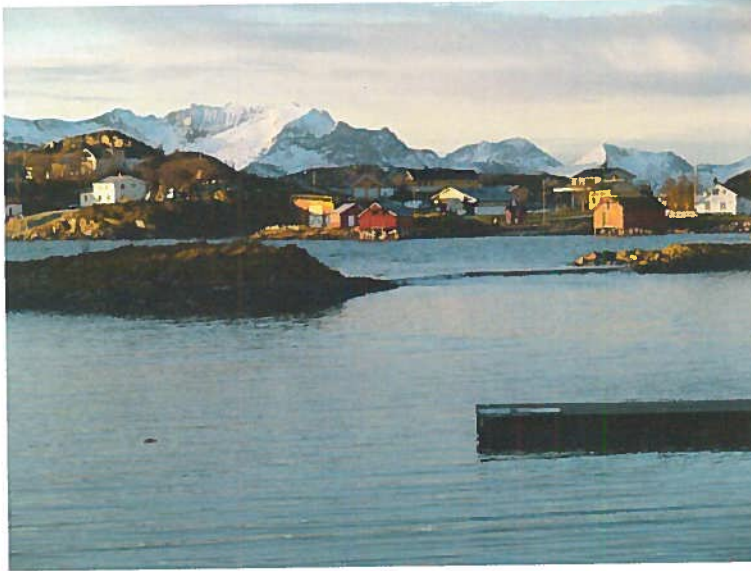
I discovered the cooking skills of Eiliv. I tasted shrimps, cod liver, cod tongues, whale, mølje, reindeer, arctic bays, Monk cheeses, to name a few succulent plates. Eiliv's wine cellar does not follow fashion and it truly reflects an authentic art de vivre personnel. I remember that, once, during a visit of Eiliv to Paris, he suddenly disappeared to reappear the next day with a heavy bag. He had just travelled by train to Beaune in Burgundy, then he told us he had walked some kilometers in the countryside to reach a small village where he knew there was some very specific wine much appreciated by Unni! Unni and Eiliv are able to communicate their love and knowledge of the Sami culture and the modern Norwegian artists. Each displayed picture or painting on the walls has its own history of personal relation with its author and/or a knowledge of its circumstances. The informal parties, with the active participation of members of the department and visitors under the always careful but relax organisation of Eiliv and Unni, frequently extending late into the night, allowed to establish nice relationships between many NOWAC collaborators and the French visitors. All the French guests remember how Eiliv is excellent in telling nice stories like polar explorations, life in the north of Norway. Eiliv can also be an excellent trek advisor, as we discovered with Christine after the Bergen ISCB meeting in 2012.



The Lady of the house February 2013, Tromsø

Epinoor and the Sommarøy meeting

I had the chance to be invited to participate to the 2013 PhD Epinoor meeting in the wonderful location of Sommarøy, nicely orchestrated by Torkjel Sandanger and Elisabete Weiderpass. It was rather cold and icy with snow already covering the surrounding mountains. On the last day's night we enjoyed discussions around a campfire when the sky was illuminated by gorgeous northern lights, which Christine and myself discovered with kid eyes.



October 2013

The Midnight Sun Marathon 10K, 2015, 2016

Traveling to Tromsø around the 21st of June in 2015, 2016 gave me the opportunity to participate to the 10KM race. The idea started first at the dinner organised at Unni's and Eiliv's home to mark the NOWAC successes. As I did not travel with running shoes, some were kindly lent to me. When I arrived at the fifth kilometer, I discovered that there was two strong supporters of France on the side of the road, Unni and Eiliv! It certainly gave me the strength to finish and the desire for participating again. In 2016, I could check that France had the same supporter on the side of the race at the same location!

Visits to the cabin

In April 2016, Eiliv was concerned by the roof of one of the adjacent small buildings of their cabin in Lyngen and proposed me to drive with him over there to see how to fix the problem.

In March 2017, we spent a Sunday afternoon in the cabin. The snow thickness was still very important and my urban shoes were clearly not adapted. Eiliv proposed me to try his own kamiks, experiencing quite convincingly in real conditions their efficacy and usefulness.



Eiliv as the central node of a big network: Une force tranquille

During all these years, the observer cannot help wondering where this capacity of organising, finding financial supports, bridging people in a totally open minded way comes from. Direct personal connections have been established with many foreign countries over the years, including not only France but also Italy, UK, Germany, USA. The scientific goal remains entirely focused on preventing women's gynaecological cancers. At the same time, the curiosity remains intact for observing the world, with a great sense of integrity and ethics.



View on Notre Dame from the MAP5 Terrasse

"Chapeau bas Professeur, et merci! Nous ne pouvons que nous sentir fiers et honorés d'avoir pu contribuer, même modestement, à cette vaste entreprise!"

References

[\[Carstensen et al. 2017\]](#)

B. Carstensen, M. Plummer, E. Laara, and M. Hills. A package for statistical analysis in epidemiology. Technical Report 2.19, 2017.

[\[Dumeaux et al. 2015\]](#)

V. Dumeaux, J. Ursini-Siegel, A. Flatberg, H. E. Fjosne, J.-O. Frantzen, M. M. Holmen, E. Rodegerdts, E. Schlichting, and E. Lund. Peripheral blood cells inform on the presence of breast cancer: a population-based case-control study. *International journal of cancer*, 136: 656-667, Feb. 2015. ISSN 1097-0215. doi: 10.1002/ijc.29030.

[\[Holden and Holden 2016\]](#)

M. Holden and L. Holden. Blobrec. Technical report, 2016.

[\[Lund 2011\]](#)

E. Lund. An exposure driven functional model of carcinogenesis. *Medical hypotheses*, 77: 195-198, Aug. 2011. ISSN 1532-2777. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.009.

[\[Lund and Plancade 2012\]](#)

E. Lund and S. Plancade. Transcriptional output in a prospective design conditionally on follow-up and exposure: the multistage model of cancer. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 3: 107-114, 2012. ISSN 1948-1756.

[\[Lund et al. 2013\]](#)

E. Lund, N. Mode, M. Waaseth, and J.-C. Thalabard. Overdiagnosis of breast cancer in the norwegian breast cancer screening program estimated by the norwegian women and cancer cohort study. *BMC cancer*, 13: 614, Dec. 2013. ISSN 1471-2407. doi: 10.1186/1471-2407-13-614.

[\[Lund et al. 2015\]](#)

E. Lund, S. Placade, G. Nuel, H. Bøvelstad, and J.-C. Thalabard. A processual model for functional analyses of carcinogenesis in the prospective cohort design. *Medical hypotheses*, 85: 494-497, Oct. 2015. ISSN 1532-2777. doi: 10.1016/j.mehy.2015.07.006.

[\[Lund et al. 2016\]](#)

E. Lund, L. Holden, H. Bøvelstad, S. Placade, N. Mode, C.-C. Günther, G. Nuel, J.-C. Thalabard, and M. Holden. A new statistical method for curve group analysis of longitudinal gene expression data illustrated for breast cancer in the nowac postgenome cohort as a proof of principle. *BMC medical research methodology*, 16: 28, Mar. 2016. ISSN 1471-2288. doi: 10.1186/s12874-016-0129-z.

[\[Mallarmé 1897\]](#)

S. Mallarmé. Jamais un coup de dé n'abolira le hasard. *Cosmopolis*, Mai 1897.

[\[Meillassoux 2011\]](#)

Q. Meillassoux. *Le nombre et le signe*. Fayard, 2011.

[\[Sadacca 2011\]](#)

B. Sadacca. Statistical methods of survival analysis in the nested case-control postgenome nowac study. Master's thesis, Master IMSV, Paris Descartes University, 2011.

[\[Zittoun 2009\]](#)

S. Zittoun. Comparaison des incidences de cancer du sein ajustées sur les paramètres de la vie reproductive entre une cohorte en population de femmes norvégiennes (nowac) et une cohorte de femmes françaises (e3n). Master's thesis, Master IMSV, Paris Descartes University, 2009.

ISM SKRIFTSERIE - FØR UTGITT:

1. Bidrag til belysning av medisinske og sosiale forhold i Finnmark fylke, med særlig vekt på forholdene blant finskattede i Sør-Varanger kommune.
Av Anders Forsdahl, 1976. (nytt opplag 1990)
2. Sunnhetstilstanden, hygieniske og sosiale forhold i Sør-Varanger kommune 1869-1975 belyst ved medisinalberetningene.
Av Anders Forsdahl, 1977.
3. Hjerte-karundersøkelsen i Finnmark - et eksempel på en populasjonsundersøkelse rettet mot kardiovaskulære sykdommer. Beskrivelse og analyse av etterundersøkelsesgruppen.
Av Jan-Ivar Kvamme og Trond Haider, 1979.
4. D. The Tromsø Heart Study: Population studies of coronary risk factors with special emphasis on high density lipoprotein and the family occurrence of myocardial infarction.
Av Olav Helge Førde og Dag Steinar Thelle, 1979.
5. D. Reformer i distriktshelsetjenesten III: Hypertensjon i distriktshelsetjenesten.
Av Jan-Ivar Kvamme, 1980.
6. Til professor Knut Westlund på hans 60-års dag, 1983.
- 7.* Blodtrykksovervåkning og blodtrykksmåling.
Av Jan-Ivar Kvamme, Bernt Nesje og Anders Forsdahl, 1983.
- 8.* Merkesteiner i norsk medisin reist av allmennpraktikere - og enkelte utdrag av medisinalberetninger av kulturhistorisk verdi.
Av Anders Forsdahl, 1984.
9. "Balsfjordsystemet." EDB-basert journal, arkiv og statistikk-system for primærhelsetjenesten.
Av Toralf Hasvold, 1984.
10. D. Tvuget psykisk helsevern i Norge. Rettsikkerheten ved slikt helsevern med særlig vurdering av kontrollkommisjonsordningen.
Av Georg Høyer, 1986.

11. D. The use of self-administered questionnaires about food habits. Relationships with risk factors for coronary heart disease and associations between coffee drinking and mortality and cancer incidence.
Av Bjarne Koster Jacobsen, 1988.
- 12.* Helse og ulikhet. Vi trenger et handlingsprogram for Finnmark.
Av Anders Forsdahl, Atle Svendal, Aslak Syse og Dag Thelle, 1989.
13. D. Health education and self-care in dentistry - surveys and interventions.
Av Anne Johanne Søgaard, 1989.
14. Helsekontroller i praksis. Erfaringer fra prosjektet helsekontroller i Troms 1983-1985.
Av Harald Siem og Arild Johansen, 1989.
15. Til Anders Forsdahls 60-års dag, 1990.
16. D. Diagnosis of cancer in general practice. A study of delay problems and warning signals of cancer, with implications for public cancer information and for cancer diagnostic strategies in general practice.
Av Knut Holtedahl, 1991.
17. D. The Tromsø Survey. The family intervention study. Feasibility of using a family approach to intervention on coronary heart disease. The effect of lifestyle intervention of coronary risk factors.
Av Synnøve Fønnebo Knutsen, 1991.
18. Helhetsforståelse og kommunikasjon. Filosofi for klinikere.
Av Åge Wifstad, 1991.
19. D. Factors affecting self-evaluated general health status - and the use of professional health care services.
Av Knut Fylkesnes, 1991.
20. D. Serum gamma-glutamyltransferase: Population determinants and diagnostic characteristics in relation to intervention on risk drinkers.
Av Odd Nilssen, 1992.
21. D. The Healthy Faith. Pregnancy outcome, risk of disease, cancer morbidity and mortality in Norwegian Seventh-Day-Adventists.
Av Vinjar Fønnebo, 1992.

22. D. Aspects of breast and cervical cancer screening.
Av Inger Torhild Gram, 1992.
23. D. Population studies on dyspepsia and peptic ulcer disease: Occurrence, aetiology, and diagnosis. From The Tromsø Heart Study and The Sørreisa Gastrointestinal Disorder Studie.
Av Roar Johnsen, 1992.
24. D. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice.
Av Hasse Melbye, 1992.
25. D. Relationship between hemodynamics and blood lipids in population surveys, and effects of n-3 fatty acids.
Av Kaare Bønaa, 1992.
26. D. Risk factors for, and 13-year mortality from cardiovascular disease by socioeconomic status. A study of 44690 men and 17540 women, ages 40-49.
Av Hanne Thürmer, 1993.
27. Utdrag av medisinalberetninger fra Sulitjelma 1891-1990.
Av Anders Forsdahl, 1993.
28. Helse, livsstil og levekår i Finnmark. Resultater fra Hjerter-karundersøkelsen i 1987-88. Finnmark III.
Av Knut Westlund og Anne Johanne Søgaard, 1993.
29. D. Patterns and predictors of drug use. A pharmacoepidemiologic study, linking the analgesic drug prescriptions to a population health survey in Tromsø, Norway.
Av Anne Elise Eggen, 1994.
30. D. ECG in health and disease. ECG findings in relation to CHD risk factors, constitutional variables and 16-year mortality in 2990 asymptomatic Oslo men aged 40-49 years in 1972.
Av Per G. Lund-Larsen, 1994.
31. D. Arrhythmia, electrocardiographic signs, and physical activity in relation to coronary heart risk factors and disease. The Tromsø Study.
Av Maja-Lisa Løchen, 1995.
32. D. The Military service: mental distress and changes in health behaviours among Norwegian army conscript.
Av Edvin Schei, 1995.

33. D. The Harstad injury prevention study: Hospital-based injury recording and community-based intervention.
Av Børge Ytterstad, 1995.
- 34.* D. Vilkår for begrepsdannelse og praksis i psykiatri. En filosofisk undersøkelse.
Av Åge Wifstad, 1996.
(utgitt Tano Aschehoug forlag 1997)
35. Dialog og refleksjon. Festskrift til professor Tom Andersen på hans 60-års dag, 1996.
36. D. Factors affecting doctors' decision making.
Av Ivar Sønbo Kristiansen, 1996.
37. D. The Sørreisa gastrointestinal disorder study. Dyspepsia, peptic ulcer and endoscopic findings in a population.
Av Bjørn Bernersen, 1996.
38. D. Headache and neck or shoulder pain. An analysis of musculoskeletal problems in three comprehensive population studies in Northern Norway.
Av Toralf Hasvold, 1996.
39. Senfølger av kjernefysiske prøvespreninger på øygruppen Novaya Semlya i perioden 1955 til 1962. Rapport etter programmet "Liv". Arkangelsk 1994.
Av A.V. Tkatchev, L.K. Dobrodeeva, A.I. Isaev, T.S. Podjakova, 1996.
40. Helse og livskvalitet på 78 grader nord. Rapport fra en befolkningsstudie på Svalbard høsten 1988.
Av Helge Schirmer, Georg Høyer, Odd Nilssen, Tormod Brenn og Siri Steine, 1997.
- 41.* D. Physical activity and risk of cancer. A population based cohort study including prostate, testicular, colorectal, lung and breast cancer.
Av Inger Thune, 1997.
42. The Norwegian - Russian Health Study 1994/95. A cross-sectional study of pollution and health in the border area.
Av Tone Smith-Sivertsen, Valeri Tchachtchine, Eiliv Lund, Tor Norseth, Vladimir Bykov, 1997.
43. D. Use of alternative medicine by Norwegian cancer patients
Av Terje Risberg, 1998.

43. D. Incidence of and risk factors for myocardial infarction, stroke, and diabetes mellitus in a general population. The Finnmark Study 1974-1989.
Av Inger Njølstad, 1998.
45. D. General practitioner hospitals: Use and usefulness. A study from Finnmark County in North Norway.
Av Ivar Aaraas, 1998.
- 45B Sykestuer i Finnmark. En studie av bruk og nytteverdi.
Av Ivar Aaraas, 1998.
46. D. No går det på helsa laus. Helse, sykdom og risiko for sykdom i to nord-norske kystsamfunn.
Av Jorid Andersen, 1998.
47. D. The Tromsø Study: Risk factors for non-vertebral fractures in a middle-aged population.
Av Ragnar Martin Joakimsen, 1999.
48. D. The potential for reducing inappropriate hospital admissions: A study of health benefits and costs in a department of internal medicine.
Av Bjørn Odvar Eriksen, 1999.
49. D. Echocardiographic screening in a general population. Normal distribution of echocardiographic measurements and their relation to cardiovascular risk factors and disease. The Tromsø Study.
Av Henrik Schirmer, 2000.
50. D. Environmental and occupational exposure, life-style factors and pregnancy outcome in arctic and subarctic populations of Norway and Russia.
Av Jon Øyvind Odland, 2000.
- 50B Russisk utgave av Skriftserie 50
51. D. A population based study on coronary heart disease in families. The Finnmark Study 1974-1989.
Av Tormod Brenn, 2000.
52. D. Ultrasound assessed carotid atherosclerosis in a general population. The Tromsø Study.
Av Oddmund Joakimsen, 2000.

53. D. Risk factors for carotid intima-media thickness in a general population. The Tromsø Study 1979-1994.
Av Eva Stensland-Bugge, 2000.
54. D. The South Asian cataract management study.
Av Torkel Snellingen, 2000.
55. D. Air pollution and health in the Norwegian-Russian border area.
Av Tone Smith-Sivertsen, 2000.
56. D. Interpretation of forearm bone mineral density. The Tromsø Study.
Av Gro K. Rosvold Berntsen, 2000.
57. D. Individual fatty acids and cardiovascular risk factors.
Av Sameline Grimsgaard, 2001.
58. Finnmarkundersøkelsene
Av Anders Forsdahl, Fylkesnes K, Hermansen R, Lund E, Lupton B, Selmer R, Straume E, 2001.
59. D. Dietary data in the Norwegian women and cancer study. Validation and analyses of health related aspects.
Av Anette Hjartåker, 2001.
60. D. The stenotic carotid artery plaque. Prevalence, risk factors and relations to clinical disease. The Tromsø Study.
Av Ellisiv B. Mathiesen, 2001.
61. D. Studies in perinatal care from a sparsely populated area.
Av Jan Holt, 2001.
62. D. Fragile bones in patients with stroke? Bone mineral density in acute stroke patients and changes during one year of follow up.
Av Lone Jørgensen, 2001.
63. D. Psychiatric morbidity and mortality in northern Norway in the era of deinstitutionalisation. A psychiatric case register study.
Av Vidje Hansen, 2001.
64. D. Ill health in two contrasting countries.
Av Tom Andersen, 1978/2002.
65. D. Longitudinal analyses of cardiovascular risk factors.
Av Tom Wilsgaard, 2002.

66. Helseundersøkelsen i Arkhangelsk 2000.
Av Odd Nilssen, Alexei Kalinin, Tormod Brenn, Maria Averina et al., 2003.
67. D. Bio-psycho-social aspects of severe multiple trauma.
Av Audny G. W. Anke, 2003.
68. D. Persistent organic pollutants in human plasma from inhabitants of the arctic.
Av Torkjel Manning Sandanger, 2003.
69. D. Aspects of women's health in relation to use of hormonal contraceptives and pattern of child bearing.
Av Merethe Kumle, 2003.
70. Pasienterfaringer i primærlegetjenesten før og etter fastlegereformen.
Av Olaug Lian, 2003.
71. D. Vitamin D security in northern Norway in relation to marine food traditions.
Av Magritt Brustad, 2004.
72. D. Intervensjonsstudien i Finnmark. Evaluering av lokalsamfunns basert hjerte- og kar forebygging i kystkommunene Båtsfjord og Nordkapp.
Av Beate Lupton, 2004.
73. D. Environmental factors, metabolic profile, hormones and breast and endometrial cancer risk.
Av Anne-Sofie Furberg, 2004.
74. D. Det skapende mellomrommet i møtet mellom pasient og lege.
Av Eli Berg, 2004.
75. Kreftregisteret i Arkhangelsk oblast i nordvest Russland. Med en sammenligning av kreftforekomst i Arkhangelsk oblast og Norge 1993 - 2001.
Av Vakt skjold Arild, Lebedintseva Jelena, Korotov Dmitrij, Tkatsjov Anatolij, Podjakova Tatjana, Lund Eiliv, 2004
76. D. Characteristics and prognosis of long-term stroke survivors. The Tromsø Study.
Av Torgeir Engstad, 2004
77. D. Withdrawal and exclusion. A study of the spoken word as means of understanding schizophrenic patients.
Av Geir Fagerjord Lorem, 2005.

78. "Søkelys på samfunnsmedisinene." Evaluering av kommunal samfunnsmedisinsk legetjeneste, offentlig legearbeid og de forebyggende oppgaver i Fastlegeordningen.
Av Betty Pettersen og Roar Johnsen, 2005.
79. Prosjekt egenmelding Kristiansand kommune. Evaluering av kontrollert intervensjonsforsøk i stor skala, med utvidet rett til egenmelding i kombinasjon med økt og formalisert samhandling mellom arbeidstaker og arbeidsplassen ved sykefravær.
Av Nils Fleten og Roar Johnsen, 2005.
80. D. Abdominal aortic aneurysms: Diagnosis and epidemiology. The Tromsø study.
Av Kulbir Singh, 2005.
81. D. A population based study on cardiovascular diseases in Northwest Russia. The Arkhangelsk study 2000.
Av Maria Averina, 2005.
82. D. Exposure to exogenous hormones in women: risk factors for breast cancer and molecular signature.
Av Vanessa Dumeaux, 2005.
83. D. Repeated ultrasound measurements of carotid artery plaques in a general population. The Tromsø Study 1994-2001.
Av Stein Harald Johnsen, 2005.
84. D. Risk Factors For Fractures In Tromsø. The Tromsø Study.
Av Luai Awad Ahmed, 2005.
85. D. The quality and use of two health registries in Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry and the Kola Birth Registry
Качество и использование двух медицинских регистров в России. Архангельск регистр рака и Кольский регистр родов
Av Arild Vaktskjold, 2005.

86. D. Haemoglobin, anaemia and haematological malignancies.
Av Tove Skjelbakken, 2006
87. D. The sick-listed - an under-recognised resource in handling sickness absence.
Av Nils Fleten, 2006.
88. D. Longitudinal changes in forearm bone mineral density in women and men from 25 to 84 years.
The Tromsø Study.
Av Nina Emaus, 2006.
89. D. Asthma and allergy in children. An epidemiological study of asthma and allergy in schoolchildren living in Northern Norway and Russia with respect to prevalence trends 1985-1995-2000, geographic differences in prevalence and biomarkers.
By Anders Selnes, 2006.
90. D. "Nå ska du høre ka æ mene med arv." Samisk forståelse av arv som en utfordring i medisinsk genetik.
Av Valeria Marton, 2006 -
Senter for Samisk Helseforskning
91. D. Sex steroids, bone loss and non-vertebral fractures in women and men. The Tromsø Study.
By Åshild Bjørnerem, 2007.
92. D. Substance use behaviour among ethnic diverse young people in North Norway in the 1990s.
"The North Norwegian Youth Study": A cross-cultural longitudinal study comparing smoking and drinking rates and patterns among young indigenous Sami and non-indigenous peers
Av Anna Rita Spein, 2007.
Senter for Samisk Helseforskning
93. D. Infection, inflammation and atherosclerosis.
Av Dag S. Halvorsen, 2007.
94. D. Hormones, Smoking and Mammographic Density in Postmenopausal Norwegian Women.
The Tromsø Mammography and Breast Cancer Study.
Av Yngve Bremnes, 2007.
95. D. Suicidal behaviour among indigenous Sami in Arctic Norway. A special focus on adolescents and young adults.
Av Anne Silviken, 2007.

96. D. Explaining the socioeconomic variation in incidence and survival of cancer. Analyses and multiple imputation of data from The Norwegian Women and Cancer Study and The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study.
Av Tonje Braaten, 2008.
97. D. Local Public Health Physicians in Norway from 1994 to 2002. Workload, work content, and interaction. A story of everyday life in primary health care.
Av Betty Johanne Pettersen, 2008.
98. D. Iron status and prevalence of hereditary haemochromatosis in a multiethnic population in northern Norway. The SAMINOR study, The Sør-Varanger study, The Tromsø V study
Av Ann Ragnhild Broderstad, 2008.
99. D. The consumption of lean and fatty fish, different dietary patterns, and the risk of cancers of various sites.
Av Dagrun Engeset. 2008.
100. D. Coercion in the delivery of mental health services in Norway.
Av Knut Ivar Iversen, 2008.
101. DD. Explaining risk reductions in medical practice: Prevention or postponement?
Av Peder Andreas Halvorsen, 2008.
102. D. Ankylosing spondylitis, aortic regurgitation, acetabular dysplasia and osteoarthritis of the hip. An epidemiological survey in a Norwegian Sámi population.
Av Knut Johnsen, 2009.
103. D. Helicobacter pylori and dyspepsia from a public health perspective. The Sørreisa gastrointestinal disorder study.
Av Anne Mette Asfeldt, 2009.
104. D. The Murmansk County Birth Registry (MCBR) The implementation and applicability of a population-based medical birth registry in the Russian Arctic
Av Erik Eik Anda, 2009.

105. D. Diet, dietary supplements and dietary change in cancer survivors and cancer-free persons - the Norwegian Women and Cancer study and the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
Av Guri Skeie, 2009.
106. D. Some issues of provision and access to dental services in Norway
Av Birgit Abelsen, 2009.
107. D. A population-based study on cardiovascular risk factors and self-reported type 2 diabetes mellitus in the sami population. The SAMINOR Study.
Av Tove Anita Nystad, 2010.
108. D. Human exposure to perfluorinated compounds concentrations, dietary impact and molecular signatures.
Av Charlotta Rylander, 2010.
109. D. Hormone therapy use, sex hormone concentrations and gene expression - The Norwegian Women and Cancer study (NOWAC)
Av Marit Waaseth, 2010.
110. D. Abdominal aortic aneurysms: Risk factors and cardiovascular consequences. The Tromsø Study.
Av Signe Helene Forsdahl, 2010.
111. D. Young Adults and Seafood. Using the voice of consumers to develop new seafood product concepts aimed at increasing consumption
Av Themistoklis Altintzoglou, 2010.
112. D. The development and use of a new tool for estimating individual sun included vitamin D in epidemiological surveys.
Av Kåre Edvardsen, 2010.
113. D. Incidence of and risk factors for type 2 diabetes in a general population. The Tromsø Study.
Av Josepha Joseph, 2011.
114. D. Childhood Abuse - Pregnancy and Childbirth.
Av Mirjam Lukasse, 2011.
115. D. Ethnic discrimination and bullying in relation to self-reported physical and mental health in Sami settlement areas in Norway. The Saminor study
Ketil Lenert Hansen, 2011.

116. D. Body mass index and risk of malnutrition in community-living elderly men and women: Relationships with morbidity, mortality and health-related quality of life. The Tromsø and HUNT studies.
Av Jan-Magnus Kvanne, 2011.
117. D. Factors behind high cardiovascular disease mortality in Northwest Russia The Arkhangelsk study
Av Oleg Sidorenkov, 2011.
118. D. Functional ultrasound of the anal canal. The effect of pregnancy and childbirth.
Av Ingrid Petrikke Olsen, 2011.
119. D. Maternal concentrations, predictors and change in profiles of organochlorines, toxic and essential elements during pregnancy and postpartum. The Vietnamese Mother-and-Child Study and the Northern Norwegian Mother-and-Child Study.
Av Solrunn Hansen, 2011.
120. D. Morally bound medical work. An empirical study exploring moral conditions of doctors' everyday practice.
Av Kari Milch Agledahl, 2011.
121. D. A community-based factorial trial on Alzheimer's disease. Effects of expectancy, recruitment methods, co-morbidity and drug use. The Dementia Study in Northern Norway.
Av Fred Andersen, 2011.
122. D. Physical activity, osteoporosis, and fracture risk. Long-term associations in a general population.
Av Bente Morseth, 2011.
123. DD. Why don't we take a look at the patient? An anthropological analysis of how doctors become doctors.
Av Torstein Risør, 2011.
124. D. Aspects of health services in Sami areas.
Av Margrete Gaski, 2012.
125. D. Disease activity and outcome in juvenile idiopathic arthritis; a longitudinal cohort study in the Nordic countries.
Av Ellen Berit Nordal, 2012.

126. D. Carotid atherosclerosis, vascular risk factors and relation to cognitive test results. The Tromsø Study 1994-2008.
Av Kjell Arne Arntzen, 2012.
127. D. A doctor close at hand. A qualitative analysis of GPs' work in cancer care.
Av May-Lill Johansen, 2012.
128. D. Seasonal variation in incidence of acute myocardial infarction and cardiovascular disease risk factors in a subarctic population. The Tromsø Study.
Av Laila Arnesdatter Hopstock, 2012.
129. D. Nutrients and toxic elements in semi-domesticated reindeer in Norway. Nutritional and food safety aspects.
Av Amar Eltayeb Ali Hassan, 2012.
130. D. COPD in the elderly - diagnostic criteria, symptoms and smoking. Quantitative and qualitative studies of persons 60 years and older in The Tromsø studies.
Av Astri Medbø, 2012.
131. D. A study of fish consumption and cardiometabolic risk factors among the circumpolar population of the rural Nenets Autonomous Area in comparison with the urban population of Arkhangelsk County.
Av Natalia Petrenya, 2012.
132. D. Road traffic crashes in Arkhangelsk, Russia in 2005-2010.
Av Alexander Kudryavtsev, 2013.
133. D. Respiratory symptoms, lung function, and occupational exposure among seafood industry workers
A study among employees at Norwegian salmon factories and Russian North-West trawl fleet (Arkhangelsk)
Av Olga Shiryaeva, 2013.
134. D. Genetic susceptibility, lifestyle, ovarian hormones, and mammographic density - key factors in breast cancer development. The Norwegian Energy Balance and Breast Cancer Aspects-I Study.
Av Anita Iversen, 2013.

135. D. Physical activity, mortality and breast cancer risk.
The Norwegian Women and Cancer Study.
Av Kristin Benjaminsen Borch, 2013.
136. D. Retinopathy with and without diabetes: Risk factors and visual impairment.
The Tromsø Eye Study and a Norwegian screening study.
Av Geir Bertelsen, 2013.
137. D. Age-related macular degeneration: Prevalence and risk factors - a cross-sectional study. The Tromsø Study 2007/2008.
Av Maja Gran Erke, 2013.
138. D. Staphylococcus aureus nasal carriage - Interplay between host, microbe and the environment.
- The Tromsø Staph and Skin Study.
Av Karina Olsen, 2013.
139. D. Blood gene expression, lifestyle and diet. The Norwegian Women and Cancer Post-genome Cohort.
Av Karina Standahl Olsen, 2013.
140. D. Human biomonitoring of perfluoroalkyl substances and cyclic volatile methylsiloxanes. Concentrations in plasma, serum and whole blood from pregnant, delivering or postmenopausal women, and cord blood.
Av Linda Hanssen, 2013.
141. D. A population-based study of health care utilisation according to care level, socio-economic group, and continuity of primary care. The Tromsø Study.
Av Anne Helen Hansen, 2013.
142. D. Social determinants of self-rated health and cardiovascular disease among the Sami and other Arctic indigenous peoples.
The SLiCA study and the SAMINOR study
Av Bent-Martin Eliassen, 2013.
143. D. Vertebral fractures: prevalence, risk factors, and health-related quality of life.
The Tromsø Study 2007/2008.
Av Svanhild Waterloo, 2013.

144. D. Genital *chlamydia trachomatis* infections among adolescents in a high-incidence area in Norway: genotypes, prevalence, early sexual behavior and testing patterns - a cross-sectional study. The Finnmark High School Study (FHSS)
Av Kirsten Gravningen, 2013.
145. D. Associations between Primary Health Care - and Hospital Utilization among elderly People in Norway.
Av Trygve Sigvart Deraas, 2013.
146. D. Prenatal exposure to DDT and other selected environmental contaminants and their predictors in malaria and non-malaria areas in coastal KwaZulu Natal, South Africa.
Av Kalavati Channa, 2014.
147. D. Predictors of progression of ultrasound-assessed carotid artery atherosclerosis. The Tromsø Study 1994-2008
Av Marit Herder, 2014.
148. D. A study of occupational health among mine workers in Murmansk Oblast, Russia.
Av Morten Skandfer, 2014.
149. D. Psoriasis, overweight and metabolic syndrome. The Tromsø Study.
Av Kjersti Danielsen, 2014.
150. D. Smoking and incidence and mortality of colorectal cancer.
Av Ranjan Parajuli, 2014.
151. D. Understanding temporality in human concentrations of organic contaminants. Considering human concentrations over time and through life in perspective of historic production and use.
Av Therese Haugdahl Nøst, 2014.
152. D. The Clinician in Leadership. Perceptions of Style. Perspectives from Rural Primary Medicine in Norway.
Av Jan Hana, 2014.
153. D. Aspects of Active Smoking and Breast Cancer.
Av Eivind Bjerkaas, 2014.

154. D. Fractional exhaled nitric oxide and its relation to exercise, asthma and allergic rhinoconjunctivitis in a subarctic childhood population.
A study of asthma and allergy among schoolchildren in Nordland County
Av Bjørg Evjenth, 2014.
155. D. Managing childhood obesity
The Finnmark Activity School.
Av Ane Sofie Kokkvoll, 2014.
156. D. "Light my fire" - perspectives on motivation, helpfulness and implementation of a guided internet-based cognitive behavioral therapy.
Av Maja Wilhelmsen, 2015.
157. D. Pulse oximetry in an adult population: Predictors of low oxygen saturation and associations with mortality.
The Tromsø Study 2001-2008.
Av Monica Linea Vold, 2015.
158. D. General Practitioners' Decisions to Refer Patients to Secondary Care - Referral Rates, Reasons for Referral and Expected Medical Benefit of the Referrals
Av Unni Ringberg, 2015.
159. D. Persistent post-surgical pain
Prevalence, risk factors and pain mechanisms
Av Aslak Johansen, 2015.
160. D. Remuneration and organization in general practice: Three essays on doctors' preferences
Av Jon Helgheim Holte, 2015.
161. D. Sámi ethnicity as a variable.
Premises and implications for population-based studies on health and living conditions in Norway
Av Torunn Pettersen, 2015.
162. D. Concentrations and predictors of persistent organic pollutants in pregnant women and associations with maternal and infant thyroid homeostasis.
The Northern Norway Mother-and-Child Contaminant Cohort Study.
Av Vivian Berg, 2015.

163. D. Atrial fibrillation in The Tromsø Study 1994-2007. Risk factors, occurrence and gender differences.
Av Audhild Nyrnes, 2016.
164. D. Comparisons of sickness absence patterns, trends and attitudes in the health and care sectors in two municipalities in Norway and Denmark.
Av Line Krane, 2016.
165. D. The Northern Norway Mother-and-Child Contaminant Cohort study (MISA): Population Characteristics, Dietary Intake, and Predictors of Organochlorine Contaminants in Meconium and Maternal Serum and of Essential and Toxic Elements in Mothers' Whole Blood.
Av Anna Sofía Veyhe, 2016.
166. Du mao berre putla pao. Olav Helge Førde - 70 år. Ei festminnebok.
167. D. Use of analgesics in the general population. Trends, persistence, high-risk use and associations with pain sensitivity
Av Per-Jostein Samuelsen, 2016.
168. D. Potato consumption and risk of colorectal and pancreatic cancer. The Norwegian Women and Cancer cohort and the HELGA cohort.
Av Lene Angell Åsli, 2016.
169. D. Suicides in The Nenets Autonomous Okrug, Russia.
Av Yury Alexandrovich Sumarokov, 2016.
170. D. Experiences with outpatient commitment orders from the perspectives of patients, relatives and staff. A qualitative study.
Av Bjørn Stensrud, 2016.
171. D. Using medical birth registries in the Kola Peninsula for birth defects surveillance and investigation of their risk factors
Av Vitaly Postoev, 2016.
172. D. Whole-grain bread, milk, and risk of colorectal cancer. The Norwegian Women and Cancer Study.
Av Toril Bakken, 2016.
173. Psykomotorisk fysioterapi - en praksis i bevegelse. Festskrift til Gudrun Øvreberg.

174. D. When coercion moves into your home.
A study of outpatient commitment in Northern Norway
Av Henriette Riley, 2016.
175. D. Training interactions in local teams:
Using critical participatory action research
to explore context based learning
Av Helen Brandstorp, 2017.
176. D. Adolescents and self-harm.
A study of factors associated with suicide and use of
health care services following self-harm in national
representative populations of Norwegian adolescents
Av Elin Anita Fadum, 2017.
177. D. Decline in resting heart rate, its association with
other variables, and its role in cardiovascular
disease.
The Tromsø Study
Av Ekaterina Sharashova, 2017.
178. D. Risk factors of adverse pregnancy outcomes:
opportunities and perspectives of a birth registry-
based study
Av Anna Usynina, 2017.
179. D. Managing exacerbations of chronic obstructive
pulmonary disease.
An investigation of treatment decisions from a
primary care perspective.
Av Johanna Laue, 2017.
180. D. "Breaking the silence"
Interpersonal violence and Health among Sami and non-
Sami. A population-based study in Mid- and Northern
Norway.
Av Astrid M.A. Eriksen, 2017.
181. D. Self-reported musculoskeletal complaints. Prevalence,
risk factors, and mortality.
Av Ole Fredrik Linnemann Andorsen, 2017.
182. ILSA 2017 in Tromsø.
Proceedings from the 42nd annual conference of the
International Lung Sound Association.
Edited by Hasse Melbye.

183. D. Embodied uncertainty
Exploring sensorial and existential dimensions of
everyday life after cancer.
Av Tone Seppola-Edvardsen, 2017

De som er merket med D er doktorgradsarbeid.
De som er merket med DD er doktorgradsarbeid fra universitet i
utlandet.
De som er merket med * har vi dessverre ikke flere eksemplar
av.

ISBN 978-82-8378-005-5

