

tumor forårsagede vækstacceleration i de resterende tumorceller, hvilket kunne være undgået ved at påbegynde kemoterapi tidligt. Et forsøg af Fisher *et al* [8] viste, at kemoterapi, der blev iværksat på operationsdagen og på tredje dag efter operationen, forbedrede overlevelsen i forhold til når kemoterapi blev påbegyndt syv dage efter operationen. Mortaliteten i de første fire uger efter påbegyndelsen af kemoterapi var betydeligt lavere, når kemoterapi blev indgivet før eller umiddelbart efter fjernelsen af den primære tumor. Den samlede overlevelse faldt, efterhånden som tidsintervallet mellem fjernelsen af den primære tumor og påbegyndelse af postoperativ kemoterapi blev længere. Gunduz *et al* [9] påviste en accelereret vækst i de resterende tumorceller en uge efter operationen. Denne vækst var mere udtalt, end hvis den primære tumor ikke var blevet fjernet. Endvidere påviste Schiffenbauer *et al* [10] en sammenhæng mellem induktion af angiogenese og vækst af ovariecancer-celler efter ovariektomi. Efter implantation af humane ovarietumorer i mus kunne der ses en betydelig progression i væksten af disse celler efter ovariektomi. Schiffenbauer *et al* [10] angav, at induktion af tumorangiogenese efter ovariektomi ikke forekommer generelt for alle processer med karvækst, men at det er et unikt træk ved ovariecancer.

KONKLUSION

Der er i litteraturen ingen evidens for, hvornår kemoterapi bør påbegyndes efter operation for EOC. Vi har en fornemmelse af, at det optimale TI er i størrelses-

ordenen fire til seks uger, men dette er kun påvist for kvinder med en alder på > 65 år. Det TI, der rekommanderes i kræftpakkerne, er der ingen evidens for.

Vi anbefaler derfor, at der tages forskningsmæssige initiativer med henblik på at opnå den fornødne evidens.

KORRESPONDANCE: Jan Blaaekær, Skæring Egager 20, DK-8250 Egå.

E-mail: jab@dadlnet.dk

ANTAGET: 21. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

This article is based on a study first reported in *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:373-7.

LITTERATUR

1. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:788-93.
2. Flynn P, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:354-7.
3. Paulsen T, Kærn J, Kjørheim K. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:447-52.
4. Gadduci A, Sartori E, Landoni F *et al*. Relationship between interval from primary surgery to the start of taxane – plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:751-8.
5. Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S *et al*. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:588-91.
6. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC *et al*. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007;104:212-6.
7. Wright JD, Doan T, McBride R *et al*. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer* 2008;98:1197-1203.
8. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumour removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Research* 1983;43:1488-92.
9. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumour. *Cancer Res* 1979;39:3861-5.
10. Schiffenbauer YS, Abramavitch R, Meir G *et al*. Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:13203-8.

Risiko for affektion af centralnervesystemet ved brug af mobiltelefon – sekundærpublikation

Afdelingsleder Joachim Schüz, professor Gunhild Waldemar, forskningschef Jørgen H. Olsen & professor Christoffer Johansen

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Kræftens Bekæmpelse og Rigshospitalet, Neurologisk Klinik, Nationalt Videncenter for Demens

RESUME

I en stor kohorte af personer, der havde et mobiltelefonabonnement i perioden 1982-1995, fandt vi en øget forekomst af indlæggelser for migræne og vertigo på 10-30%. Vi fandt ingen øget risiko for indlæggelse med diagnoserne amyotrof lateral sklerose, dissemineret sklerose eller epilepsi blandt kvinder. Blandt mænd var risikoen for demens, Parkinson og epilepsi 30-40% nedsat. Det kan ikke afvises, at der er metodologiske årsager, som forklarer disse resultater, der under alle omstændigheder kræver videre udforskning.

Milliarder af mennesker anvender mobiltelefoner samtidig med, at der er en vedvarende bekymring for, at disse telefoner kan udgøre et helbredsproblem [1]. De fleste videnskabelige undersøgelser har fokuseret på, om der var en øget risiko for hjernetumorer blandt brugere af mobiltelefoner, og hovedfundet i disse undersøgelser er, at der ikke kan identificeres en sådan øget risiko hos brugere, der har anvendt mobiltelefoner i ti år eller mere, men det kan ikke udelukkes, at der faktisk er en øget risiko ved langtidsbrug ud over disse ti år [2]. Det har i en række oversigtartikler væ-

ret diskuteret, om elektromagnetiske felter, som vi kender dem fra strømforsyningen, kunne være en risikofaktor for Alzheimers demens, amyotrof lateral sklerose (ALS) og andre sygdomme i centralnervesystemet (CNS). Man har dog ikke mistanke om, at disse felter kan fremkalde vaskulært betinget demens, epilepsi eller Parkinson. I en retrospektiv kohorteundersøgelse, der var baseret på registerinformationer, sammenlignede vi raterne for hospitalsindlæggelse med en CNS-sygdom blandt samtlige danske private mobiltelefonabonnenter i perioden 1982-1995 med raten i den danske befolkning.

MATERIALE OG METODER

Vi har tidligere beskrevet, hvordan vi etablerede en kohorte af 420.095 private mobiltelefonabonnenter i perioden 1982-1995 [3] gennem adgang til registeroplysninger hos teleselskaberne.

Gennem kobling af de enkelte kohortemedlemmers cpr-nummer fik vi oplysninger om vitalstatus, der omfatter oplysning om eventuel dato for død, emigration eller forsvinding. Herefter koblede vi kohorten til Landspatientregisteret med det formål at få oplysning om hospitalisering for udvalgte CNS-sygdomme. Antallet af indlæggelser og/eller ambulante besøg, som blev observeret i kohorten, blev sammenlignet med den forventede forekomst, som blev beregnet ved at gange antallet af personår blandt kohortemedlemmerne med de samlede sygdomsspecifikke indlæggelser/ambulante besøg for primær CNS-sygdom blandt mænd og kvinder i Danmark opdelt i femårs alders- og kalendertidsgrupper. Som tidligere beskrevet havde vi fået adgang til information fra Danmarks Statistik med henblik på at sammenligne den gennemsnitlige indkomst mellem kohortemedlemmer og den danske befolkning [3].

RESULTATER

De 420.095 kohortemedlemmer bidrog med næsten fire millioner personår under risiko. Men mindre end 15% af kohortens medlemmer havde oprettet et mobiltelefonabonnement før 1992.

Vi fandt en lille, men statistisk signifikant øget risiko for hospitalskontakt med enten migræne eller vertigo (**Tabel 1**). Den forøgede risiko var mindst blandt kohortemedlemmer, der havde ≥ 10 års abonnement, men der var kun små forskelle mellem de fire latenstidsgrupper.

Vi fandt en statistisk signifikant reduceret risiko for hospitalskontakt med en diagnose for Alzheimers sygdom, vaskulær demens og anden demens (**Tabel 2**). Dette gjaldt også for den samlede risiko for Parkinson, mens standardiserede hospitaliseringsrater (SHR) var tæt på en for henholdsvis ALS og disse-



Brugen af mobiltelefon er meget almindelig, samtidig med at forskning inden for mulige langtidssigtede helbredseffekter stadig er i gang.

mineret sklerose. Blandt mænd var der en signifikant nedsat risiko for hospitalskontakt med en epilepsidiagnose, mens denne risiko var let øget for kvinder. I gruppen af abonnenter med mere end ti års varighed var SHR-estimerne alle tæt på eller under en.

DISKUSSION

Vores hovedfund går to veje, idet vi fandt en øget risiko for hovedpine og svimmelhed samt en nedsat ri-

TABEL 1

Standardiserede hospitaliseringsrater og 95%-konfidensintervaller for migræne og vertigo blandt 420.095 mobiltelefonabonnenter i Danmark fra 1982 til 1995, med opfølgning til 31. december 2003.

	Total	Antal år fra første mobiltelefonabonnement			
		< 1	1-4	5-9	10 +
<i>Migræne</i>					
Observeret	1.401	148	611	586	56
Forventet	1.174	117	503	500	53
SHR	1,2	1,3	1,2	1,2	1,1
KI	1,1-1,3	1,1-1,5	1,2-1,3	1,1-1,3	0,8-1,4
<i>Vertigo</i>					
Observeret	2.226	137	750	1.148	191
Forventet ^a	1.995	126	658	1.023	187
SHR	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0
KI	1,1-1,2	0,9-1,3	1,1-1,2	1,1-1,2	0,9-1,2

a) Afrundet til hele tal

SHR = standardiserede hospitaliseringsrater;

KI = konfidensinterval.

TABEL 2

Standardiserede hospitaliseringsrater og 95%-konfidensintervaller for centralnervesystemssygdomme blandt 420.095 mobiltelefonabonnenter i Danmark fra 1982 til 1995, med opfølgning til 31. december 2003.

	Total	Antal år fra første mobiltelefonabonnement			
		< 1	1-4	5-9	10 +
<i>Alzheimers</i>					
Observeret	81	1	25	50	5
Forventet	115	5	33	63	13
SHR	0,7	0,2	0,8	0,8	0,4
KI	0,6-0,9	0,0-1,0	0,5-1,1	0,6-1,0	0,1-0,9
<i>Vaskulær demens</i>					
Observeret	68	2	19	34	13
Forventet	96	4	27	53	12
SHR	0,7	0,5	0,7	0,6	1,1
KI	0,5-0,9	0,1-1,7	0,4-1,1	0,4-0,9	0,6-1,9
<i>Anden demens</i>					
Observeret	383	21	131	198	33
Forventet	551	40	199	258	55
SHR	0,7	0,5	0,7	0,8	0,6
KI	0,6-0,8	0,3-0,8	0,5-0,8	0,7-0,9	0,4-0,9
<i>Parkinson</i>					
Observeret	237	10	82	110	35
Forventet	295	21	106	136	32
SHR	0,8	0,5	0,8	0,8	1,1
KI	0,7-0,9	0,2-0,9	0,6-1,0	0,7-1,0	0,8-1,5
<i>ALS</i>					
Observeret	104	11	42	44	7
Forventet	100	8	37	45	10
SHR	1,0	1,4	1,1	1,0	0,7
KI	0,9-1,3	0,7-2,4	0,8-1,5	0,7-1,3	0,3-1,4
<i>Epilepsi, mænd</i>					
Observeret	1.767	201	752	716	98
Forventet	2.421	250	1.015	979	176
SHR	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6
KI	0,7-0,7	0,7-0,9	0,7-0,8	0,7-0,8	0,5-0,7
<i>Epilepsi, kvinder</i>					
Observeret	337	41	156	135	5
Forventet	318	37	145	129	7
SHR	1,1	1,1	1,1	1,0	0,7
KI	0,9-1,2	0,8-1,5	0,9-1,3	0,9-1,2	0,2-1,6
<i>Dissemineret sklerose</i>					
Observeret	528	61	222	220	25
Forventet	509	51	217	211	29
SHR	1,0	1,2	1,0	1,0	0,9
KI	0,9-1,1	0,9-1,5	0,9-1,2	0,9-1,2	0,9-1,3

a) Afrundet til hele tal. SHR = standardiserede hospitaliseringsrater; KI = konfidensinterval; ALS = amyotrof lateral sklerose.

siko, eller en risiko på linje med baggrundsbefolkningen for Alzheimer, andre typer af demens, epilepsi og Parkinson. Hovedpine og svimmelhed bliver ofte rap-

porteret af mobiltelefonbrugere [1], og evidensen for at disse tilstande kan tilskrives anvendelse af mobiltelefoner er svag. Denne vurdering bygger overvejende på manglende effekter målt i humane provokations- og søvnundersøgelser, selv om en svensk undersøgelse har vist, at forekomsten af selvrapporteret hovedpine og svimmelhed forekom oftere efter brug af en mobiltelefon sammenlignet med placebo (*sham*) [4].

Vores resultat rejser naturligt spørgsmålet om, hvilke faktorer der fører til hospitalskontakt med henholdsvis migræne eller svimmelhed, da kun en lille del af disse patienter vil blive henvist til et hospital [5]. Selv om et højt arbejdspress har været associeret til forekomsten af migræne, og arbejdsbetinget stress forekom mere hyppigt blandt norske og svenske mobiltelefonbrugere [6], så havde vi ingen forventninger om, at der ville være en højere forekomst af disse sygdomme blandt kohortemedlemmerne. En antagelse om, at medlemmerne i kohorten, der var karakteriseret ved en højere indkomst sammenlignet med befolkningen i øvrigt [3], skulle have nemmere adgang til specialiserede afdelinger, forekommer spekulativ. Forekomst af migræne var højest i den første tid efter datoen for første abonnement, hvilket kunne tyde på en større opmærksomhed på symptomer hos brugerne af mobiletelefoner, men samlet set var der ikke et dosis-repons-mønster mellem tiden fra første abonnement til diagnose af en af de to tilstande.

Vi observerede en nedsat risiko for alle typer af demens og Parkinson. Da der ikke er en biologisk mekanisme, som kan forklare denne reducerede risiko, kunne man antage, at såkaldte prodromale symptomer nedsatte sandsynligheden for at blive mobiltelefonbruger. Denne forklaring understøtter vores fund af en endnu større reduktion i risikoen for vaskulær demens og Parkinson. Vi mener heller ikke, at der er sociale forskelle i adgangen til sundhedsydelser, som kan forklare den reducerede forekomst af disse CNS-sygdomme blandt medlemmerne af kohorten.

Kohortens medlemmer adskiller sig på mange punkter fra befolkningen i øvrigt blandt andet ved en højere gennemsnitsindkomst [3]. Sund kost, ikkerygning og deltagelse i fysisk aktivitet og socialt liv er knyttet til indkomst og kunne forklare den nedsatte risiko. Men disse faktorer kan alene ikke forklare en 30%-reduceret risiko, da indkomst kun er en approksimation for en sund livsførelse. Sygdommen epilepsi er en blanding af idiopatisk og symptomatisk epilepsi samt en kombination af nye (incidente) og prævalente tilfælde, da mange tilfælde bliver diagnosticeret blandt unge mennesker, før det har været muligt at oprette et mobiltelefonabonnement.

Vi fandt ingen sammenhæng mellem oprettelse

af et abonnement og risiko for ALS og dissemineret sklerose, selv om der tidligere er observeret en øget risiko for ALS blandt personer, som erhvervsmæssigt er udsat for kraftige ekstremt lavfrekvente elektromagnetiske felter [7]. Vi antager derfor, at de radiofrekvente felter fra mobiltelefonen ikke udgør en væsentlig risikofaktor for ALS.

Vores undersøgelse har visse særlige kvaliteter, der omfatter adgangen til den eneste og største nationale kohorte af mobiltelefonabonnenter med lang followup. Ved at fjerne de eksponerede kohortemedlemmer fra baggrundsbeholdningen ved beregningerne af SHR fjernede vi en kilde til undervurdering af den sande risiko. Vores information om CNS-sygdomme blev indhentet fra et nationalt, befolkningsbaseret morbiditetsregister, hvilket er mortalitetsoplysninger overlegent, når man diskuterer mulig fejlklassifikation af et givet udfald. Registeret er etableret mange år før vores hypotese blev opstillet, og vi havde adgang til få, men valide oplysninger om indkomst. Endelig var vi ikke afhængige af selvrapporteret brug af mobiltelefoner, hvilket altid er en kilde til såkaldt *recall bias* [8].

Vores undersøgelse har også begrænsninger. Vi kan ikke vide, om den person der tegner et abonnement også er den, der anvender telefonen, men vi antager at denne problemstilling kan pege i begge retninger, hvorfor vi antager, at dette problem repræsenterer såkaldt nondifferentiel fejlklassifikation af eksponeringen [9].

Vores kohorte indeholder kun private abonnenter, og vi har ikke information om nye abonnenter efter 1995, men vi forsøgte at adressere dette problem ved at stratificere vores analyser for de personer, der havde været abonnent i mere end ti år, da disse personer havde den højeste informationsværdi.

Vi må desuden vedgå, at der er en social bias, når man sammenligner kohortemedlemmernes indkomst med befolkningen i øvrigt, og dette skal medtænkes, når data fortolkes [3].

Udfaldet migræne og vertigo er meget brede grupper af tilstande, som særligt for vertigos vedkommende kan dække over en række symptomer, der kan være forårsaget af en række andre tilstande. Alligevel vil vi gerne understrege dette fund, da svimmelheds-episoder under bilkørsel og cykling kan have fatale konsekvenser. Vores resultat understreger derfor nødvendigheden af at indskærpe, at man ikke skal anvende sin mobiltelefon, når man er fører af en bil eller et andet transportmiddel [10]. Resultaterne af undersøgelsen understøtter desuden sundhedsmyndighedernes anbefalinger om at anvende såkaldte håndfri sæt ved anvendelse af en mobiltelefon, uanset hvor gammel man er. Samtidig peger resultaterne

på et behov for mere forskning i sammenhængen mellem mobilfonteknologien og visse neurologiske sygdomme.

KORRESPONDANCE: Joachim Schüz, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, DK-2100 København Ø. E-mail: joachim@cancer.dk

ANTAGET: 15. august 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Undersøgelsen er gennemført med støtte fra Det Strategiske Forskningsråd (bevillingsnummer 2064-04-0010) og Kræftens Bekæmpelse.

This article is based on a study first reported in Plos One 2009;4:e4389.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Health effects of exposure to EMF. Brussels: European Commission, 2009 http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_0_022.pdf (3. juli 2009).
2. Schüz J, Lagorio S, Bersani F. Electromagnetic fields and epidemiology: an overview inspired by the fourth course at the International School of Bioelectromagnetics. *Bioelectromagnetics* 2009; 28. maj (E-pub ahead of print).
3. Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH et al. Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1707-13.
4. Hillert L, Akerstedt T, Lowden A et al. The effects of 884 MHz GSM wireless communication signals on headache and other symptoms: an experimental provocation study. *Bioelectromagnetics* 2008;29:185-96.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Comm Health* 1992;46:443-6.
6. Wilén J, Sandström M, Hansson Mild K. Subjective symptoms among mobile phone users – a consequence of absorption of radiofrequency fields? *Bioelectromagnetics* 2003;24:152-9.
7. Johansen C. Electromagnetic fields and health effects – epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:1-30.
8. Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK et al. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 2006;63:237-43.
9. Schüz J, Johansen C. A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: agreement between the two methods and implications for risk estimation. *Bioelectromagnetics* 2007;28:130-6.
10. Rothman KJ. Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones. *Lancet* 2000;356:1837-40.