

SAMENVATTING

De therapie volgens Crowe, nasofaryngeale bestraling door middel van radiumapplicatie, werd veelvuldig toegepast tussen ± 1925 en ± 1975 in de V.S. en in Europa voor ooraandoeningen bij kinderen en barotrauma bij volwassenen.

Thans is deze therapie vrijwel verlaten wegens angst voor tumorinductie en de beschikbaarheid van vervangende therapieën. Voor de medicus die geconfronteerd wordt met een patiënt die in het verleden volgens Crowe bestraald werd is het nodig te weten welke de aard en de mate van de risico's zijn.

In dit proefschrift wordt een historisch cohort-onderzoek beschreven waarin de effecten van de Crowe-therapie op de gezondheid van een in het verleden bestraalde populatie worden nagegaan.

In Hoofdstuk 1 worden de vraagstellingen geformuleerd. De belangrijkste is of de Crowe therapie leidt tot het ontstaan van gezwellen. De meeste aandacht heeft hierbij de hoofd-halsregio. De tweede vraagstelling betreft de eventuele invloed van de Crowe therapie op de hormoonhuishouding door het meebestraald zijn van de hypofyse. Vervolgens wordt in dit onderzoek nagegaan of informatie kan worden verkregen over dosis-effectrelaties in een dosisgebied (0-50 cGy) waarover bij de mens nog weinig bekend is. Tenslotte is de methode van onderzoek, de follow-up procedures bij een historisch prospectief cohortonderzoek in Nederland, onderwerp van studie.

In Hoofdstuk 2 wordt nader ingegaan op de Crowe therapie. Enige beschouwingen worden gewijd aan anatomie en fysiologie van de buis van Eustachius welks functieverbetering doel is van de Crowe therapie. Omdat lymfoid weefsel bij uitstek gevoelig is voor straling wordt de verdeling van dit weefsel in en rond de buis van Eustachius besproken. Onder normale omstandigheden bevindt zich geen lymfoid weefsel in de buis van Eustachius. Het adenoid kan een negatieve en de adenotomie een positieve invloed hebben op de tubafunctie. In dubbelblind gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat Crowe bestraling effect heeft zowel op de grootte van het adenoid als op de mate van lymfoïde 'overgroei' van de mond van de buis van Eustachius. De meeste onderzoeken naar het effect op de tubafunctie en het effect op de verschillende klinische uitingen van een slechte tubafunctie ontberen een controlegroep. Ten aanzien van vlakke gehoorverliezen bij kinderen, zoals gezien wordt bij otitis serosa en ten aanzien van barotrauma bij volwassenen werd in dubbelblind gecontroleerd onderzoek de werkzaamheid aangetoond.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de bestaande kennis over door ioniserende straling geïnduceerde hoofd-halstumoren. Behalve door blootstelling aan straling in het beroep en om medische redenen, is veel kennis over tumorinductie vergaard door blootstelling aan straling van slachtoffers van de atoombomexplosies in Japan. De kans op het krijgen van een stralengeïnduceerde tumor is van vele factoren afhankelijk. Deze betreffen zowel kenmerken van het blootgestelde organisme als kenmerken van het fysisch agens.

Vrouwen zijn gevoeliger voor stralengeïnduceerde schildkliertumoren dan mannen.

Expositie op jeugdige leeftijd en vooral antenatale expositie leidt tot een hoger risico op het ontstaan van stralengeïnduceerde tumoren.

Ook etnische factoren bleken van invloed. In een onderzoek predisponeerde joods-zijn tot het krijgen van stralengeïnduceerde schildkliertumoren en in een ander onderzoek predisponeerde blank-zijn tot het krijgen van stralengeïnduceerde huidtumoren.

In verschillend onderzoeken bleek een genetisch bepaalde gevoeligheid voor stralengeïnduceerde tumoren te bestaan. Dit werd o.a. gezien bij patiënten met multiële familiale retinoblastomen en patiënten met het nevoid basal cell carcinoma syndrome. Ook bleek de metabole toestand een rol te spelen. Zo werden een hoog TSH-gehalte, ondervoeding en gebruik van cytostatica als risicoverhogend aangewezen. Het risico op het ontstaan van stralengeïnduceerde tumoren is afhankelijk van de soort straling. Hoge LET-straling (alfa- en neutronenstraling) heeft een hoger tumorinducerend effect dan lage LET-straling (gamma- en röntgenstraling) per dosiseenheid. Daarnaast is het mogelijk dat het energieniveau van de straling, het dosistempo en het fractioneren van de dosis van invloed zijn op het ontstaan van stralengeïnduceerde tumoren.

De laagste dosis waarna tumorinductie werd aangenomen bedraagt 6 cGy. Het risico neemt toe met de dosis tot een bepaald niveau (2000 cGy bij schildkliertumoren) en neemt bij hogere niveaus weer af doordat het aantal cellen dat maligne kan transformeren steeds kleiner wordt (celdoodfunctie). De minimum latentietijd bedraagt enkele jaren, de maximum latentietijd lijkt onbegrensd. Voor een aantal hoofd-halsorganen afzonderlijk wordt de tumorinductie door straling beschreven. De speekselklieren krijgen in toenemende mate aandacht als plaats waar stralengeïnduceerde tumoren kunnen optreden. In een aan een japanse atoombomexplosie blootgestelde populatie werd vastgesteld dat de kans op speekselkliertumoren groter werd naarmate de geëxponeerde zich dichter bij de plaats van explosie bevond. Geïnduceerde speekselkliertumoren kunnen goed- of kwaadaardig zijn en van velerlei histologische aard.

Stralengeïnduceerde tumoren van hersenen en hersenvliezen zijn vooral bekend als 'tweede primaire tumoren' na bestraling voor retinoblastoom of hypofyseadenoom. Ook voor lagere stralingsdoses, zoals 120-140 cGy gegeven voor tinea capitis, wordt de mogelijkheid van tumorinductie aangenomen.

De eerste beschreven stralengeïnduceerde hoofd-halstumoren waren gelocaliseerd in farynx en larynx. Zij zijn uitsluitend vermeld na medische behandeling met ioniserende straling. Omdat in cohort-onderzoek is aangetoond dat zich bij personen die bestraald zijn voor een klein larynxcarcinoom in 5% der gevallen in het bestraalde gebied een tweede primaire tumor ontwikkelt, heeft dit een duidelijke klinische betekenis.

De schildklier is voor tumorinductie door straling het gevoeligste orgaan van het menselijk lichaam. Om die reden is de meeste kennis over de relatie straling en kanker vergaard door bestudering van de stralengeïnduceerde schildkliertumor.

De huid is eveneens een gevoelig orgaan. Basaliomen werden beschreven na bestraling voor dermatosen (acné) in het gelaat. De mate van huidpigmentatie is een belangrijke risicofactor. De klinische betekenis van stralengeïnduceerde huidtumoren is gering: in de regel zijn zij goed behandelbaar.

De meest treffende vorm van tumorinductie door straling is het op meerdere plaatsen (multicentrisch) of het in meerdere organen tegelijkertijd (meervoudig)

ontstaan van de afwijking. Dit hangt samen met de fysische eigenschappen van ioniserende straling.

In Hoofdstuk 4 wordt de opzet van het onderzoek beschreven. De bestraalde groep, 2542 personen, werd uit vijf KNO-archieven geselecteerd. De controlegroep werd samengesteld uit dezelfde archieven op grond van een weergave van de bestraalde groep, overeenkomend in geboortear, jaar van eerste contact en geslacht. Bij de follow-up werd nagegaan of de personen uit beide groepen nog in leven waren of overleden waren. Dit gelukte in 93,6% van de gevallen. Van de overledenen werd de doodsoorzaak opgespoord en de nog levenden werden geënquêteerd met vragen betreffende de gezondheid. De respons op de enquête bedroeg 86,5%. Indien op grond van de enquête vermoed werd dat de betreffende respondent aan een gezwellziekte leed of geleden had, werd getracht de diagnose bij de destijds behandelende arts te verifiëren.

In Hoofdstuk 5 wordt besproken op welke wijze de gegevens verzameld werden. Met behulp van voorachterwaartse en dwarse schedelfoto's met een placeboapplicator in situ werden dosisberekeningen uitgevoerd bij kinderen van verschillende leeftijden. Voor elk hoofd-halsorgaan konden zo ontvangen doses berekend worden. In Appendix 9 worden de details hiervan gepresenteerd. Afhankelijk van leeftijd en kliniek varieerde de dosis voor de hypofyse van 10-36 cGy, voor de schildklier van 2-7 cGy, voor de gl. parotis van 4-19 cGy en voor de nasofarynx van 3.500 tot 23.000 cGy.

Uit de archieven van de verschillend KNO-klinieken werden de personalia en andere gegevens benodigd voor de follow-up overgenomen alsmede geslacht, verzekeringsvorm, datum eerste contact, diagnose en bestralingsgegevens.

De gezondheidsvragenlijst, gebruikt bij de enquête, bevatte vragen over mogelijke gezwellziekten, vragen betrekking hebbend op de hormoonhuishouding en enige vragen betreffende andere mogelijke effecten op de gezondheid van bestraling van het hoofd-halsgebied. Tenslotte wordt in dit hoofdstuk de wijze van codering van de verschillende gegevens besproken.

In Hoofdstuk 6 worden enkele kenmerken van de onderzoeks-populatie gepresenteerd. De gemiddelde leeftijd bij het begin van de follow-up en het in geringe mate overwegen van het mannelijk geslacht (57:43) komt overeen met de voorkeursleeftijd en het geslacht waarbij otitis serosa wordt behandeld. Otitis serosa was de belangrijkste indicatie voor de Crowe therapie.

In Hoofdstuk 7 wordt de sterfte van de bestraalde groep vergeleken met die van de controlegroep. Geen significante verschillen werden aangetoond in totale sterfte, sterfte aan kanker of sterfte aan kanker van bepaalde organen. Vier gevallen van lymfatische of haematopoietische tumoren, waarvan twee leukemie, werden bij bestraalde mannen als doodsoorzaak vastgesteld, terwijl er geen bij de niet bestraalde groep werden gevonden. In de bestraalde groep werd één hersentumor gevonden, tegen twee in de niet-bestraalde groep.

In Hoofdstuk 8 is het voorkomen van tumoren tussen bestraalde en niet bestraalde personen vergeleken. Zes maligne hoofd-hals tumoren werden bij de bestraalde

groep gevonden, terwijl er bij de niet bestraalde groep slechts een werd ontdekt. Dit verschil is statistisch niet significant. Voor alle maligne tumoren tesamen, werd een statistisch significant verhoogde cumulatieve incidentie vastgesteld in de bestraalde groep. Dit verschil werd vooral bepaald door 'hoofd-halstumoren en 'andere tumoren' (long, maag-darm-stelsel en tractus urogenitalis). Met betrekking tot het optreden van benigne tumoren werden er geen verschillen gevonden tussen de bestraalde en de niet bestraalde groepen.

In Hoofdstuk 9 wordt de invloed van de bestraling nagegaan op het voorkomen van hormonale aandoeningen zoals diabetes mellitus en schildklieraandoeningen en hormonaal beïnvloedbare processen zoals groei en vruchtbaarheid. Er werden kleine verschillen vastgesteld ten nadele van de bestraalde groep. Met name werden vermeldingen van schildklieraandoeningen vaker waargenomen. De hogere incidentie depressies en psychologische of psychiatrische behandeling lijken in verband te staan met de hogere incidentie van gehoorstoornissen onder bestraalde personen.

Op grond van deze studie mogen we concluderen dat er enig risico van tumorinductie bestaat door nasofaryngeale radiumbestraling. Een verhoogde sterfte aan kanker werd niet waargenomen. Wel kon een statistisch significante verhoging van de cumulatieve incidentie van alle maligne tumoren tesamen worden vastgesteld. Gekeken naar de afzonderlijke organen, werden geen significante verschillen gezien. Er werden enige aanwijzingen gevonden dat de therapie volgens Crowe invloed heeft op het voorkomen van hormonaal bepaalde aandoeningen.

Bestaande aanwijzingen dat ioniserende straling in het dosisgebied 0-50 cGy bij de mens tumoren kan induceren werden bevestigd.

Deze studie heeft aangetoond dat een historisch cohortonderzoek in Nederland met succes kan worden uitgevoerd dankzij de efficiënte gemeentelijke registratie van geboorte, huwelijk en overlijden.

Op grond van het voorgaande lijkt het beter de Crowe therapie niet meer toe te passen.

Vanwege het kleine risico dat bestraalde personen lopen op het krijgen van een stralengeïnduceerde tumor concluderen wij dat het niet noodzakelijk is om speciale aandacht te besteden aan patienten die vrij van symptomen zijn of om bestraalde patienten op te roepen voor screeningsonderzoek.