[3] Man in 't Veld AJ, Boomsma F, Meiracker AH van den, Schalekamp MA. Effect of unnatural noradrenaline precursor on sympathetic control and orthostatic hypotension in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. Lancet 1987;2(8569):1172-5.
[4] Zabetian CP, Romero R, Robertson D, Sharma S, Padbury JF, Kuivaniemi H, et al. A revised allele frequency estimate and haplotype analysis of the DBH deficiency mutation IVS1+2T —> C in African- and European-Americans. Am J Med Genet 2003;123A:190-2.
[5] Deinum J, Steenbergen-Spanjers GCH, Jansen M, et al. DBH gene variants that cause low plasma dopamine beta hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome. J Med Genet 2004;41:e38.
[6] Kim CH, Zabetian CP, Cubells JF, Cho S, Biaggioni I, et al. Mutations in the dopamine beta-hydroxylase gene are associated with human norepinephrine deficiency. Am J Med Genet 2002;108:140-7.
[7] Rush RA, Geffen LB. Dopamine beta-hydroxylase in health and disease. Crit Rev Clin Lab Sci 1980;12:241-77.
[8] Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. Nature 1995;374:643-6.
[9] Thomas SA, Palmiter RD. Impaired maternal behavior in mice lacking norepinephrine and epinephrine. Cell 1997;91:583-92.
[10] Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, Nagatsu T, et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. Am J Hum Genet 2001;68:515-22.

Aanvaard op 26 april 2004

Oorspronkelijke stukken

*Geen overtuigend bewijs voor een causaal verband tussen nasofaryngeale radiumbestraling op de kinderleeftijd en latere hoofd-halstumoren en hormonale aandoeningen; een historisch cohortonderzoek**

C.M.RONCKERS, P.G.VERDUIJN, C.E.LAND, R.B.HAYES, M.STOVALL EN F.E.VAN LEEUWEN

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Röntgen- of radiumbestraling werd vooral in de eerste helft van de 20e eeuw toegepast ter behandeling van goedaardige aandoeningen zoals tinea capitis, thymusvergroting, vergrote tonsillen en hemangioom.[1] Een van deze behandelingen was de zogenaamde nasofaryngeale radiumbestraling, die in Nederland het meest werd uitgevoerd tussen 1950 en 1965.[2] Deze werd meestal toegepast bij kinderen met gehoorverlies door otitis media serosa of met klachten van een hypertrofisch adenoïd.[3-5] In de Tweede Wereldoorlog werd de bestraling in de VS en Groot-Brittannië ook aangewend ter behandeling van barotrauma bij piloten en onderzeebootpersoneel.[6 7] Tijdens de radiumbehandeling werd een radiumcapsule, bevestigd op een dunne naald, via een neusgat in de nasofarynx gebracht voor 5 tot 20 min. De volledige therapie bestond doorgaans uit 2 tot 4 behandelingen, die met tussenpozen van 1 tot 4 weken werden uitgevoerd.[2 3]

In 1950 verscheen een wetenschappelijke publicatie over een onverwacht groot aantal jongeren met schildklierkanker, die allen als zuigeling met uitwendige röntgenstralen waren behandeld wegens een vermeende thymusvergroting.[8] Sindsdien is gebleken dat röntgenbehandelingen voor diverse andere goedaardige hoofd-halsaandoeningen samenhangen met een verhoogd risico op goedaardige en kwaadaardige tumoren van de schildklier, de speekselklieren, de hersenen en de huid.[1 9] Na 1960 zijn stralingsbehandelingen voor goedaardige aandoeningen geleidelijk afgeschaft. Late effecten van radiumbehandeling op de kinderleeftijd zijn beschreven in 3 relatief kleine studies met een korte follow-up-periode.[10-12] Amerikaanse onderzoekers rapporteerden een verhoogd risico op hersentumoren en een verlaagd risico op borstkanker, wellicht samenhangend met hypofyseschade.[11] Er waren echter geen andere aanwijzingen voor hypofyseschade, zoals groei- of vruchtbaarheidsstoornissen.[13 14] Een Nederlands onderzoek toonde geen effect op kankersterfte.[10]

Mede omdat de bezorgdheid aanhield[15 16] en omdat stralingsgerelateerde tumoren en hormonale effecten vaak pas tientallen jaren na de oorspronkelijke blootstelling optreden, heeft zowel het Nederlandse[10] als het Amerikaanse[11] onderzoek een vervolg gekregen. Wij be-

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Journal of the National Cancer Institute* (2001;93:1021-7) met als titel 'Cancer mortality after nasopharyngeal radium irradiation in the Netherlands: a cohort study', in *Epidemiology* (2002;13:552-60) met als titel 'Cancer incidence after nasopharyngeal radium irradiation' en in *Pediatric Research* (2002;52:850-8) met als titel 'Late health effects of childhood nasopharyngeal radium irradiation: nonmelanoma skin cancers, benign tumors, and hormonal disorders'.

Reinaert Kliniek, afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Maastricht.
Mw.dr.C.M.Ronckers, epidemioloog (tevens: Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, Bethesda, Md., VS); hr.dr.P.G.Verduijn, kno-arts.
Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, Bethesda, Md., VS.
Hr.dr.C.E.Land, statisticus; hr.dr.R.B.Hayes, epidemioloog.
University of Texas, M.D.Anderson Cancer Center, Department of Radiation Physics, Houston, Tex., VS.
Mw.dr.M.Stovall, stralingsfysicus.
Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afd. Epidemiologie, Amsterdam.
Mw.prof.dr.ir.F.E.van Leeuwen, epidemioloog.
Correspondentieadres: mw.dr.C.M.Ronckers, National Cancer Institute, Radiation Epidemiology Branch, 6120 Executive Boulevard, Bethesda, Md., 20892-7238, VS (ronckerc@mail.nih.gov).

SAMENVATTING

Doel. Onderzoek naar het risico op maligne en benigne tumoren en hormonale aandoeningen na behandeling met nasofaryngeale radiumbestraling wegens hypertrofisch adenoïd of gehoorverlies door otitis media serosa.

Opzet. Historisch cohortonderzoek.

Methode. Op basis van archiefonderzoek in 9 ziekenhuizen werden een radiumgroep en een controlegroep van respectievelijk 5358 en 5265 patiënten geïdentificeerd die door een kno-arts waren behandeld in de jaren 1945-1981. Na follow-up-onderzoek via gemeentelijke bevolkingsregisters werd de doodsoorzaak van overledenen achterhaald via het Centraal Bureau voor de Statistiek (1950-1997). Daarnaast werd een koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie uitgevoerd (1989-1996). Bij de groep die in 1997 in leven was, werd het vóórkomen van relevante aandoeningen bepaald met een schriftelijke vragenlijst en medische verificatie van de door de deelnemers gerapporteerde aandoeningen. Het risico op ziekte in de radiumgroep werd vergeleken met dat in de controlegroep.

Resultaten. De gemiddelde stralingsdoses voor respectievelijk nasofarynx, hypofyse en schildklier waren 2,75, 0,109, en 0,015 Gy. Er was geen statistisch significant verhoogd risico op maligniteiten van het hoofd-halsgebied (radiumgroep: n = 14; controlegroep: n = 11; relatief risico (RR): 1,2; 95%-BI: 0,6-2,8). Van de 5 patiënten met schildklierkanker bevonden er zich 4 in de radiumgroep (RR: 3,8; 0,5-76). Verhoogde risico's werden gezien voor borstkanker (RR: 1,6; 0,9-2,7), non-hodgkinlymfoom (RR: 2,7; 1,0-8,7) en basaalcelcarcinomen van de huid in het hoofd-halsgebied (oddsratio (OR): 2,6; 1,0-6,7). Het risico op basaalcelcarcinomen van de huid van overige lichaamsdelen was verlaagd (OR: 0,3; 0,1-1,3). De groepen verschilden nauwelijks wat betreft goedaardige hoofd-halstumoren (OR: 1,0; 0,5-1,7) en hormonale aandoeningen. Bestraalde mannen rapporteerden weliswaar iets vaker vruchtbaarheidsstoornissen dan niet-bestraalde mannen (OR: 1,4; 1,0-2,1), maar een dosis-responsrelatie was niet aantoonbaar.

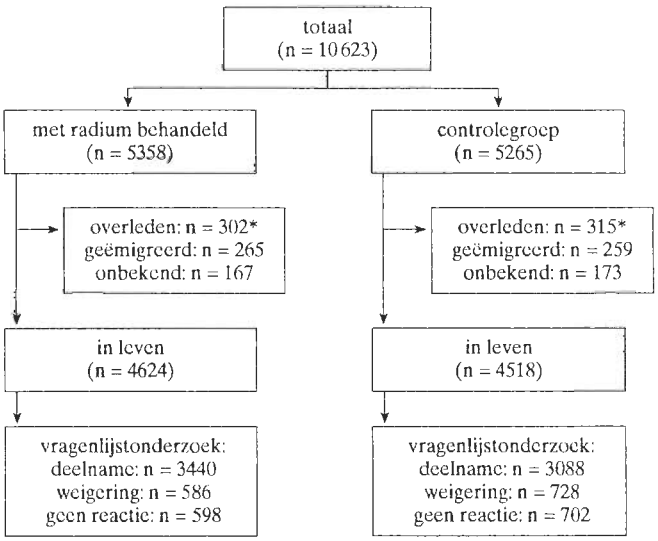
Conclusie. Na een mediane follow-upduur van 31 jaar is er geen overtuigend bewijs voor een causaal verband tussen nasofaryngeale radiumbestraling op de kinderleeftijd en hoofd-halstumoren en hormonale aandoeningen op latere leeftijd.

studeerden de late gezondheidseffecten van nasofaryngeale radiumbehandelingen bij ruim 5000 patiënten in Nederland. Dit artikel biedt een samenvatting van de belangrijkste resultaten in de context van de recentste literatuur.

METHODE

Onderzoeksgroep. In medische archieven van 9 deelnemende ziekenhuizen werden 5358 personen geïdentificeerd die in de periode 1 januari 1945-31 december 1981 met radium waren behandeld (het ging om 20% van het geschatte aantal radiumbehandelingen ooit gegeven in Nederland).[2] Wij stelden een controlegroep samen door voor iedere bestraalde persoon een patiënt van hetzelfde geslacht te zoeken die in hetzelfde ziekenhuis, in dezelfde 5-jaarsperiode en op dezelfde leeftijd (5-jaarscategorieën) voor het eerst was behandeld door een kno-arts, maar die nooit met radium was behandeld. De controlegroep bestond uit 5265 patiënten. Het was niet mogelijk te matchen op diagnose, omdat radiumbehandelingen voorgeschreven waren aan het merendeel van de patiënten met een hypertrofisch adenoïd of chronische middenoorontstekingen. Medisch-ethische toetsingscommissies van de deelnemende ziekenhuizen hebben het onderzoeksprotocol goedgekeurd. Een stralingsfysicus (M.S.) schatte voor elke patiënt de individuele stralingsdoses in verschillende weefsels, rekening houdend met duur en tijdstip van de behandeling volgens het medisch dossier, het type radiumapplicator in het betreffende ziekenhuis en de leeftijd bij behandeling. Een gedetailleerde beschrijving van de dosimetrische methode is elders verschenen.[17]

Follow-uponderzoek naar gezondheidstoestand. Met behulp van naam, geboortedatum en woonplaats in het oude medische dossier werd opgespoord wie er in leven was, en van de personen die nog leefden, werd het adres op 15 september 1997 opgezocht via een stapsgewijze speurtocht bij gemeentelijke bevolkingsregisters, het Centraal Bureau voor Genealogie en het Centraal Bureau Vestigingsregister. Vervolgens werd het vóórkomen van een aantal specifieke aandoeningen bepaald. Sinds 1989 beschikt Nederland over een landelijk dekkende Kankerregistratie; voor ons onderzoek waren daaruit gegevens beschikbaar van de periode 1 januari 1989-31 december 1996. Voor de periode vanaf 1950 werden de volgende twee aanvullende bronnen van gegevens gebruikt: het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) voor doodsoorzaken van overledenen, en een schriftelijk vragenlijstonderzoek voor cohortleden die in leven waren en van wie het woonadres in 1997 was achterhaald.[18] De brieven voor bestraalde en niet-bestraalde personen waren identiek. Van de groep die een vragenlijst toegestuurd gekregen had (n = 9142) nam 71% deel aan het onderzoek (figuur).



Samenstelling van de Nederlandse onderzoeksgroep waarin late effecten van nasofaryngeale radiumbestraling, gegeven in de jaren 1945-1981, werden bestudeerd; de cohort werd ingedeeld naar blootstelling, follow-upstatus (december 1997) en deelname aan een vragenlijstonderzoek. *Bij 2 overledenen, van wie 1 wel en 1 niet was bestraald, was de doodsoorzaak onbekend.

Door het 'informed consent'-formulier (de deelnemersverklaring) te tekenen gaf de deelnemer toestemming aan de kno-arts om persoonlijke en medische gegevens met betrekking tot kno-behandelingen in het verleden aan de onderzoekers te verstrekken (a) en toestemming aan de onderzoekers om een koppeling met de bestanden van de Nederlandse Kankerregistratie uit te voeren (b) en toestemming om de gegevens 20 jaar te bewaren, zodat de mogelijkheden voor vervolgonderzoek gewaarborgd blijven (c).[19]

De enquête bestond uit 43 vragen over tumoren, ziekenhuisopnamen, bestralingen en biopsieën als indicatoren voor een mogelijke kankerdiagnose, en verder over schildklieraandoeningen en reproductieve factoren (aantal kinderen, geboortejaar van het eerste kind en vruchtbaarheidsproblemen). Wanneer uit de vragenlijst bleek dat iemand wellicht kanker of een schildklieraandoening had gehad, werd – na toestemming van de betrokkene – de arts om een kopie van een pathologieverslag en/of van een relevant medisch dossier gevraagd.

Statistische analyse. De sterfteanalysen werden gebaseerd op een persoonsjarenbenadering.[20] Persoonsjaren werden geteld vanaf de datum van de eerste behandeling tot de datum van een van de volgende potentiële gebeurtenissen: overlijden, emigratie of einde van de follow-up. Voor zowel de radium- als de controlegroep werd het geobserveerde aantal sterfgevallen vergeleken met het verwachte aantal sterfgevallen; dit laatste werd berekend met behulp van referentiegegevens van het CBS, specifiek voor leeftijd, kalenderperiode en geslacht. Gestandaardiseerde sterfteratio's (SMR's) – een SMR is de ratio van het geobserveerde en het verwachte aantal sterfgevallen – en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI's) gebaseerd op aannemelijkheidsquotiënten, werden berekend onder Poisson-aannamen.[17 21 22]

De analysen voor kankerincidentie werden op analoge wijze uitgevoerd, maar werden beperkt tot de cohortleden over wie er informatie beschikbaar was aangaande het vóórkomen van kanker (zie de figuur). In de analyse vergeleken we het risico op kanker in de radiumgroep met dat in de controlegroep, uitgedrukt als relatief risico (RR) verkregen uit Poisson-regressie.[22 23] Dosisresponsanalysen voor de berekening van het extra relatieve risico (ERR) werden gebaseerd op lineaire modellen.[23]

Bij degenen die de vragenlijst hadden beantwoord werd het risico op aandoeningen anders dan kanker uitgedrukt in oddsratio's (OR's) en 95%-BI's, beide berekend met logistische-regressiemodellen.[24]

RESULTATEN

Van de patiënten in de radiumgroep waren 2760 voor het eerst behandeld op een leeftijd van 5-9 jaar; 4750 patiënten (89%) waren jonger dan 20 jaar bij de eerste behandeling. De stralingsdosis op het hypertrofische lymfoïde weefsel in de nasofarynx, bij de punt van de naald, was hoog (gemiddeld 2,75 Gy), maar de doses bij weefsels op grotere afstand van de stralingsbron, zoals hersenen, schildklier en speekselklieren, waren veel lager (tabel 1). Van de totale cohort was 92% ((4624 + 302)/5358) opgespoord in 1997 (zie de figuur), ongeacht de blootstellingsstatus. De mediane follow-upduur was 31 jaar. Onder degenen die in leven waren in 1997 was de mediane leeftijd 41 jaar (uitersten: 18-87).

TABEL 1. Door nasofaryngeale radiumbestraling veroorzaakte stralingsdoses voor verschillende organen bij 5358 personen in Nederland in de jaren 1945-1981

orgaan	*gemiddelde dosis in Gy (uitersten)*
nasofarynx	2,75 (0,32-11,10)
tongbasis	0,207 (0,02-1,30)
hypofyse	0,109 (0,01-0,59)
glandula parotidea	0,07 (0,01-0,28)
hersenen*	0,018 (0,003-0,08)
schildklier	0,015 (0,002-0,11)
beenmerg	0,004 (0-0,03)
borst	0,001 (0-0,009)

*Gemiddelde dosis berekend over 282 punten in de hersenen; de hoogste dosis over 282 punten was 9,1 Gy (uitersten: 1-37).

De totale sterfte in zowel de radium- als de controlegroep was licht verhoogd ten opzichte van die onder de Nederlandse bevolking (SMR = 1,1). In de radiumgroep was de sterfte door kwaadaardige aandoeningen licht verhoogd (SMR = 1,2; 95%-BI: 0,95-1,4) en er was geen statistisch significant verhoogde of verlaagde sterfte ten gevolge van andere aandoeningen (tabel 2). In de controlegroep was er statistisch significant verhoogde sterfte ten gevolge van aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (SMR = 2,1) en ten gevolge van respiratoire aandoeningen (SMR = 2,3). In de radiumgroep was de sterfte door maligniteiten van lymfatische en bloedvormende weefsels statistisch significant verhoogd (SMR = 1,9), maar niet die door maligniteiten van het hoofd-halsgebied (SMR = 0,9). Verder was er een niet-significante, lichte verhoging van de borstkankersterfte (SMR = 1,7) (zie tabel 2).

Naast de sterfte ten gevolge van kanker werd ook het vóórkomen van nieuwe gevallen van kanker geëvalueerd (tabel 3). In totaal werden 168 gevallen van kanker geïdentificeerd in de radiumgroep (n = 4339) en 154 in de controlegroep (n = 4104) (RR: 1,1; 95%-BI: 0,9-1,4). Er waren geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op hersentumoren (RR: 0,8) of hoofd-halstumoren (RR: 1,2; 95%-BI: 0,6-2,8), maar er waren wel meer patiënten met schildklierkanker in de radiumgroep (n = 4) dan in de controlegroep (n = 1); gezien het kleine aantal patiënten is het betrouwbaarheidsinterval bij de risicoschatting erg breed. In overeenstemming met de analyse van doodsoorzaken was er ook in de incidentieanalyse een licht verhoogd risico op borstkanker (RR: 1,6) en een verhoogd risico, zij het niet statistisch significant, op maligniteiten van lymfatische en bloedvormende weefsels, zoals non-hodgkinlymfoom (NHL) (RR: 2,7) en leukemie (RR: 1,9). In de hele cohort werden 4 patiënten met de ziekte van Kahler geïdentificeerd, allen in de radiumgroep. Er was geen duidelijke dosisresponsrelatie voor de 4 belangrijkste groepen van ma-

TABEL 2. Oorzaakspecifieke sterfte onder met radium behandelde patiënten en controlepersonen in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking

doodsoorzaak		*met radium behandelde patiënten (n = 5358; 158 159 persoonsjaren)*		*controlepersonen (n = 5265; 163 756 persoonsjaren)*	
orgaan of soort aandoening	*ICD-9-code*	*O*	*SMR (95%-BI)*	*O*	*SMR (95%-BI)*
maligne aandoeningen	140-208	96	1,2 (0,95-1,4)	87	1,0 (0,8-1,3)
hoofd-halsgebied	*	5	0,9 (0,3-2,2)	7	1,3 (0,5-2,6)
lymfatisch en bloedvormend weefsel	200-208	17	1,9 (1,1-3,0)	6	0,6 (0,2-1,4)
borst	174	13	1,7 (0,9-2,8)	9	1,1 (0,5-2,0)
endocrien, metabool of immunologisch	240-279	7	0,9 (0,4-1,9)	14	1,8 (0,98-3,0)
centraal zenuwstelsel	320-349	4	0,6 (0,2-1,5)	16	2,1 (1,2-3,5)
hart en vaatstelsel	390-459	87	1,1 (0,9-1,4)	73	0,9 (0,7-1,2)
respiratoir systeem	460-519	12	1,0 (0,5-1,8)	28	2,3 (1,5-3,3)
spijsverteringsstelsel	520-579	14	1,6 (0,9-2,7)	12	1,3 (0,7-2,3)
congenitale aandoeningen	740-759	2	0,6 (0,1-2,2)	8	1,8 (0,8-3,5)
totale sterfte†	001-999	302	1,1 (1,0-1,3)	315	1,1 (0,99-1,2)

ICD-9 = International classification of diseases, 9e revisie;[25] O = geobserveerd aantal sterfgevallen; SMR = gestandaardiseerde sterfteratio (= geobserveerd aantal sterfgevallen/verwacht aantal sterfgevallen).
*ICD-9-codes 140-149, 160, 161, 191, 193.
†De som van de oorzaakspecifieke sterfgevallen is niet gelijk aan het totaal omdat niet alle groepen doodsoorzaken zijn vermeld.

ligne aandoeningen, te weten hoofd-halstumoren, borsttumoren, leukemie en NHL.

Ook werd er bij de deelnemers aan het vragenlijstonderzoek gekeken naar andere aandoeningen die met straling kunnen samenhangen; vergeleken met de controlegroep had de radiumgroep een verhoogd risico op basaalcelcarcinomen (BCC) van de huid in het hoofd-halsgebied (OR: 2,6; 95%-BI: 1,0-6,7), maar een verlaagd risico op dat type tumoren op overige delen van het lichaam (OR: 0,3; 0,1-1,3). Er was geen samenhang met goedaardige hoofd-halstumoren (OR: 1,0; 0,5-1,7), schildklieraandoeningen (OR: 1,0; 0,6-1,5) en aantal miskramen; wel rapporteerden bestraalde mannen iets vaker vruchtbaarheidsstoornissen (OR: 1,4; 1,0-2,1), maar er was geen dosis-responsrelatie. De bestraalde patiënten en de controlepersonen waren vergelijkbaar wat betreft gemiddelde lengte en ook wat betreft andere risicofactoren voor kanker (opleidingsniveau, alcoholgebruik en rookgedrag) (data niet getoond).

BESCHOUWING

Wij onderzochten de mogelijke late gezondheidseffecten van nasofaryngeale radiumbehandeling. Deze therapie wordt al meer dan 20 jaar niet meer toegepast voor goedaardige aandoeningen; desalniettemin zijn de resultaten van dit type epidemiologisch onderzoek klinisch relevant, daar mogelijke ongunstige bijeffecten zich vaak pas tientallen jaren na de behandeling manifesteren. Op basis van eerdere studies onder personen die op jonge leeftijd aan straling waren blootgesteld,[1 9 26-29] richtten wij ons in ons onderzoek met name op tumoren van de schildklier, de hersenen en de huid, op leukemie en op aandoeningen samenhangend met hypofyseschade. Echter, de relevante orgaandoses door radiumbehandelingen waren in het algemeen lager dan die in andere groepen patiënten die aan straling waren blootgesteld.

Er was een bijna 4-voudig verhoogd risico op schildklierkanker, net als in een vergelijkbaar Amerikaans onderzoek onder 904 personen.[11 27] Echter, de risico's waren niet statistisch significant en waren gebaseerd op kleine aantallen patiënten (n = 5 in Nederland, n = 2 in de VS). Hoewel een verhoogd risico biologisch plausibel is, dient bij een aandoening als schildklierkanker rekening te worden gehouden met een screeningseffect, waarbij een verhoogde incidentie van bij toeval ontdekte, klinisch niet-waarneembare aandoeningen ten onrechte wordt toegeschreven aan de stralingsblootstelling. In tegenstelling tot andere onderzoekers[26 27] vonden wij geen statistisch significant vergrote kans op hersentumoren en leukemie. Hoewel de radiumgroep een verhoogd risico op BCC van het hoofd-halsgebied had, bleek dat de proportie BCC in het hoofd-halsgebied in de controlegroep (43%) veel lager was dan in de radiumgroep (84%) en de algemene bevolking (81-84%).[30] Deze onverklaarde afwijkende verdeling over het lichaam in de referentiegroep resulteert in onbetrouwbare OR's voor BCC per lichaamsdeel.

Vergeleken met andere hoofd-halsorganen kreeg de hypofyse door haar ligging relatief hoge doses straling bij radiumbehandeling in Nederland (0,109 Gy). Schadelijke late effecten van hypofysebestraling, zoals groei- en vruchtbaarheidsstoornissen, zijn beschreven bij patiënten die als kind craniale bestraling met hoge doses (> 10 Gy) kregen.[13 14] Wij vonden geen aanwijzingen voor deze effecten. Onze Amerikaanse collega's rapporteerden een verlaagd risico op borstkanker en andere hormoongerelateerde maligniteiten na radiumbehandelingen.[27] Zij poneerden de hypothese dat schade aan de hypofyse kan leiden tot een vermindering van de hoeveelheid circulerende geslachtshormonen, hetgeen het risico op hormoongerelateerde tumoren zou kunnen verlagen.[11 27] Ons onderzoek biedt geen ondersteuning voor deze theorie. Integendeel, wij vonden een licht verhoogd

risico op borstkanker. Het weefsel van de vrouwelijke borst is bij uitstek gevoelig voor inductie van tumoren door straling, vooral bij blootstelling op jonge leeftijd.[26] Echter, de dosis-responsanalyse resulteerde in een ongeloofwaardig hoog ERR/Gy, namelijk meer dan 100 maal zo hoog als in andere studies onder kinderen die aan straling waren blootgesteld.[26] Uit verder follow-up-onderzoek bij deze cohort zal blijken of er werkelijk een vergrote kans op borstkanker is.

Een onverwachte bevinding is het verhoogde risico op NHL. Het is niet duidelijk of dit een werkelijk causaal verband weergeeft of slechts op toeval berust; in andere recente cohortstudies werd na radiumbehandelingen geen verhoogd risico gevonden,[27 31] en NHL wordt beschouwd als een van de weinige maligniteiten die niet met straling samenhangen.[26 32] Een louter speculatieve verklaring is dat de indicatie voor radiumbehandelingen, het hypertrofisch adenoïd, een rol speelt in het ontstaan van NHL, wellicht in combinatie met de blootstelling aan straling.

TABEL 3. Aantal maligniteiten na nasofaryngeale behandeling met radium in de jaren 1945-1981 en het risico op maligne aandoeningen in de jaren 1950-1997

*orgaan of weefsel**	*met radium behandelde patiënten (n = 4339; 133 239 persoonsjaren)†*	*controlepersonen (n = 4104; 132 105 persoonsjaren)†*	*RR (95%-BI)‡*
hersenen	5	6	0,8 (0,2-2,9)
schildklier	4	1	3,8 (0,5-76)
farynx	2	0	
mondholte	1	2	0,7 (0,0-7,2)
larynx	2	2	0,7 (0,1-6,3)
long	28	26	1,0 (0,6-1,8)
maag-darmkanaal	32	34	0,9 (0,6-1,5)
borst	36	24	1,6 (0,9-2,7)
cervix	1	6	0,2 (0,0-1,2)
ovarium	3	5	0,6 (0,1-2,3)
uterus	1	1	0,8 (0,0-21)
prostaat	3	6	0,5 (0,1-1,8)
non-hodgkinlymfoom	12	5	2,7 (1,0-8,7)
ziekte van Hodgkin	1	2	0,9 (0,0-24)
ziekte van Kahler	4	0	
leukemie	8	5	1,9 (0,6-6,5)
totaal§	168	154	1,1 (0,9-1,4)

RR = relatief risico.

*Inclusief multipele primaire tumoren: radiumgroep (n = 8): 2e maligniteiten van maag, rectum, anus, pancreas, borst, oog en ziekte van Kahler, en een 3e maligniteit, namelijk chronische myeloïde leukemie; in de controlegroep (n = 5): 2e maligniteiten van borst, colon, cervix, uterus en acute myeloïde leukemie; metastasen en recidieven van de oorspronkelijke maligniteit werden niet geteld als 2e of 3e tumoren.

†Van deze analysen werden de volgende groepen uitgesloten omdat geen informatie over het vóórkomen van kanker beschikbaar was: geëmigreerden, personen van wie onbekend was of zij nog leefden, weigeraars en 2 overledenen van wie de doodsoorzaak onbekend was; non-responders daarentegen werden wel in de analysen opgenomen omdat zij deel waren van het bestand dat gekoppeld werd met bestanden van de Nederlandse Kankerregistratie.

‡Relatief risico en betrouwbaarheidsinterval berekend met Poisson-regressie, gecorrigeerd voor leeftijd in 1997 en leeftijd bij behandeling.

§De som van de orgaanspecifieke maligniteiten is niet gelijk aan het totaal omdat niet alle tumorgroepen zijn vermeld; huidkankers anders dan melanoom werden uitgesloten van analyse.

Voor een juiste interpretatie van onze resultaten is het belangrijk de sterke en zwakke punten van het onderzoek te overwegen. Het is uniek te noemen dat de behandelingsgegevens nog beschikbaar waren en dat het merendeel van de patiënten opgespoord kon worden.[19] De Nederlandse Kankerregistratie is essentieel voor cohortonderzoeken als het onderhavige, maar dekte in dit onderzoek niet de hele follow-upperiode, zodat een vragenlijstonderzoek nodig was. We vonden geen aanwijzingen voor selectieve non-respons en onderrapportage in de vragenlijsten[33] of voor informatiebias: slechts 15% van de bestraalde personen vermeldde de radiumbehandeling bij de vraag naar medische stralingsbehandelingen, hetgeen waarschijnlijk samenhangt met de jonge leeftijd bij de behandeling en de destijds gebruikelijke communicatie over medische behandelingen. Er zijn veel verschillende aandoeningen bestudeerd en derhalve veel statistische toetsen gedaan, zodat een aantal bevindingen op toeval kan berusten. Bovendien was het aantal kankergevallen voor specifieke tumortypen gering, hetgeen tot brede betrouwbaarheidsintervallen leidde.

Wij concluderen dat er geen overtuigend bewijs is voor een causaal verband tussen nasofaryngeale radiumbestraling op de kinderleeftijd en hoofd-halstumoren en hormonale aandoeningen op latere leeftijd. Echter, ondanks een mediane follow-upduur van 31 jaar, was de mediane leeftijd van de cohort bij het einde van de follow-upperiode, in 1997, nog maar 41 jaar. Dat betekent dat bijna de helft van de cohortleden pas tussen 20 en 40 jaar oud was, hetgeen voor het inschatten van kankerrisico erg jong is. Bovendien komen de resultaten van de verschillende radiumcohorten niet overeen. Wij bevelen dan ook aan om deze wereldwijd grootste cohort van kinderen behandeld met radium verder te volgen via de Nederlandse Kankerregistratie.

Aan het onderzoek deelnemende kno-artsen waren: dr. P.S.J.Z.Mulkens, G.M.van de Meerakker, T.J.Bierman, dr.A.A. Annyas, dr.E.R.Rijntjes, dr.P.H.M.T.Olde Kalter, H.J.ter Stege en G.H.Bovenhorst. Gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek werden verkregen van drs.A.J.de Boo, projectleider statistiek doodsoorzaken, en gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie van dr.L.J.Schouten en dr.J.W.W.Coebergh, artsen-epidemiologen, en ir.H.Huveneers, data-analist. W.J. Klokman, epidemioloog-statisticus, Nederlands Kanker Instituut, gaf advies in de analysefase van het project.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het National Cancer Institute (National Institutes of Health, Department of Health and Human Services), VS.

ABSTRACT

No convincing evidence for a causal relationship between childhood nasopharyngeal radium irradiation and head-neck tumours or hormone-related disorders later in life; a retrospective cohort study

Objective. To study the risk of malignant and benign tumours and hormone-related disorders among patients treated with

nasopharyngeal radium irradiation for hypertrophic adenoid or hearing loss caused by otitis media serosa.

Design. Retrospective cohort study.

Method. The medical record registries of 9 hospitals were used to identify a radium-exposed group (n = 5358) and a control group of unexposed patients (n = 5265), who were treated by an otolaryngologist in the period 1945-1981. The vital status of the subjects was determined using municipal resident registries, and the cause of death of decedents was retrieved from Statistics Netherlands (1950-1997). The data was also coupled with the Netherlands Cancer Registry (1989-1996). For the subjects still alive in 1997, the prevalence of relevant disorders was determined using a self-administered questionnaire and disorders reported by the participants were medically verified. The risk of disease in the radium group was then compared with that of the control group.

Results. The average radiation doses were 2.75, 0.109 and 0.015 Gy for nasopharynx, pituitary, and thyroid, respectively. There was no statistically significantly elevated risk for malignancies of the head and neck area (radium-exposed group: n = 14; control group: n = 11 (relative risk (RR): 1.2; 95% CI: 0.6-2.8)). Four of the five thyroid carcinomas were found in the radium-exposed group (RR: 3.8; 0.5-76). Elevated risks were observed for breast cancer (RR: 1.6; 0.9-2.7) and non-Hodgkin's lymphoma (RR: 2.7; 1.0-8.7). There was an increased risk for skin basal cell carcinoma (BCC) of the head and neck (odds ratio (OR): 2.6; 1.0-6.7), but the risk of BCC of other body parts was lower (OR: 0.3; 0.1-1.3). There were no major differences between radium and control subjects with respect to benign head and neck tumours (OR: 1.0; 0.5-1.7) or hormonal disorders. Exposed men reported slightly more fertility disorders than men in the control group (OR: 1.4; 1.0-2.1), but there was no clear dose-response relationship.

Conclusion. After a median follow-up of 31 years, there was no strong evidence for an elevated risk of head and neck tumours or hormone-related disorders in adulthood among subjects who had been treated with nasopharyngeal radium irradiation during childhood.

LITERATUUR

1 Ron E, Saftlas AF. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115:403-8.
2 Verduijn PG. Late health effects of radiation for eustachian tube dysfunction. A non-concurrent prospective study [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 1988.
3 Crowe SJ. Irradiation of the nasopharynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1946;55:779-88.
4 Bordley JE, Hardy WG. The efficacy of nasopharyngeal radium irradiation for the prevention of deafness in children. Acta Otolaryngol 1955;Suppl 120:1-49.
5 Loeb WJ. Radiation therapy of the nasopharynx: a 30 year view. Laryngoscope 1979;89:16-21.
6 George JD. Navy review of nasopharyngeal radium treatments of submarine candidates. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115:438-41.
7 Hendricks JE. The use of radium in the aerotitis control program of the army air forces. A combined report of the officers participating. Ann Otol Rhinol Laryngol 1945;54:721-4.
8 Duffy BJ, Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of 28 cases. J Clin Endocrinol Metabol 1950;10:1296-308.
9 Vloten WA van, Hermans J, Daal WAJ van. Radiation-induced skin cancer and radiodermatitis of the head and neck. Cancer 1987;59:411-4.
10 Verduijn PG, Hayes RB, Looman C, Habbema JDF, Maas PJ van der. Mortality after nasopharyngeal radium irradiation for eustachian tube dysfunction. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98:839-44.
11 Sandler DP, Comstock GW, Matanoski GM. Neoplasms following childhood radium irradiation of the nasopharynx. J Natl Cancer Inst 1982;68:3-8.
12 Hazen RW, Pifer JW, Toyooka ET, Livingood J, Hempelmann LH. Neoplasms following irradiation of the head. Cancer Res 1966;26:305-11.
13 Noorda EM, Somers R, Leeuwen FE van, Vulsma T, Behrendt H. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. The Dutch Late Effects Study Group. Eur J Cancer 2001;37:605-12.
14 Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1113-21.
15 Ducatman AM, Farber SA. Radium exposure in U.S. military personnel. N Engl J Med 1992;326:71-2.
16 Skolnick AA. Government is in no rush to study thousands of veterans who received nasal radiation therapy. JAMA 1995;274:858-9.
17 Ronckers CM, Land CE, Verduijn PG, Hayes RB, Stovall M, Leeuwen FE van. Cancer mortality after nasopharyngeal radium irradiation in the Netherlands: a cohort study. J Natl Cancer Inst 2001;93:1021-7.
18 Ronckers CM, Land CE, Hayes RB, Verduijn P, Leeuwen FE van. Factors impacting questionnaire response in a Dutch retrospective cohort study. Ann Epidemiol 2004;14:66-72.
19 Leeuwen FE van, Schornagel JH. Bewaren of vernietigen? Het belang van het dossier voor de patiënt van gisteren en morgen. Ned Tijdschr Geneeskd 2001;145:455-60.
20 Vandenbroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. 6e dr. Maarssen: Bunge; 1999. p. 16-20.
21 Pearson ES, Hartley HO, editors. Biometrika tables for statisticians. 3rd ed. Londen: Biometrika Trust; 1976.
22 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol 2. The design and analysis of cohort studies. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
23 Ronckers CM, Leeuwen FE van, Hayes RB, Verduijn PG, Stovall M, Land CE. Cancer incidence after nasopharyngeal radium irradiation. Epidemiology 2002;13:552-60.
24 Ronckers CM, Land CE, Hayes RB, Verduijn PG, Stovall M, Leeuwen FE van. Late health effects of childhood nasopharyngeal radium irradiation: nonmelanoma skin cancers, benign tumors, and hormonal disorders. Pediatr Res 2002;52:850-8.
25 World Health Organization (WHO). Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death (ICD-9). Genève: WHO; 1975.
26 United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. 2000 Report to the General Assembly, with annexes. Ionizing radiation: sources and biological effects. New York: United Nations; 2000.
27 Yeh HC, Matanoski GM, Wang NY, Sandler DP, Comstock GW. Cancer incidence after childhood nasopharyngeal radium irradiation: a follow-up study in Washington County, Maryland. Am J Epidemiol 2001;153:749-56.
28 Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:259-77.
29 Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. Radiat Res 2002;157:410-8.
30 Coebergh JWW, Neumann HAM, Vrints LW, Heijden L van der, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MTh. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. Br J Dermatol 1991;125:353-9.
31 Kang HK, Bullman TA, Mahan CM. A mortality follow-up study of WW II submariners who received nasopharyngeal radium irradiation treatment. Am J Ind Med 2000;38:441-6.
32 Boice jr JD. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Res 1992;52:5489s-91s.
33 Pouwer F, Ploeg HM van der, Bramsen I. Dwalingen in de methodologie. II. Bias door vragenlijsten. Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:1556-8.

Aanvaard op 29 april 2004