

57 procent uit mannen. Iets meer dan de helft van de bestraalde patiënten was tussen de 5 en 9 jaar bij behandeling, terwijl nog eens 21 procent jonger was dan 5 jaar. Slechts een tiende van alle bestraalde patiënten in dit onderzoek is op volwassen leeftijd behandeld. Na een intensieve zoektocht bij gemeentelijke bevolkingsregisters hebben we 92 procent van alle patiënten in het cohort opgespoord; De mediane follow-up was 31.6 jaar en de leeftijd in 1997 varieerde van 18 tot 87, met een mediaan van 41 jaar.

Allereerst hebben we de sterfte ten gevolge van kanker bestudeerd (Hoofdstuk 2). Voor alle overledenen, op twee na, hebben we de doodsoorzaak weten te achterhalen bij het Centraal Bureau voor de Statistiek. In de met radium behandelde groep waren tot 1997 in totaal 302 personen overleden (Standardized Mortality Ratio (SMR) = 1.1, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1.0-1.3), hetgeen overeenkwam met de total sterfte in de vergelijkingsgroep (SMR = 1.1, 95% BI: 0.99-1.2). We vonden geen bewijs voor een verhoogde sterfte ten gevolge van hoofd-hals tumoren (SMR = 0.9, 95% BI: 0.3-2.2). Er bleek wel verhoogde sterfte ten gevolge van maligniteiten van bloedvormende weefsels en lymfestelsel (SMR = 1.9, 95% BI: 1.1-3.0), dat voornamelijk tot uitdrukking kwam in een verhoogd risico op sterfte door een non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (SMR = 2.6, 95% BI: 1.0-5.3). Andere onderzoeken naar de late gezondheidseffecten van straling, inclusief de nasofaryngeale radiumbehandeling, tonen doorgaans geen verband tussen straling en NHL. In tegenstelling tot de speculatie van Amerikaanse onderzoekers over een *verlaagde* kans op hormoon-gerelateerde kankers na radiumbehandeling, vonden wij een licht verhoogde sterfte ten gevolge van borstkanker (SMR = 1.7, 95% BI: 0.9 tot 2.8). Bij de interpretatie van voorgenoemde resultaten is het belangrijk de mogelijkheid van toevalsbevindingen te onderkennen omdat het aantal sterfgevallen per type kanker klein was. Deze onderzoeksresultaten wijzen niet op een sterk verhoogde kankersterfte onder personen die als kind met radium zijn behandeld.

De overige analyses binnen de Nederlandse Radium Cohort Studie zijn (deels) gebaseerd op gegevens uit een vragenlijstonderzoek dat we hebben uitgevoerd onder alle personen die in september 1997 in leven waren. Eerst hebben we een gerandomiseerde studie uitgevoerd onder 200 personen in het cohort, zodat we de invloed van vragenlijstomvang en type toestemmingsverklaring op de respons konden testen (Hoofdstuk 3). Daaruit bleek dat het deelnemerspercentage (statistisch niet-significant) 10 procent hoger was bij gebruik van een korte vragenlijst, in vergelijking met een lange vragenlijst. Daarentegen vonden we vergelijkbare deelnemerspercentages bij gebruik van een standaard toestemmingsverklaring of een toestemmingsverklaring die per studie-onderdeel de mogelijkheid voor deelname dan wel weigering bood. Omdat maar zeer weinig deelnemers gedeeltelijke toestemming voor het onderzoek gaven, hebben we in het uiteindelijke vragenlijstonderzoek gebruik gemaakt van een standaard deelnemersverklaring en een korte vragenlijst.

De tweede helft van Hoofdstuk 3 beschrijft deelname, weigering en non-respons (=geen reactie) in het uiteindelijke vragenlijstonderzoek per fase van het onderzoek, en uitgesplitst naar verschillende populatiekenmerken. Het vragenlijstonderzoek bestond uit twee schriftelijke benaderingen en een telefonische enquête onder non-responders. De gepresenteerde resultaten hebben betrekking op 8402 personen die in het verleden waren behandeld in een van de vijf grotere deelnemende ziekenhuizen. De totale deelname was 74 procent, waarvan de laatste 10 procent resulteerde uit de telefonische enquête. Uitgesplitst naar populatiekenmerken was het deelnamepercentage hoger voor de radiumgroep v.s. de vergelijkingsgroep, voor vrouwen vergeleken met mannen, voor personen <70 dan voor oudere personen en voor personen die in 1985 al eens waren benaderd voor een vragenlijstonderzoek vergeleken met personen die voor het eerst werden aangeschreven in 1997. Niet-deelnemende mannen bleken vaker non-responders dan weigeraars te zijn, terwijl het omgekeerde gold voor niet-deelnemers ouder dan 60 jaar.

Vervolgens hebben we de incidentie van kanker bestudeerd bij 4339 met radium behandelde personen en 4104 personen uit de vergelijkingsgroep (Hoofdstuk 4). Het voorkomen van kanker is bepaald aan de hand van een koppeling met de Nederlandse Kanker Registratie (1989-1996), zelfrapportage gevolgd door medische verificatie (1945-1988) en doodsoorzaak (1945-1996). De follow-up periode varieerde van 18 tot 50 jaar, en daarbinnen vonden we, in overeenstemming met het verwachting, 14 gevallen van kwaadaardige hoofd-hals tumoren (Standardized Incidence Ratio (SIR) 1.2, 95% BI: 0.6-2.8). Daaronder waren vier gevallen van schildklierkanker (SIR 2.8, 95% BI: 0.8-7.2) en vijf kwaadaardige hersentumoren (SIR 1.3, 95% BI: 0.4-3.1). We vonden verhoogde risico's voor maligniteiten van bloedvormende weefsels en lymfestelsel (SIR 1.9, 95% BI: 1.2-2.8) en borstkanker (SIR 1.5, 95% BI: 1.1-2.1). In de vergelijkingsgroep daarentegen waren de SIRs voor de meeste typen kanker niet ver van 1. We konden geen sterke dosis-effect relaties aantonen, hoewel de relatieve risico's (RR) voor borstkanker en hoofd-hals tumoren verhoogd waren in de subgroep die was blootgesteld aan de hoogste doses. Bij een radiumbehandeling is de dosis straling die de borst kan bereiken nog maar zeer laag (< 0.1 cGy). Bovendien hebben andere onderzoekers een verlaagd risico voor hormoon-gerelateerde kankers aangetoond. Wij concluderen dat deze resultaten geen duidelijke aanwijzingen bevatten voor een sterk verhoogd risico op kanker na behandeling met nasofaryngeale radiumbestraling. Inconsistenties in de bevindingen van verschillende onderzoeken en publieke ongerustheid vormen voldoende aanleiding om alle radiumcohorten in de toekomst te blijven volgen.

Als onderdeel van het hierboven beschreven onderzoek naar de incidentie van kanker (Hoofdstuk 4) is nagegaan hoe accuraat de incidentie van kanker ingeschat kan worden op basis van zelf-rapportage, al dan niet aangevuld met medische verificatie, in vergelijking met de

gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie (Hoofdstuk 5). Dit onderzoek is gebaseerd op alle 6528 deelnemers van het vragenlijstonderzoek. We hebben vier vragen uit de lijst gebruikt om mogelijke tumoren te identificeren, namelijk, vragen over tumoren en bobbeltjes, ziekenhuisopnamen, weefselonderzoek en bestralingen. Vervolgens werden de zelf-gerapporteerde aandoeningen door een van de onderzoekers geclassificeerd als waarschijnlijk-goedaardig, waarschijnlijk-kwaadaardig, of niet-classificeerbaar. Alleen bij toestemming van de betrokken deelnemer, hebben we vervolgens getracht de waarschijnlijk kwaadaardige en niet-classificeerbare aandoeningen te verifiëren bij de behandelend huisarts of specialist.

Volgens de koppeling met de Nederlandse Kanker Registratie waren in de periode 1989-1996 in totaal 55 invasieve tumoren opgetreden. De positief-voorspellende waarde (PPV) van alleen zelf-rapportage was erg laag. Voor de 65 zelf-gerapporteerde tumoren die als waarschijnlijk-kwaadaardig waren geclassificeerd, waren sensitiviteit 0.78 en PPV 0.66. Bij restrictie tot medisch-geverifieerde tumoren (N=43) steeg de PPV tot 0.91. Zeven van de twaalf vals-negatieve gevallen van kanker konden niet geverifieerd worden vanwege een gebrek aan toestemming van de betreffende deelnemer. Vrouwen bleken kanker beter te rapporteren dan mannen, maar we vonden geen verschil tussen de met radium behandelde groep en de vergelijkingsgroep. Verder zijn uit de zelfrapportage gevolgd door medische verificatie vier kankergevallen naar voren gekomen, die niet uit de koppeling met de kankerregistratie waren gebleken. Dit onderzoek toont aan dat zelf-rapportage, na interpretatie door de onderzoeker en gevolgd door medische verificatie, een hoge PPV oplevert en een acceptabele sensitiviteit in een onderzoekspopulatie die geen bijzondere belangstelling voor gezondheidsvraagstukken heeft.

Hoofdstuk 6 beschrijft het voorkomen van niet-kanker aandoeningen, zoals schildklierziekten, en aandoeningen die in verband staan met hormoonregulatie door de hypofyse (groei, vruchtbaarheid) en van niet-melanoom huid kankers (NMSC) in het Nederlandse radium cohort onderzoek. Dit onderdeel van het onderzoek heeft betrekking op deelnemers van het vragenlijstonderzoek, te weten 3440 met radium behandelde personen en 3088 personen uit de vergelijkingsgroep. Het voorkomen van dergelijke aandoeningen werd bepaald aan de hand van de vragenlijsten, en we hebben getracht alle NMSC, benigne tumoren en schildklierziekten medisch te verifiëren. In de radiumgroep vonden we 23 goedaardige tumoren van het hoofd-hals gebied in vergelijking tot 21 in de vergelijkingsgroep. Er bleek een verhoogd risico te zijn op basaal cel carcinomen (BCC) van de huid in het hoofd-hals gebied (Odds Ratio (OR) = 2.6, 95% BI: 1.0-6.7). Aangezien de vergelijkingsgroep een afwijkend patroon vertoonde voor wat betreft verdeling van BCC over het lichaam (in vergelijking tot de algemene bevolking) is de OR van 2.6 waarschijnlijk vertekend en moeilijk te interpreteren. Het zal interessant zijn dit cohort in de toekomst te volgen om na te gaan of het ogenschijnlijk verhoogde risico op BCC gehandhaaft blijft, of een artefact blijkt te zijn. De radium- en vergelijkingsgroep verschilden nauwelijks van

elkaar wat betreft het voorkomen van schildklieraandoeningen en reproductieve factoren en lichaamslengte. In tegenstelling tot de vrouwen, bleken met radium behandelde mannen iets vaker vruchtbaarheidsproblemen te rapporteren dan de mannen in de vergelijkingsgroep. Het risico was verhoogd onder mannen die aan de hoogste doses waren blootgesteld. Het is mogelijk dat dit een toevalsbevinding is.

Samenvattend, leveren deze resultaten geen aanwijzingen voor sterk verhoogde risico's op goedaardige hoofd-hals tumoren, NMSC, schildklieraandoeningen of gevolgen van hypofyse beschadiging onder personen die tientallen jaren eerder met radium waren behandeld in Nederland.

In Hoofdstuk 7 worden verschillende methodologische aspecten van dit cohort onderzoek beschreven. De belangrijkste onderwerpen betreffen de moeilijkheden bij het definiëren van het cohort vanwege de beperkte beschikbaarheid van (toegankelijke) medische dossiers en de mogelijkheid om overledenen en non-responders zonder individuele toestemming, maar met meer privacy-beschermende maatregelen, te koppelen met de Nederlandse Kanker Registratie. Daarnaast worden algemene problemen besproken bij de interpretatie van resultaten uit zogenaamde 'lage-dosis' studies.

De studies die zijn gepresenteerd in dit proefschrift hebben geleid tot de volgende drie aanbevelingen voor verder onderzoek: (1) het in de toekomst blijven volgen van met radium behandelde cohorten (2) een gepoolde analyse van de beschikbare cohorten, en (3) een methodologisch onderzoek naar de incidentie van kanker onder personen die ervoor kiezen niet deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek waarvoor ze zijn uitgenodigd, en die dus geen toestemming geven voor individuele koppeling met de kankerregistratie. Tenslotte wordt de privacy wetgeving in het Nederlandse gezondheidszorgsysteem, in het bijzonder de WGBO, onder de aandacht gebracht, omdat onder deze wet historische medische archieven bedreigd worden met vernietiging. Het zou wenselijk zijn indien de WGBO dusdanig aangepast kan worden dat medische gegevens die cruciaal zijn voor onderzoek naar late effecten bewaard blijven.

Appendix

Radium applicator and unilateral treatment characteristics by clinic in the Netherlands NRI study

Clinic	No. of patients	Source activity (mg)	No. of Sessions	Interval	Session duration*	Treatment prescription dose†		
						Mean	Minimum	Maximum
1	3,401	24.77	4	1 week	age <17 yrs: 7 min age 17+ yrs: 15 min	12.8	2.9	74.3
2	567	50	3	2-4 weeks	20 min	43.6	13.3	66.7
3	736	25	4	1 week	20 min	24.7	8.3	66.7
4	140	10	1-3	up to 1 year	60 min	15.8	10.0	30.0
5	136	25	3	1-2 weeks	children: 4, 9, 13 min adults: 9, 17, 26 min	13.7	5.4	25.4
6	237	50.03	2-3	2 weeks	range 6-24 min ; correlates with age	24.5	3.3	60.0
7	87	25	1-3	4 weeks (up to 1 year)	7-10 min	6.7	2.9	11.3
8	54	31.47	3	1 week	2, 3, 5 min	7.7	2.6	32.6
Total	5,358					18.2	2.6	74.3

* Treatment times refer to unilateral treatments for all clinics except for clinic 2, where bilateral treatment sessions were standard, i.e., 10 minutes left nostril and subsequently 10 minutes right nostril in one session;

† treatment prescription dose defined as the product of the radium source activity (mg) and the total duration of the radium treatments (hours)