

ISSN - 0250 - 5010

ANNALEN
VAN
DE BELGISCHE VERENIGING
VOOR
STRALINGSBESCHERMING

VOL. 16, N° 4

4e trim. 1991

Driemaandelijkse
periodiek
1050 Brussel 5

Périodique
trimestriel
1050 Bruxelles 5

ANNALES
DE
L'ASSOCIATION BELGE
DE
RADIOPROTECTION

Hoofdredacteur

Dr. M.H. FAES
Fazantendreef, 13
3140 Keerbergen

Rédacteur en chef

Redactiesecretariaat

Mme Cl. STIEVENART
14, rue Juliette Wytomanstraat
1050 Bruxelles - Brussel

Secrétaire de rédaction

Publikatie van teksten in de Annalen
gebeurt onder volledige verantwoorde-
lijkheid van de auteurs.

Nadruk, zelfs gedeeltelijk uit deze
teksten, mag enkel met schriftelijke
toestemming van de auteurs en van de
Redactie.

Les textes publiés dans les Annales
le sont sous l'entière responsabili-
té des auteurs.

Toute reproduction, même partielle,
ne se fera qu'avec l'autorisation
écrite des auteurs et de la
Rédaction.

SOMMAIRE

Ce numéro contient les textes des exposés présentés le 21 juin 1991 lors d'une réunion organisée par l'A.B.R. consacrée à:

EPIDEMIOLOGIE

- J. TAFFOREAU

Introduction à l'Epidémiologie

171 - 194

- L. HOLMSTOCK

Het Gardner-Rapport over het Voorkomen van Leucemie rond Sellafield: Methodologie, Resultaten en Aanverwant Onderzoek

195 - 210

- M. HAELTERMAN

Kankerregistratie in België

211 - 228

- A. POFFIJN

Radon en Longkanker: Realiteit of Verzinsel!

229 - 238

INHOUD

Dit nummer bevat de teksten van de uiteenzettingen gedaan op 21 juni 1991 ter gelegenheid van een vergadering van de B.V.S gewijd aan:

EPIDEMIOLOGIE

INTRODUCTION A L'EPIDEMIOLOGIE

Tafforeau Jean

Service d'épidémiologie, Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie

Texte de l'exposé du 21 juin 1991

Résumé

L'auteur donne une définition de l'Epidémiologie et un aperçu des recherches menées suivant cette approche.

Définition

L'épidémiologie est l'étude de l'état de santé des populations et de ses déterminants, et l'application des résultats de ces recherches au contrôle des problèmes de santé. Son objectif est d'améliorer la santé des populations.

La pratique de l'épidémiologie, surveillance de la santé et contrôle des maladies au sein de la population, fait partie intégrante de la santé publique et de la médecine clinique. En tant que méthode de recherche, l'épidémiologie vise à :

- tester des hypothèses en ce qui concerne les causes des maladies,
- mesurer les risques de développer une maladie,
- identifier les facteurs de risque des maladies,
- mener des expériences pour mesurer l'efficacité des méthodes de prévention, de diagnostic et de traitement des maladies.

Le but de l'épidémiologie est de développer nos connaissances en ce qui concerne les déterminants de la santé afin de :

- protéger, améliorer ou restaurer la santé des populations et des individus,
- informer et assister les décideurs dans le cadre des programmes de santé communautaires,
- évaluer les mesures qui sont prises en matière de santé et
- répondre aux demandes de la communauté en ce qui concerne leurs préoccupations dans le domaine de la santé et mieux les informer sur les modes de prévention.

"Epidémie - ologie"

Nous sommes en septembre 1848 à Londres. Depuis plus d'un mois déjà la population est inquiète: le choléra a refait son apparition, les cas se comptent par centaines et on enregistre de nombreux décès. Je vous rappelle que les travaux de Pasteur n'ont pas encore démarré puisque ce n'est qu'en 1870 qu'il démontrera pour la première fois l'origine microbienne d'une maladie (le charbon, dû au *Bacteridium Anthracis*).

Le Dr Snow s'intéresse de près à cette **épidémie** et entreprend de reporter sur une carte de la ville les différents cas qui sont portés à sa connaissance, suivant leur lieu de résidence (voir figure 1). Son attention a ainsi été attirée par le fait que l'ensemble de ces cas se situent dans un cercle dont le centre est la fontaine de Broad street. Après investigations, il s'avère que l'adduction d'eau de cette fontaine est défectueuse et sa remise en état a permis d'enrayer rapidement l'épidémie ... tout cela sans savoir que le choléra est causé par le Vibriion Cholérique, micro-organisme qui se transmet par l'eau de boisson!

On ne peut sans doute pas situer ici la naissance de l'**épidémie-ologie**, mais cet exemple donne une image assez nette de ce que cette science a été au départ. Science qui s'intéresse aux épidémies et qui a connu son essor avec l'aire pasteurienne et le contrôle des maladies infectieuses.

De l'"épidémie-ologie" à la surveillance épidémiologique

De cette époque nous est restée une des branches de l'épidémiologie qui consiste en l'identification des sources d'infection et des agents pathogènes afin d'enrayer rapidement les épidémies de maladies infectieuses. Un des organismes les plus réputés dans ce domaine, les "Centers for Diseases Control", basé à Atlanta en Géorgie, intervient dans ce domaine non seulement aux Etats-Unis mais aussi dans le monde entier.

Pour un certain nombre de pathologies dont les causes sont bien connues, on ne se contente plus aujourd'hui d'intervenir seulement en cas d'épidémie. Des systèmes de **surveillance**

épidémiologique ont été mis en place qui permettent de suivre de manière permanente l'apparition des cas et d'identifier précocement l'apparition de pics épidémiques. Le réseau IRA (Infections Respiratoires Aiguës) est un bel exemple à ce point de vue: les cas d'infections respiratoires aiguës et les syndromes grippaux sont recensés systématiquement par un réseau d'une centaine de médecins généralistes répartis dans toute la Belgique. Les données sont collectées et analysées à l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie (IHE) où toute recrudescence éventuelle est rapidement identifiée grâce aux seuils épidémiques qui ont été calculés (Figure 2). Cela permet, dès le début d'une nouvelle épidémie, d'alerter les professionnels de la santé afin qu'ils prennent les mesures qui s'imposent pour protéger les populations à risque (par la vaccination notamment).

La surveillance épidémiologique s'est développée également dans le cadre des **registres** spécifiques. Ces derniers procèdent à un enregistrement systématique et exhaustif des cas pour un problème de santé précis. Nous en avons des exemples en Belgique avec:

- la Fondation contre les Affections Respiratoires et pour l'Education à la Santé (FARES) qui surveille l'apparition de nouveaux cas de tuberculose (Figure 3),
- le registre national des cas de SIDA et de séropositifs pour le VIH qui est constitué à l'IHE (Figure 4).

Un autre exemple, qui ne concerne plus cette fois une maladie infectieuse, est celui du registre de l'Oeuvre Belge du Cancer qui vise à collecter des informations sur tous les nouveaux cas de cancer en Belgique.

Du registre à la modélisation

L'enregistrement systématique des cas d'une maladie spécifique, permet notamment de répondre à des demandes qui sont formulées soit par la population, soit par les décideurs, au sujet de l'évolution de cette maladie dans les années à venir. En ce qui concerne le SIDA par exemple (Figure 5), il est extrêmement important de prévoir le nombre de cas qui surviendront afin de :

- préparer d'une part les infrastructures nécessaires à la prise en charge de ces nouveaux malades

- mieux sensibiliser la population à propos des mesures de prévention à prendre (on pourra par exemple élaborer différentes projections suivant le taux d'utilisation des préservatifs).

C'est à cette fin que la **modélisation** a été développée: elle permet de faire des extrapolations à partir d'un certain nombre d'observations. Il peut s'agir de l'évolution du nombre de cas d'une maladie dans le temps comme nous venons de le voir pour le SIDA mais aussi, dans le cadre de la recherche clinique, par exemple, l'effet qu'on pourrait attendre d'un médicament en fonction de la dose administrée, ...

Epidémiologie descriptive

Ce que nous avons vu jusque maintenant est toujours plus ou moins relié à la notion d'épidémie. Mais l'épidémiologie est aussi la science qui étudie la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans une population. C'est ce qu'on appelle l'**épidémiologie descriptive**, qui met en relation des caractéristiques de la population et des problèmes de santé afin de :

- identifier des problèmes particuliers et évaluer leur importance
- établir les priorités dans les efforts à entreprendre, en matière de prévention par exemple.

Il peut s'agir de l'analyse des causes de mortalité et de leur répartition par âge, sexe, lieu de résidence, ... (voir Figures 6 et 7). Différents indicateurs ont été élaborés dans ce cadre afin de mettre en évidence l'importance relative des causes spécifiques de décès d'une part:

- Années Potentielles de Vie Perdues - YPLL en Anglais (voir Figure 8)
- Espérance de vie sans invalidité

et pour comparer les taux de mortalité entre deux ou plusieurs régions d'autre part (Ratio Standardisé de Mortalité - SMR en Anglais).

Outre l'analyse de la mortalité et l'étude des causes spécifiques de décès, qui ne sont qu'une façon d'évaluer l'état de ... santé d'une population, l'épidémiologie descriptive s'intéresse également à la fréquence des maladies; on parlera :

- d'**incidence** si l'on enregistre les nouveaux cas d'une maladie donnée pendant une période (d'un an en général)
- de **prévalence** si l'on considère toutes les personnes atteintes de cette maladie à un moment donné.

La fréquence des maladies spécifiques sera également étudiée en fonction d'une série de paramètres socio-démographiques tels que l'âge, le sexe, le niveau scolaire, ... ; on étudiera également leur répartition géographique. Toutes ces analyses font bien entendu appel aux techniques développées dans le cadre de la **statistique** sans laquelle les recherches épidémiologiques ne pourraient jamais aboutir à aucune conclusion (Tableaux 1 et 2). Un autre élément essentiel qu'il faut citer également parmi les supports de l'épidémiologie, est bien entendu l'**informatique** qui a ouvert des possibilités quasi illimitées en matière de traitement de l'information et d'analyse des données.

Recherche étiologique

On ne peut bien entendu se contenter de surveiller l'apparition d'épidémies ou étudier les causes de décès; un des piliers de l'épidémiologie se consacre donc à la recherche d'une relation causale entre l'exposition à un agent et la survenue d'une maladie. Il s'agit de la **recherche étiologique** dont le but final est de prévenir l'apparition de celles-ci. On y étudie les facteurs qui entraînent une modification de la fréquence des maladies.

L'épidémiologiste n'est plus, dans le cadre de cette recherche, un observateur passif; il s'agit ici au contraire d'utiliser des méthodes expérimentales où l'on intervient dans le cours naturel d'un phénomène. L'épidémiologiste va par exemple constituer deux groupes d'individus qui sont comparables en tous points (répartition par groupes d'âge, sexe, ...) sauf pour le facteur étudié. Si après la période d'observation le déroulement du phénomène (apparition d'une maladie, par exemple) a été modifié

(fréquence différente entre les deux groupes), on pourra alors affirmer que le facteur en est la cause, ou que ce dernier est un **facteur de risque** pour la maladie étudiée.

Sans rentrer dans les détails, on peut citer deux grands modèles en matière de recherche expérimentale:

- **l'enquête de cohorte** où l'on observe de façon longitudinale (prospective) deux groupes de sujets comparables sauf pour le facteur étudié et qui sont tous, au moment d'être enrôlés dans l'étude, indemnes de la maladie. L'incidence de la maladie dans les deux groupes sera comparée en faisant leur rapport; on appelle ce dernier le **risque relatif (RR)**: voir Tableaux 3 et 4.
- **l'enquête cas-témoins** où l'on choisit deux groupes de sujets comparables et qui, au moment de leur inclusion dans l'enquête, diffèrent par leur statut en ce qui concerne la maladie étudiée: un groupe comporte les malades (cas) et l'autre les personnes indemnes (témoins). On compare ensuite, entre les deux groupes, l'exposition dans le passé (de façon rétrospective) au facteur de risque. La fréquence de ce dernier sera comparée par le biais du **Odds Ratio (OR)**: voir Tableaux 5 et 6.

Recherche clinique

Cette branche de l'épidémiologie s'intéresse plus particulièrement à l'efficacité des modes de traitements adoptés pour des maladies spécifiques. Après l'isolement d'un nouveau médicament, sa production en quantité suffisante et les études de toxicité faites sur des animaux, différents essais cliniques seront organisés:

- phase 1 : détermination sur quelques volontaires de la posologie pouvant être administrée à l'homme - recherche de la dose maximale tolérée (par modélisation notamment)
- phase 2 : étude sur quelques sujets afin de déterminer si une dose donnée de la substance testée est suffisamment active pour justifier la poursuite des investigations

- phase 3 : comparaison du nouveau traitement à un placebo et au traitement connu, pour être le plus efficace dans le domaine étudié.

Ce n'est que si le traitement passe avec succès cette troisième phase que son utilisation courante pourra être envisagée. Débutent alors les essais suivants:

- phase 4 : études des effets à long terme sur la population tout venant (pharmacovigilance).

Le premier principe de la **recherche clinique** (phase 3) repose sur les concepts de la méthode expérimentale : comparaison entre un groupe recevant le traitement à étudier et un groupe ne le recevant pas, appelé "groupe témoin". Le deuxième consiste à répartir les sujets inclus dans l'étude dans l'un ou l'autre groupe (traitement ou témoin) par tirage au sort: c'est le seul moyen en effet de s'assurer que les deux groupes de malades seront comparables en tous points, excepté bien entendu le type de traitement (Figure 9). Le troisième principe de ces essais cliniques en phase 3 repose sur l'administration en aveugle:

- simple: le patient ne sait pas quel genre de traitement il reçoit
- double: ni le patient ni le médecin qui le soigne ne connaissent le type de traitement administré (médicament faisant l'objet de l'étude ou substance témoin).

Ces méthodes permettent de garantir le maintien de la comparabilité en cours d'essai et une égalité de l'appréciation du critère de jugement en ce qui concerne l'efficacité du traitement étudié.

Recherche opérationnelle

L'objectif fondamental de cette branche de l'épidémiologie est de mesurer et de suivre l'état de santé de la population, ceci afin de contribuer à:

- l'identification des priorités en santé publique et servir de support ainsi à la formulation d'une politique de santé,
- la définition des objectifs à atteindre dans le cadre des programmes de santé,

- au choix des stratégies les plus adaptées pour réaliser les objectifs fixés,
- l'évaluation des programmes de santé afin d'en améliorer les performances.

La **recherche opérationnelle** procède par intégration des données recueillies dans le cadre de la surveillance épidémiologique et de l'épidémiologie descriptive. On y intégrera également des informations au sujet de:

- la fréquence au sein de la population des facteurs de risque identifiés dans le cadre de la recherche étiologique (proportion de fumeurs dans la population, par exemple); la combinaison de cette fréquence et du risque relatif correspondant, donnera le risque absolu (nombre de cancer du poumon dûs à l'abus du tabac) ou le **risque attribuable** (proportion de cancers du poumon causé par l'abus du tabac).
- la relation entre la santé et l'environnement physique ou social (effet de la pollution par le dioxyde de carbone, par exemple)
- l'identification des **groupes à risque**: ensembles d'individus plus susceptibles de développer une pathologie spécifique, qui devrait faire l'objet de programmes de prévention particuliers (augmentation, par exemple, des faibles poids à la naissance si la mère est une adolescente)
- le niveau de connaissance des populations et leurs attitudes en matière de prévention (pourcentage, par exemple, d'utilisateurs des préservatifs en ce qui concerne la prévention de l'infection par VIH)
- l'évaluation des méthodes diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives)
- l'évaluation des impacts socio-économiques des maladies et les études de coût-efficacité des programmes de prévention.

Si le besoin se fait sentir, différentes stratégies en matière de prévention pourront être étudiées et comparées dans le cadre de la **recherche appliquée**: la stratégie que l'on souhaite développer sera mise en place dans une région et les résultats (avant-après) seront évalués par rapport à une zone comparable qui n'aura pas subi d'intervention.

Figure 1

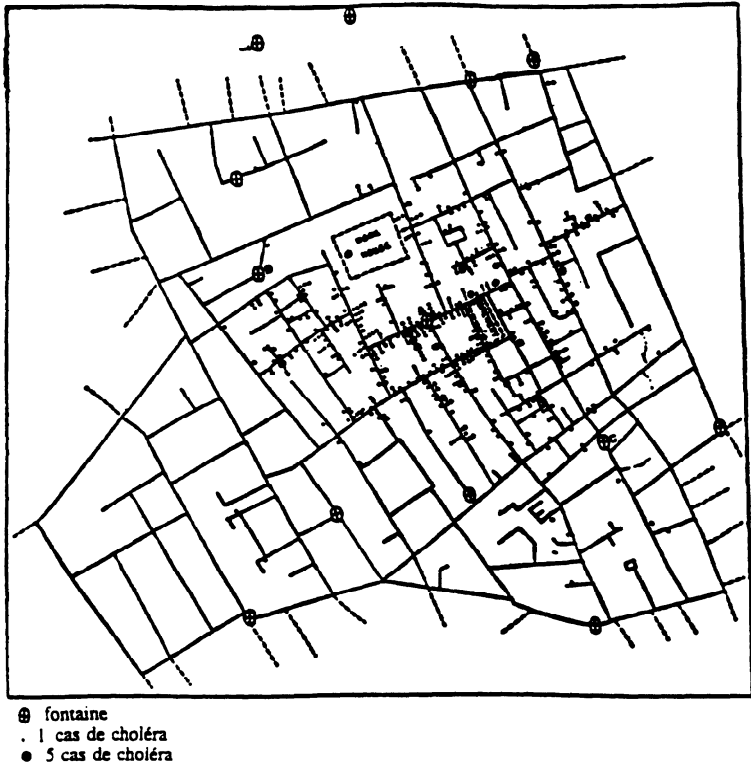


FIG. 1. — Cartes des rues du quartier de Golden square, St-James et Berwick St., à Londres, indiquant la répartition des cas de choléra en août et septembre 1848 (Snow, 1855, d'après B. MacMahon, T.F. Pugh, J. Ipsen. *Epidemiologic methods*, 1 vol., Little Brown and Company, Boston, 1960).

Figure 2

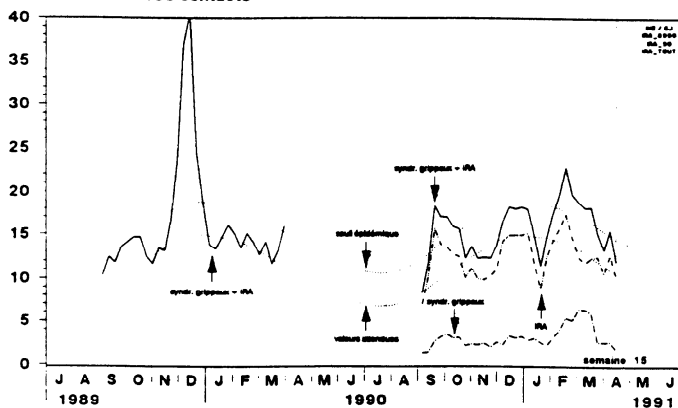
Ministère de la Communauté Française - Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap

**Surveillance des
INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUES (**)
ET SYNDROMES GRIPPAUX
en Belgique par un réseau de médecins généralistes**

Rapport hebdomadaire

situation au : 14 / 4 / 1991 (semaine 15)

Nombre de cas / 100 contacts



Date : 14 / 4 / 1991

Les syndromes grippaux - IRA diminuent comme dans les pays voisins.

Aucun nouvel isolement de virus grippal n'a été rapporté cette semaine par le Centre de Référence de l'Influenza (IHE).

Source : Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie

Service d'Epidémiologie

Rue J. Wylamans, 14

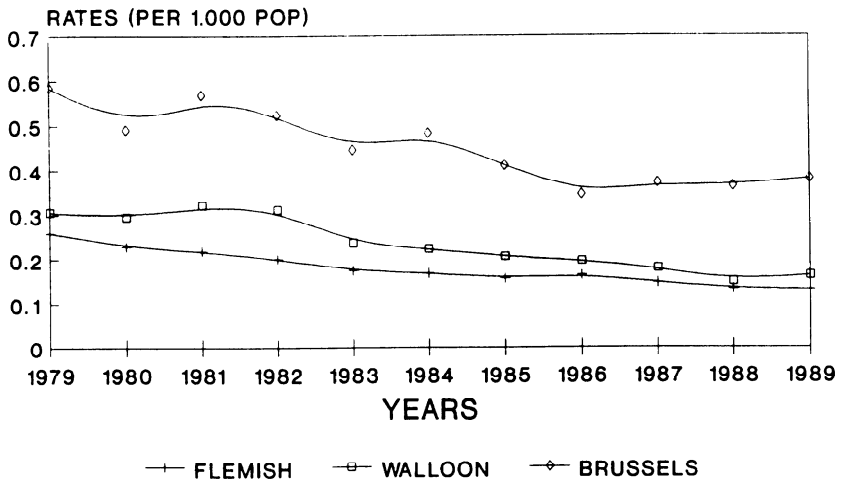
1050 Bruxelles

Programme d'enregistrement des I.R.A. par les "médecins vigiles"

(**) Infections respiratoires supérieures, trachéites-bronchites et pneumopathies d'allure non grippale.

Figure 3

TUBERCULOSIS BY REGION BELGIUM 1979 - 1989



FARES

Figure 4

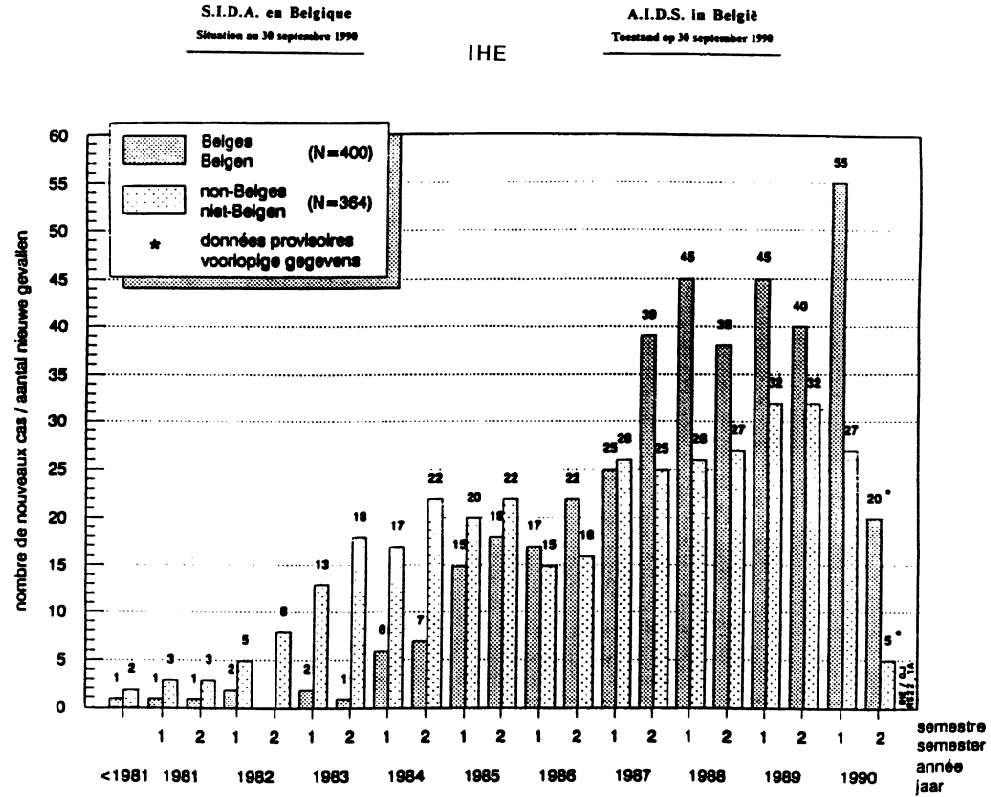
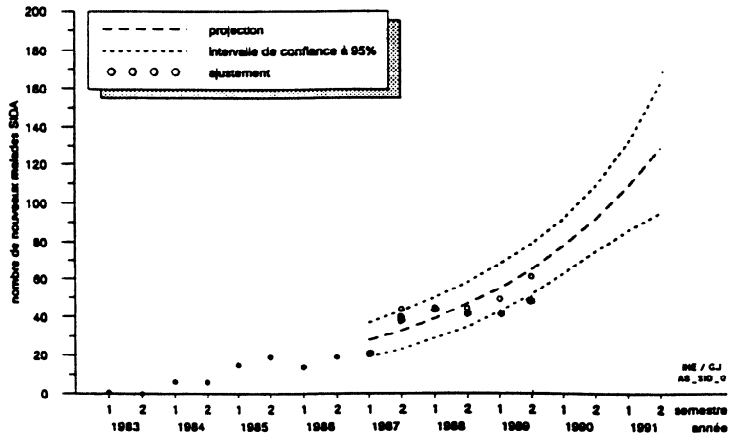


Figure 5

3. PREVISIONS A COURT TERME (IHE)

La projection présentée à la figure 10 a été obtenue en utilisant un modèle exponentiel(*) appliqué au nombre de nouveaux malades diagnostiqués au cours des 3 dernières années. Ce modèle mathématique ajuste les chiffres semestriels en fonction des délais de notification.

Figure 10 : Prévisions à court terme

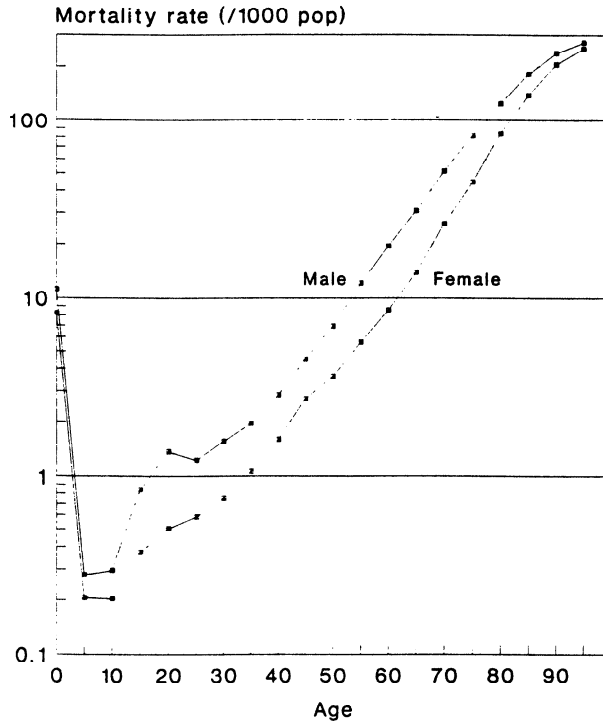


La prévision actuelle à court terme fixe le total cumulatif de malades résidents en Belgique à plus de 500 à la fin de 1990 (limites de confiance à 95 % = 443 et 592). Environ 230 nouveaux cas de SIDA pourraient apparaître en 1991, soit 2.5 fois le nombre de malades diagnostiqués en l'année 1989.

(*) Modèle élaboré par S.H. Heisterkamp et M.J.J.C. Poos du Centre de Méthodes Mathématiques (service du Dr J.C. Jager) du Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne à Bilthoven (Pays-Bas) dans le cadre d'un projet financé par le IVème programme de recherche en médecine et santé de la Communauté Européenne.

Figure 6

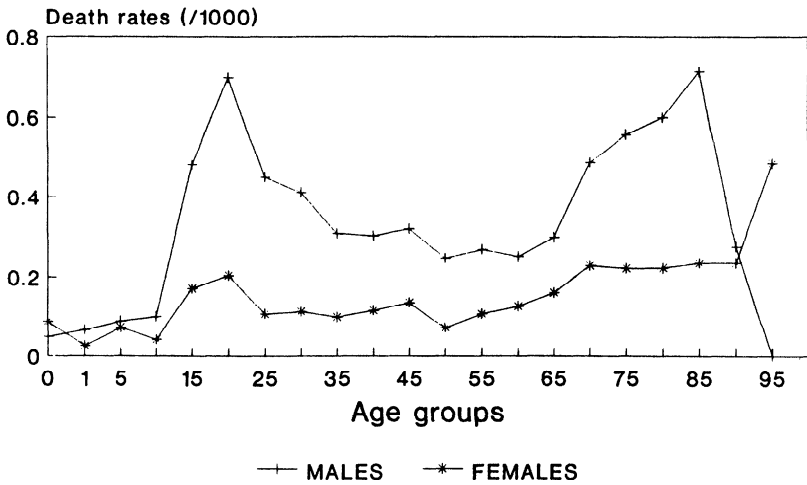
Mortality Rate per 1000 Pop., by Sex.
Belgium, 1987



IHE

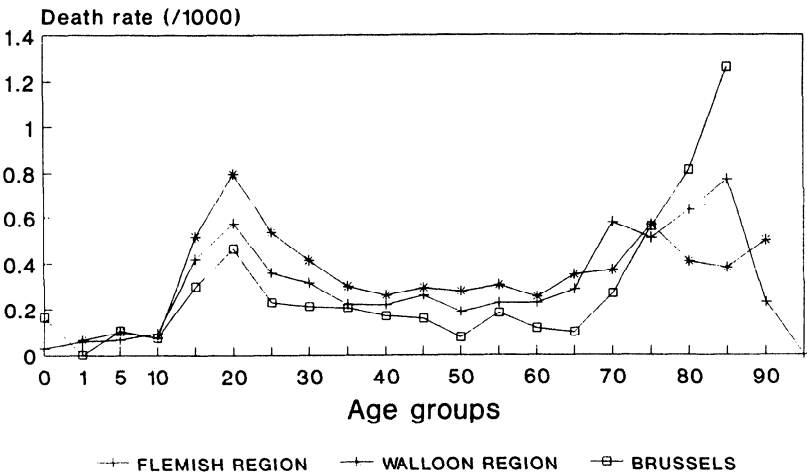
Figure 7

Accidental deaths by sex Belgium - 1987



ICD 800 to 849

Accidental deaths by region Males - Belgium - 1987



ICD 800 to 849

Figure 8

POTENTIAL YEARS OF LIFE LOST, 1-74 YEARS
by MAJOR CAUSES, and SEX.
FLEMISH REGION, 1987

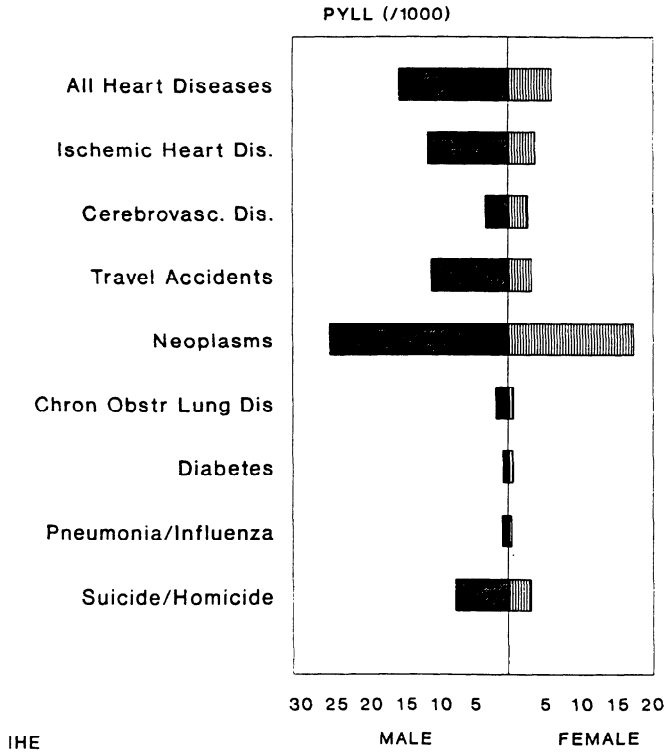
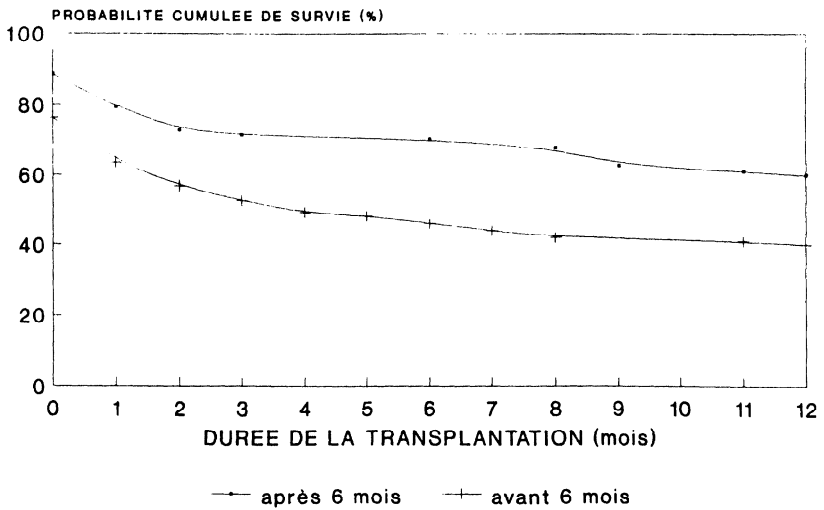


Figure 9

SURVIE DES ENFANTS ATTEINTS DE DEFICITS
DE L'IMMUNITE, SUIVANT L'AGE
AU MOMENT DE LA TRANSPLANTATION



TEST LOGRANK, $p < 3/1000$

Tableau 1

REPARTITION PAR SEXE D'UNE MALADIE X

ETUDE 1

64 PERSONNES : 32 FEMMES DONT 13 MALADES (40 %)
 32 HOMMES DONT 20 MALADES (62 %)

LES HOMMES SONT-ILS PLUS ATTEINTS PAR LA MALADIE X ?

	FEMMES	HOMMES	TOTAL
MALADES	13	20	33
NON MALADES	19	12	31
TOTAL	32	32	64

TEST STATISTIQUE : CHI CARRE

VALEUR : 3.07

TABLE : $p = 8\%$

ON N'OBSERVE PAS DE DIFFERENCE STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE

Tableau 3

**ETUDE SUR L'ASSOCIATION ENTRE LE TRAITEMENT PAR IRRADIATION
DU THYMUS ET L'APPARITION D'UN CANCER CHEZ LES ENFANTS**

Une étude de cohorte a porté sur 1.359 enfants qui ont été traités par irradiation du thymus et 1.933 enfants (frères et/ou soeurs) qui n'ont pas subi ce genre de traitement. Les résultats ont été les suivants:

**NUMBER OF MALIGNANCIES IN TREATED (X - IRRADIATED) CHILDREN
AND THEIR UNTREATED SIBLINGS.**

SIMPSON, HEMPELMANN AND FULLER, ROCHESTER, USA, 1950.

	ENFANTS TRAITES	ENFANTS NON TRAITES
NOMBRE DE CANCERS	21	5
NOMBRE D'ENFANTS	1.359	1.933
TAUX	1,55 %	0,26 %

RISQUE RELATIF :

$$21 \times 1.933 / 5 \times 1.359 \text{ OU } 1,55 / 0,26 = 5,9$$

Tableau 4

**ETUDE SUR L'ASSOCIATION ENTRE LE TABAC ET
LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES**

Une étude de cohorte a porté sur 5.961 hommes suivis pendant 10 ans. Trois groupes avaient été constitués au départ:

- NF : non fumeurs
- F+ : fumeurs modérés (moins de 10 cigarettes)
- F++ : fumeurs intensifs (10 cigarettes ou plus).

Les maladies cardio-vasculaires mortelles (MCV) ont été recensées, et les résultats sont les suivants:

	NF	F+	F++	TOTAL
Nombre de décès par MCV	87	20	57	164
Nombre de personnes-années	33741	6579	11576	51.896
Nombre d'individus	3749	765	1447	5.961
Taux d'incidence annuelle (pour 10.000)	26	30	49	32

RISQUES RELATIFS :

- fumeurs modérés par rapport aux non fumeurs :
30/26 = 1.18 (NS)
- fumeurs intensifs par rapport aux non fumeurs :
49/26 = 1.91 (S)
- fumeurs intensifs par rapport aux fumeurs modérés :
49/30 = 1.62 (S)

* (S) et (NS) = significatif ou non significatif au point de vue statistique

Tableau 5

**ETUDE SUR LA RELATION ENTRE LE TRAITEMENT PAR IRRADIATION
ET LE CANCER DE LA THYROÏDE**

151 cas de cancer de la thyroïde (CAS) ont été comparés à 281 personnes du même âge et habitant la même région (TEMOINS). Le facteur étudié était l'existence dans les antécédents d'une exposition à des radiations au niveau de la tête et du cou (à l'exclusion des radiographies de diagnostic). Les résultats ont été les suivants:

**PRIOR RADIATION TO THE HEAD AND NECK,
THYROID CANCER CASES AND CONTROLS.**

THE WESTERN WASHINGTON STUDY, USA, 1980-81.

	CAS	TEMOINS
EXPOSES	25	3
NON EXPOSES	126	278
TOTAL	151	281

ODDS RATIO :

$$25 \times 278 / 3 \times 126 = 18,4$$

Tableau 6

**ETUDE SUR LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE
ET LA BRONCHITE CHRONIQUE**

Une étude cas-témoin a porté sur 500 malades atteints de bronchite chronique. A chacun des malades a été apparié un témoin comparable (sexe, âge, niveau socio-économique, ...) non malade. Les mille personnes ont été interrogées en ce qui concerne leur exposition professionnelle dans le passé. En voici les résultats:

		MALADES	TEMOINS
EXPOSITION PROFESSIONNELLE	OUI	200	100
	NON	300	400
TOTAL		500	500

ODDS RATIO : $200 \times 400 / 100 \times 300 = 2.67$

(SIGNIFICATIF AU POINT DE VUE STATISTIQUE)

Samenvatting

Het begrip Epidemiologie wordt door de auteur in het licht gesteld alsook de onderzoeken die volgens deze benadering op heden gebeuren.

Summary

The author presents a definition of the concept Epidemiology and a view of the related research work.

**HET GARDNER-RAPPORT OVER HET VOORKOMEN VAN LEUCEMIE ROND SELLAFIELD :
METHODOLOGIE, RESULTATEN EN AANVERWANT ONDERZOEK**

Dr. L. Holmstock
S.C.K./C.E.N.
Medische Dienst
Boeretang, 200
B-2400 Mol

Tekst van de voordracht op 21 juni 1991

SAMENVATTING

Na een bespreking van de meest recente studie over de incidentie van leucemie en non-Hodgkin lymfomen rond de Sellafield-installaties, wordt een overzicht gegeven van de voornaamste studies op het vlak van omgevingsepidemiologie, die onlangs gepubliceerd zijn of in de nabije toekomst zullen aangevat worden.

I. HISTORIEK

Het verhaal begint in november 1983 wanneer James Cutler, een reporter bij Yorkshire Television, tijdens zijn voorbereidend speurwerk naar de eventuele gevolgen van de Windscale-brand in 1957, een abnormaal hoog aantal gevallen van juveniele leucemie (*) op het spoor komt in Seascale. Dit dorpje ligt op ongeveer 5 km ten zuiden van de nucleaire site "Sellafield" (voordien Windscale). Er werden in totaal 7 gevallen van leucemie of non-Hodgkin lymfoom vastgesteld in de leeftijdsgroep tot 25 jaar voor de periode 1954-1983, d.w.z. het tienvoudige in vergelijking met het landsgemiddelde. Deze bevindingen zaaiden bij de bevolking heel wat ongerustheid want ze werden in het T.V.-programma : "Windscale, The Nuclear Laundry" rechtstreeks in verband gebracht met de aanwezigheid van de opwerkingsfabriek.

(*) : leucemie is een generische naam voor bepaalde kankers van het beenmerg en lymfestelsel. Bij deze kwaadaardige aandoening (evenals bij de aanverwante lymfomen) treedt er een snelle vermenigvuldiging op van abnormale witte bloedcellen. In Groot-Brittannië worden ongeveer 1/1800 kinderen in de leeftijdsgroep tot 15 jaar aangetast, d.w.z. ongeveer 500 kinderen per jaar.

De Britse Overheid gelastte de oprichting van een onafhankelijke onderzoekscommissie, het zgn. "Black Committee", genoemd naar haar voorzitter Sir Douglas Black. Deze commissie maakte in de lente van 1984 haar conclusies kenbaar :

1. het abnormaal hoog aantal gevallen van leucemie en non-Hodgkin lymphomen werd bevestigd, maar het ging niet om een uniek lokaal fenomeen in Groot-Brittannië.
2. het was niet mogelijk deze aantallen te verklaren door de supplementaire stralingsbelasting van de omgevende bevolking tengevolge van de lozingen van het Sellafield-complex.
3. meer onderzoek was nodig aangaande mogelijke etiologische factoren.

Martin J. Gardner, hoogleraar Medische Statistiek aan de Universiteit van Southampton en voormalig lid van de Black-commissie, startte daaropvolgend het onderzoek of de gestegen kankersterfte door leucemie en lymphomen zou kunnen verklaard worden door welgekende risicofactoren of andere factoren (buiten de hogervermelde lozingen) eigen aan de nucleaire installaties van Sellafield. In februari 1990 werden de bevindingen gepubliceerd in The British Medical Journal (1)(2).

LEUCEMIE - CLUSTERS

Het in tijd en plaats geïsoleerd voorkomen van een statistisch significant verhoogde incidentie van leucemie ("clustering") is hoegenaamd geen zeldzaamheid. Een "schoolvoorbeeld" hiervan werd bv. waargenomen in een basisschool van het Nederlandse agrarische plaatsje Teuge op de Veluwe : in een periode van 3 jaar werd in dit schooltje bij 4 kinderen leucemie geconstateerd. Andere typische voorbeelden zijn de zgn. Niles cluster, de Glenrothes cluster enz. Deze clusters worden gezien als het mogelijk gevolg van contact met een leucemie-inducerend virus.

II. METHODOLOGIE EN RESULTATEN

Prof. Gardner gebruikte in zijn studie de case/control-methode. Hierbij wordt nagegaan of welbepaalde (risico)factoren onder studie relatief meer voorkomen bij de "cases" (bv. lijdend aan een bepaalde aandoening) t.o.v. de "controls" die per definitie deze aandoening niet hebben. Hiertoe kan men bv. "relatieve risico's" berekenen (*).

Afgezien van de factor(en) onder studie moeten de 2 onderzoeksgroepen zo goed mogelijk vergelijkbaar zijn : er dient een "matching" te gebeuren voor leeftijds- en geslachtsdistributie, socio-culturele kenmerken en de daaraan geassocieerde leefgewoonten, enz.

a) De index-populatie

Het team van M. Gardner ging zeer zorgvuldig tewerk wat betreft het samenstellen van de groep der zgn. "cases" : alle gevallen van leucemie, Hodgkin lymfoom en non-Hodgkin lymfoom werden opgespoord via overlijdensattesten, ziekenhuisdossiers, vragenlijsten overgemaakt aan de geneesheren uit de regio en door het raadplegen van meerdere kankerregisters. Deze gevallen moesten gediagnosticeerd zijn tussen 01.01.1950 en 31.12.1985 bij personen jonger dan 25 jaar, geboren in het ($\approx 2000 \text{ km}^2$ grote) gezondheidsdistrict West Cumbria waarin Sellafield gelegen is, én aldaar nog woonachtig zijn op het ogenblik van de diagnose.

In totaal werden 52 gevallen van leucemie, 22 gevallen van non-Hodgkin lymfoom, alsmede 23 gevallen van Hodgkin lymfoom opgespoord. Deze laatste aandoening werd echter uiteindelijk niet weerhouden in de publicatie omdat er geen enkele associatie kon aangetoond worden tussen deze aandoening en de factoren onder studie.

b) De controle-populatie

Voor elk geval van leucemie en non-Hodgkin lymfoom werden er in principe telkens 2 series van elk 8 controle-personen van hetzelfde geslacht en een zo goed mogelijk corresponderende geboortedatum opgespoord. De streek-controles ("area controls") waren kinderen van moeders woonachtig in West Cumbria. Voor de lokale controles ("local controls") moest de moeder in hetzelfde dorp wonen als de moeder van de overeenkomstige case.

Er bestond een overlapping tussen de 2 groepen controle-individen omdat eventueel bepaalde streek-controles voor een welbepaalde

(*) belangrijk is te onderlijnen dat de epidemiologie slechts bij machte is eventuele associaties aan te tonen. Een bewijs van oorzaak-gevolgrelatie is daarmee zeker niet per definitie aangetoond, alhoewel er soms een zó duidelijke evidentie bestaat dat het afleiden van een oorzakelijke band onontkoombaar is, zoal bv. in geval van roken en het optreden van longkanker.

case tegelijkertijd konden fungeren als lokale controles indien hun moeder bovendien afkomstig was uit hetzelfde dorp.

In alle gevallen moesten beide categorieën controle-personen nog steeds in leven, vrij van kanker en woonachtig zijn in West Cumbria op het ogenblik van de diagnose bij de overeenkomstige case.

Omdat er bovendien nog moest voldaan worden aan enkele andere (mineure) criteria bestond de totale groep controle-personen uiteindelijk nog uit 1001 individuen (248 hiervan fungeerden tegelijkertijd als streek-controle en lokale controle).

c) De analyse

Men bepaalde het relatieve risico voor welbepaalde risicofactoren die de kans op leucemie bij de jeugdige bevolking potentieel zouden kunnen hebben beïnvloed zoals medische blootstelling aan ioniserende straling van de moeder tijdens de zwangerschap, virale infecties tijdens de zwangerschap, leefgewoonten zoals bv. het spelen op de stranden in de omgeving van Sellafield, het verbruik van zeevis en schelpdieren uit de streek, voedselbesmetting door het aanwenden van zeewier als meststof voor de akkers en moestuinen, enz. Al deze informatie werd ingewonnen d.m.v. vragenlijsten. Er werd bovendien navraag gedaan over de paternale tewerkstellingskarakteristieken en dit zowel voor de cases als voor de controls.

De bepaling van het relatieve risico (= R.R.) per bestudeerde factor gebeurde met behulp van een computerprogramma. Hierbij werd het voorkomen van de aandoening (leucemie of non-Hodgkin lymfoom) bij alle personen blootgesteld aan de (vermeende risico)factor onder studie gerelateerd tot de incidentie van de ziekte bij alle niet blootgestelde individuen : zie Tabel 1.

Risicofactor onder studie	Ziekte onder studie	
	+	-
	= CASE	= CONTROL
+	(A)	(B)
-	(C)	(D)
Relatief risico = R.R. = $\frac{(A)/(A) + (B)}{(C)/(C) + (D)}$		

Tabel 1

d) De resultaten

We zullen nu bôhdig de bestudeerde risicofactoren overlopen. Zoals hierboven vermeld geeft het relatief risico (= R.R.) steeds de verhouding der fracties zieken weer voor aanwezigheid/afwezigheid van de risicofactor onder studie.

1. **Medische blootstelling van de moeder aan RX-stralen tijdens de zwangerschap**

Risico onder studie	Aandoening onder studie		Totaal
	+ Leucemie (cases)	- Leucemie (area) controls	
Abdom.Med.RX +	3	15	18
Abdom.Med.RX -	17	101	118

Tabel 2

$$R.R. = \frac{\text{leucemie bij medisch bestraalden} \quad 3/18}{\text{leucemie bij niet medisch bestraalden} \quad 17/118}$$

$$= 1.15 (0.31 - 4.28) = \text{niet significant (95\% betrouwbaarheidsinterval)}$$

Zowel t.o.v. de streekcontroles als t.o.v. de lokale controles was er een gestegen relatief risico op leucemie (en non-Hodgkin lymfoom), doch niet significant. Illustratief is wel het feit dat er van 35 in medische dossiers gedocumenteerde abdominale radiografische onderzoeken tijdens de zwangerschap, 15 (= 43%) niet herinnerd werden door de desbetreffende moeders !

2. **Virale infecties tijdens de zwangerschap**

Er werden alleszins geen significante correlaties gevonden, maar in dit verband was er slechts weinig nuttige informatie beschikbaar (onvoldoende registratie in de ziekenhuisdossiers, problematiek der betrouwbaarheid van het geheugen bij de ondervraagden, alsmede van de exactheid van de diagnose ...).

3. Leefgewoonten

De frekwentie waarmee de kinderen op het strand in de omgeving van Sellafield speelden, de consumptie van zeevis en schaaldieren uit de regio, het gebruik van ter plekke gewonnen groente, alsmede het gebruik van zeewier voor lokale grondbemesting toonden geen associatie met leucemie of non-Hodgkin lymfoom.

4. Geografische factoren

Er werden concentrische cirkels rond Sellafield getrokken waarvan de straal telkens met 5 km toenam. In de binnenste cirkel lag het dorpje Seascale samen met nog enkele andere kleine gehuchten. Alle 5 gevallen van leucemie en 2 van de 3 gevallen van non-Hodgkin lymfoom in de binnenste cirkel kwamen voor in het dorpje Seascale.

Het R.R. op leucemie en non-Hodgkin lymfoom samen daalde duidelijk wanneer de afstand van de woonplaats tot Sellafield toenam : voor alle kinderen geboren buiten de binnenste cirkel was het desbetreffende globaal risico ongeveer 6x kleiner (R.R. = 0.17 met 95% B.I.: 0.05 - 0.53).

Migratie bleek geen frequent fenomeen te zijn : van het totaal aantal cases waarvoor volledige informatie beschikbaar was, bleven 83% in dezelfde 5 km-radius woonachtig tussen tijdstip van geboorte en diagnose van de aandoening.

5. Leeftijd

Wanneer de zwangere vrouw ouder was dan 40 jaar nam de kans op leucemie bij het kind 4 x (= significant) toe in vergelijking met de controles uit het ganse gezondheidsdistrict West Cumbria waarvan de moeder jonger was dan 25 jaar. De leeftijd van de vader vertoonde anderzijds geen significante associaties.

6. Tewerkstelling van de vader

Wanneer zij de industrietakken waarin meer dan 5% van de vaders van de controles tewerkgesteld waren beschouwden, kwamen Gardner et al. tot een gestegen R.R. voor kinderen van vaders werkzaam in Sellafield, in de ijzer- en staalnijverheid, in de landbouwsector en in de chemische nijverheid. Het R.R. was echter enkel significant toegenomen voor leucemie (alléén beschouwd) bij de kinderen van vaders tewerkgesteld in Sellafield (2.8 x) en dit enkel t.o.v. de streekcontroles,

alsook voor leucemie én non-Hodgkin lymphomen bij kinderen van vaders in de ijzer- en staalnijverheid (3.2 x in vergelijking tot de lokale controles).

7. Professionele stralingsblootstelling van de vader

In een meer uitgebreide analyse van het risico op juveniele leucemie in relatie tot de professionele stralingsblootstelling van de vaders tewerkgesteld in Sellafield werd een significant gestegen R.R. gevonden in het nageslacht van vaders die meer dan 100 mSv cumuleerden vóór de conceptie (6.2 x en 8.2 x t.o.v. respectievelijk de streekcontroles en lokale controles).

Wanneer enkel rekening gehouden werd met de stralingsblootstelling van de vader 6 maanden vóór de conceptie bestond er een significant gestegen kans op leucemie bij hun kinderen : 7.2 x en 8.2 x respectievelijk t.o.v. streek- en lokale controles (hier echter slechts gebaseerd op 4 gevallen van leucemie ...).

De 95% betrouwbaarheidsintervallen op alle bovenvermelde waarden zijn zeer groot ten gevolge van het kleine aantal observaties : zie Tabellen 3 en 4.

Globale professionele stralingsblootstelling vader vóór conceptie				
Dosiscumul D _c (mSv)	Cases : Leucemie	Controls	R.R.	95% B.I.
1-49	3	S : 19	1.12	0.31-4.05
		L : 26	0.77	0.20-3.00
50-99	1	S : 11	0.69	0.08-5.73
		L : 11	0.78	0.08-7.73
≥ 100	4	S : 5	6.24	1.51-25.76
		L : 3	8.38	1.35-51.99

Tabel 3.

Professionele stralingsblootstelling vader laatste 6 m. vóór conceptie				
Dosis (mSv)	Cases : Leucemie	Controls	R.R.	95% B.I.
1-4	3	S : 18	1.30	0.32-5.3
		L : 24	1.10	0.25-4.9
5-9	1	S : 3	3.54	0.32-38.88
		L : 3	3.04	0.28-32.61
≥ 10	4 ^(*)	S : 5	7.17	1.69-30.44
		L : 3	8.21	1.62-41.73

(*) : vaders cases : 1 analytisch scheikundige, 1 assistent monteur, 2 produktiearbeiders.

Tabel 4.

In het dorpje Seascale kwamen er 5 gevallen van leucemie voor. Hiervan hadden er 3 een vader in de hoogste dosisgroep ($D_c \geq 100$ mSv). Deze vaders cumuleerden respectievelijk :

- 102 mSv na ± 7 jaar tewerkstelling
- 162 mSv na ± 6 jaar tewerkstelling
- 188 mSv na ± 7 jaar tewerkstelling.

De vader van het vierde leucemie-patiëntje had een gecumuleerde dosis van 97 mSv na ± 13 jaar arbeid.

De statistisch significante associaties met de professioneel gecumuleerde stralingsdosis van de vader (D_c , en het dosiscumul gedurende de laatste 6 maanden) zijn slechts gebaseerd op 4 gevallen van leucemie. Anderzijds was de moeder in één van deze gevallen ouder dan 40 jaar bij de bevalling. De moeder van een andere leucemie-patiënt had een abdominaal RX-onderzoek ondergaan tijdens de zwangerschap. Deze 2 factoren worden echter op zich beschouwd als geassocieerd met een verhoogd risico op leucemie ! De bovenvermelde R.R.-waarden zouden dus overeenkomstig moeten verlaagd worden.

Indien de analyse werd verricht voor leucemie en non-Hodgkin lymfomen samengeteld, kwamen Gardner et al. tot bijna identieke bevindingen (R.R.-waarden voor ontvangen dosissen ≥ 10 mSv gedurende de laatste 6 maanden vóór de conceptie waren iets lager dan deze voor leucemie alleen beschouwd).

III. CONCLUSIES

1. Het optreden van leucemie-clusters zonder (tot op heden) aanwijsbare oorzaak is geen zeldzaamheid.
2. De Gardner-studie is het eerste onderzoek dat een statistisch verband aantoonde tussen enerzijds het voorkomen van leucemie en non-Hodgkin lymfoom bij de directe nakomelingen en anderzijds de professionele stralingsblootstelling van de vader, die dan mogelijk zou resulteren in beschadiging van het genetisch materiaal in de zaadcellen. Er bestaat in dit verband echter een probleem bij het interpreteren van het begrip "dosis". De ontvangen dosissen die Gardner vermeldt, zijn registraties t.h.v. de borstkas en het is bijgevolg moeilijk om zich een idee te vormen van de dosis ter hoogte van de testikels waarin de erfelijke afwijkingen zouden ontstaan.
3. Iedereen is het er over eens dat de studie zeer nauwgezet werd uitgevoerd, maar de interpretatie van de gegevens wordt wel bemoeilijkt door het klein aantal bestudeerde gevallen, en corresponderend hiermee de grote onzekerheidsmarge betreffende de risicofactoren. Bovendien bestaat er soms een potentiële overlapping van factoren onder studie.
4. Een andere kritiek die de auteurs ook zelf uiten is het ontbreken van dosimetriscie gegevens in relatie tot eventuele inwendige besmettingen (bv. van de testikels), alsook het gebrek aan informatie aangaande het mogelijk gebruik van scheikundige produkten : is er zelfs een onderling versterkend effect ? Uiteraard is het goed mogelijk dat er totaal andere factoren verantwoordelijk zijn voor de leucemie-cluster in Seascale. Gardner en zijn medewerkers leggen er trouwens zelf de nadruk op dat dit statistisch samengaan van verschillende factoren op een mogelijk oorzakelijk verband wijst, doch hoegenaamd geen bewijs levert van een oorzaak-gevolg relatie.
5. De vraag die aanleunt bij het vorige punt is of er trouwens, rekening houdend met de huidige kennis, een biologische onderbouw bestaat voor de bovenvermelde hypothese van stralingsinvloed. En juist van de kant der radiobiologen klinkt er nogal wat ongelooft in de bevindingen van Gardner :

- Bij het nageslacht van de overlevenden van Hiroshima en Nagasaki bestaat er geen evidentie voor het in verhoogde mate voorkomen van leucemie. Bovendien betreft het hier een onderzoek over de nakomelingen (nu al de 2de generatie) van ongeveer 7400 mannen die op korte tijd een hoge uitwendige stralingsdosis ontvingen : ± 500 mSv, d.w.z. ongeveer 4 x meer dan de werknemers uit de hoge dosis-groep van de Gardner-studie. Abrahamson, één van de Hiroshima & Nagasaki-onderzoekers, schat dat er een dosis van enkele honderden mSv binnen 3 maanden, of een totale dosis van enkele duizenden mSv door de vader moet ontvangen worden, om tot een verdubbeling van het aantal leucemiegevallen te kunnen komen ⁽³⁾. Het verschil tussen de bevindingen van Gardner en de resultaten van de Hiroshima- en Nagasaki-studie zou minder groot kunnen zijn indien de risicodragende dosis diegene is die wordt ontvangen juist voor de bevruchting. Enerzijds werden er bovendien minder kinderen verwekt gedurende de eerste maanden volgend op de desastreuze atombomexplosies, en anderzijds duurde het enkele jaren vooraleer de systematische opvolging van de gezondheidstoestand der overlevenden en hun nageslacht pas goed van start ging. Een gedeelte van de vroegtijdige leucemie-gevallen in Hiroshima en Nagasaki kunnen zich hierdoor onopgemerkt voorgedaan hebben.
- Wat de tot nu toe verrichte dierproeven in dit verband betreft, is er enkel de in 1982 gepubliceerde studie van Nomura⁽⁴⁾. Deze studie toonde ook een significante verhoging van leucemie en longkanker aan in het nageslacht van ± 12.000 muizen, doch nadat ze met hoge dosissen bestraald werden (360 tot 5040 mSv).
- Een andere vraag is waarom de door de vader professioneel gecumuleerde stralingsdosis selectief leucemie in het nageslacht zou verhogen en niet de incidentie van andere tumoren.

De Gardner-studie valt zeker niet te negeren, maar het is dus duidelijk dat er nog veel onderzoek zal moeten verricht worden vooraleer er conclusies kunnen worden getrokken.

IV. AANVERWANTE EPIDEMIOLOGISCHE ONDERZOEKEN

1. Aldermaston en Burghfield

Case-control studies i.v.m. de incidentie van kinderleucemie rond deze nucleaire sites, uitgevoerd op een wijze vergelijkbaar met deze van Gardner, worden momenteel beëindigd. De publicatie van de onderzoeksresultaten wordt in het vooruitzicht gesteld tegen eind 1991. Men weet nu reeds dat het ook hier gaat over slechts kleine aantallen cases, en dat corresponderend hiermee de onzekerheidsmarge op de R.R.-waarden groot zal zijn.

2. Dounreay

In regio's met een straal van 12.5 en 25 km rond deze nucleaire site (prototype 250 MW snelle kweekreactor en een heropwerkingsinstallatie) werd eveneens een verhoogde incidentie van leucemie en non-Hodgkin lymfoom waargenomen bij personen jonger dan 24 jaar : zie Tabel 5. In deze studie kon er echter - in tegenstelling tot de bevindingen van Gardner i.v.m. Sellafield - geen verband aangetoond worden met een eventuele professionele blootstelling van de vader aan ioniserende straling⁽⁵⁾.

Incidentie leucemie en non-Hodgkin lymfoom in de bevolking 0-24 j rond Dounreay (1968-1984)		
	R = 12.5 km	R = 25 km
Waargenomen	6.0	8.0
Verwacht	2.0	3.86
W/V ratio	3	2.07
p	0.015	0.039
COMARE, Second Report, HMSO, London 1988		

Tabel 5

J. Urquhart publiceerde een interessant artikel over de statistische beschouwingen i.v.m. epidemiologische onderzoeken in het algemeen, en over de Dounreay-studie in het bijzonder. Zo geeft hij enkele mooie voorbeelden hoe een statistisch significante stijging van de leucemie-incidentie op 5 % niveau afwisselend optreedt en verdwijnt naargelang de straal rond de Dounreay-site progressief vergroot wordt⁽⁶⁾.

3. La Hague

J.F. Viel en S. Richardson analyseerden de mortaliteit n.a.v. juveniele leucemie in 3 cirkelvormige regio's met een straal van 10, 20 en 30 km rond de opwerkingsinstallaties van La Hague. Het onderzoek werd verricht voor 3 leeftijdsgroepen (0-4 jaar, 5-14 jaar en 15-24 jaar). In geen enkele regio en voor geen enkele leeftijdscategorie werd een toename van de mortaliteit door leucemie waargenomen ⁽⁷⁾.

4. De leucemie-studie van het Institut Gustave Roussy - Villejuif

Verleden jaar publiceerden C. Hill en A. Laplanche de resultaten van een studie over de mortaliteit door leucemie rond 6 nucleaire sites (Chooz, Chinon, Marcoule, St. Vulbas, St. Laurent-des-Eaux en La Hague). Zij bestudeerden de mortaliteit tussen 1968 en 1987 in de gemeenten gelegen tot op 16 km van de nucleaire instellingen, en dit voor de leeftijdsgroep van 0-24 jaar. De waargenomen mortaliteit door leucemie was er lager dan voor de corresponderende controle-gemeenten, en ook lager dan het verwachte aantal berekend uitgaande van de nationale mortaliteitscijfers ⁽⁸⁾.

5. De mortaliteitsstudie van het U.S. National Cancer Institute

Een team onder leiding van S. Jablon evalueerde de mortaliteit n.a.v. 16 verschillende kankertypes in 107 "counties" gelegen in de directe omgeving van 62 nucleaire installaties (het aantal inwoners bedroeg \pm 900.000). De mortaliteitsgegevens werden vergeleken met deze van 292 vergelijkbare counties waarin geen nucleaire instellingen gevestigd waren (aantal inwoners : \pm 1.800.000). De kankersterfte werd telkens geanalyseerd van 1950 tot de ingebruikname van deze nucleaire installaties, en vervolgens vanaf de respectievelijke data tot 1984. De totale kankersterfte t.o.v. de controles was niet verhoogd voor de counties waarin de nucleaire instellingen gelegen waren. De (kinder)leucemiesterfte in de indexpopulatie was globaal zelfs lager na de ingebruikname van de nucleaire installaties ⁽⁹⁾.

6. De N.R.P.B.-studie

Uitgaande van het Gardner-rapport wordt er een studie gepland waarbij er een linking zal gebeuren tussen enerzijds de door de "Oxford Childhood Cancer Research Group" beheerde gegevens over een 10.000-tal juveniele leucemies opgetreden in Groot-Brittannië sedert 1962, en anderzijds het N.R.P.B.-register dat de dosimetrische gege-

vens bevat van een 100.000-tal werknemers uit de nucleaire sector. Het is de bedoeling om na te gaan of er in het nageslacht van deze werknemers meer leucemie voorkomt, en of er in dat geval ook een eventuele associatie zou kunnen aangetoond worden met de professionele stralingsblootstelling van de vaders.

7. N.C.I.

Het U.S. National Cancer Institute plant ook nog een studie over het voorkomen van leucemie bij de kinderen van X-stralentechnici.

8. De studie op het S.C.K./C.E.N. - Mol

In 1989 werd er door de Medische Dienst van het S.C.K./C.E.N. een epidemiologisch onderzoek aangevat in verband met de kankersterfte in de gemeenten Mol, Geel, Balen, Dessel en Retie (samen \pm 100.000 inwoners). Momenteel zijn de gegevens geanalyseerd voor de periode 1969 tot 1987). De studie wordt verricht in samenwerking met het Nationaal Instituut voor de Statistiek. Zelfs na correctie voor de leeftijds- en geslachtsdistributie in de index-populatie werd er geen verhoogde totale kankersterfte aangetoond. Ook de mortaliteit door leucemie ligt in de bestudeerde regio niet hoger dan het verwachte aantal berekend met de nationale leeftijds- en geslachtsspecifieke mortaliteitscijfers voor de beschouwde kalenderperiode. Deze omgevingsstudie zal in de toekomst nog uitgebreid worden (meer kalenderjaren onder studie, supplementaire goed vergelijkbare regionale controlepopulatie, analyse van meer kankertypes e.d.m.). Er bestaat alleszins een probleem qua onderregistratie en betreffende de exactheid van de gegevens vermeld op de overlijdensattesten. Er bestaat momenteel geen evidentie dat deze factoren (waarvan het belang in de loop der jaren progressief afneemt) in de bestudeerde indexpopulatie belangrijker zouden zijn dan bij de controlepopulatie, zodat bij het berekenen van de verhoudingen incidentie en mortaliteit in de indexpopulatie ten overstaan van dezelfde parameters bij de controlepopulatie deze systematische fout zichzelf opheft.

Sedert maart 1991 werd er binnen de Onderzoekseenheid Stralingsbescherming een bijkomende studie aangevat aangaande kankermorbiditeit en -mortaliteit bij de (ex-)werknemers. Ook zal de leucemie-incidentie bij de kinderen van de \pm 3200 (ex-)SCK-werknemers gedocumenteerd worden. Gezien het arbeidsintensief karakter en de talrijke te overwinnen obstakels werden hiervoor een arts-epidemioloog en een sociaal-

verpleegkundige aangeworven voor een 4 jaar durende feasibility-studie. Gezien de statistische beperkingen (klein aantal personen en geringe gecumuleerde dosissen) maakt deze studie deel uit van de "International Collaborative Study of Cancer Risk among Nuclear Industry Workers", gecoördineerd door het International Agency for Research on Cancer (I.A.R.C.-Lyon).

BIBLIOGRAFIE

- (1) M.J. GARDNER et al., Méthods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria, British Medical Journal 300, pp. 429-434 (1990).
- (2) M.J. GARDNER et al., Results of a case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria, British Medical Journal 300, pp. 423-429 (1990).
- (3) S. ABRAHAMSON, Childhood leukaemia at Sellafield - a genetically transmitted mutational disease ?, Radiation Effects Research Foundation Spring Update 3-4 (1990).
- (4) T. NOMURA, Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice, Nature 296, pp. 575-577 (1982).
- (5) J. URQUHART et al., Case control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation, British Medical Journal 302, pp. 687-692 (1991).
- (6) J. URQUHART, The investigation of leukaemia incidence around sites of special interest, Nuclear Energy 30, N° 1, pp. 21-26 (1991).
- (7) J.F. VIEL & S.T. RICHARDSON, Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant, British Medical Journal 300, pp. 580-581 (1990).
- (8) C. HILL & A. LAPLANCHE, Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites, Nature 347, pp. 755-757 (1990).
- (9) S. JABLON, Z. HRUBEC, J. BOICE, Cancer in populations living near nuclear facilities, JAMA 265, pp. 1403-1408 (1991).

RESUME

Cet article traite en premier lieu de la méthodologie et des résultats de l'étude de Gardner concernant l'incidence des leucémies et des lymphomes du type non Hodgkin aux alentours des installations de Sellafield. Ensuite, les études épidémiologiques de l'environnement les plus importantes et publiées récemment sont passées en revue, ainsi que celles qui seront entamées dans le futur proche.

ABSTRACT

In this paper, the methodology and results of the Gardner study regarding the incidence of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma around the Sellafield plant are discussed. Afterwards, the most important recent studies in the field of environmental epidemiology are reviewed, and also those planned in the near future.

KANKERREGISTRATIE IN BELGIE

Haelterman M.

Nationaal Kankerregister
Belgisch Werk tegen Kanker
Tweekerkenstraat, 21
1040 Brussel

Tekst van de voordracht op 21 juni 1991

Samenvatting

Het Nationaal Kankerregister verzamelt gegevens over incidentie kankergevallen in de Belgische bevolking. In 1988 werden 32.697 nieuwe gevallen geregistreerd. Leeftijdsspecifieke gegevens, procentuele verdelingen van de tumoren en seks-ratio's worden in meer detail besproken. De criteria ter evaluatie van bestaande kankerregisters worden beschreven evenals een bespreking van de waarde van mortaliteits- en incidentiegegevens m.b.t. kanker. Verder wordt er ingegaan op de mogelijke bijdragen van een kankerregister tot de globale kankerzorg. De problemen rond confidentialiteit in de Belgische context met mogelijke oplossingen hiervoor sluiten deze bijdrage af.

1. Inleiding

In 1983 werd een nieuw kankerregistratiesysteem opgezet. De landsbonden van de mutualiteiten, aangesloten bij het RIZIV stelsel en waarbij 98,4 % van de Belgische bevolking aangesloten is, verzamelen gegevens over nieuw-gediagnosticeerde kankergevallen bij hun leden.

De volgende informatie wordt opgevraagd bij de behandelende arts door middel van een specifiek registratiedocument: enerzijds persoonsgebonden karakteristieken zoals geslacht, leeftijd, woonplaats en anderzijds tumor-specifieke gegevens zoals aangetast orgaan, anatomo-pathologische diagnose, wijze van diagnosestelling en behandelingsdatum.

De informatie wordt jaarlijks, onder gecodeerde en geïnformaliseerde vorm, doorgegeven aan het Belgisch Werk tegen Kanker, dat het Nationaal Kankerregister beheert onder de leiding van een arts-epidemioloog. Een gedeelte van de controles gebeurt in het Centrum voor Informatieverwerking van het Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu (1).

De databank wordt gecontroleerd op o.a. dubbele meldingen, incoherenties tussen geslacht en orgaan, leeftijd en tumor, orgaan en patholoog-anatomische diagnose. De gegevens worden regelmatig gepubliceerd in een brochure " Kanker in België " (2-6).

Sinds enkele jaren zijn er andere registratiesystemen opgestart in het Nederlandstalig landsgedeelte: bronchustumoren en algemene hospitaalkankerregisters; deze registratiesystemen brengen zelf gegevens aan aan het Nationaal Kankerregister doordat een dubbel van hun registratiedocument aan de geneesheer-adviseur van de landsbond overgemaakt wordt.

2. Resultaten

In 1983, eerste registratiejaar, werden 24.927 incidente kankergevallen geregistreerd door de landsbonden. Sindsdien stegen de aantallen van jaar tot jaar, om in 1988 32697 nieuwe gevallen te bereiken.

De naar leeftijd gestandaardiseerde cijfers (wereldbevolking) bedragen in 1988 voor alle lokalisaties samen 231/100.000 voor de man en 184/100.000 voor de vrouw.

De stijging in deze eerste jaren is dan ook uitsluitend te wijten aan een meer efficiënte opsporing van nieuwe gevallen door de landsbonden en een betere samenwerking vanwege de behandelende arts aan de registratie.

Alhoewel de leeftijd de belangrijkste risicofactor is op het ontwikkelen van een tumor, zijn er toch verschillen in de leeftijdsspecifieke aantallen voor de beide geslachten. Tot de leeftijd van 50-60 jaar is er een overwicht van het vrouwelijk geslacht; dit is te wijten aan het reeds voorkomen op jongere leeftijd van borsttumoren en gynaecologische gezwellen, terwijl de meest frequente tumoren bij de man, namelijk bronchus- en prostaatkanker op latere leeftijd optreden. Colon- en rectumtumoren vertonen een gelijkaardige tendens voor wat betreft de leeftijdsspecifieke cijfers bij de man en de vrouw (fig.1).

De procentuele verdeling van de nieuwvormingen bij de man toont dat 28 % van alle kwaadaardige gezwellen gelokaliseerd zijn ter hoogte van de bronchus, in dalende frequentie volgen dan colon

en rectum (13 %), prostaat (12 %), blaas (7 %), maag (5 %) (tabel 1).

Borstkanker neemt de eerste plaats in bij de vrouw met bijna één derde van alle kwaadaardige nieuwvormingen, daarop volgen de gynaecologische tumoren (16 %) en de colon-en rectum gezwellen (14 %) (tabel 2). Bronchustumoren vertegenwoordigen 4 %, maar hoogst- waarschijnlijk zal hun aantal evenals andere tabaksgeïnduceerde kankers in de jongere geboortecohorten stijgen door het meer veralgemeend rookgedrag.

De seks-ratio of de verhouding van het aantal mannen tot het aantal vrouwen geeft een idee over de blootstelling aan risicofactoren indien er een gradiënt bestaat tussen beide geslachten: zo varieert de seks-ratio voor tabak-gerelateerde kanker (larynx, bronchus, orofarynx, blaas en slokdarm) van 3 tot 11. Anderzijds zijn er 2 vrouwen voor 1 man die een melanoma en 3 vrouwen voor 1 man die een tumor van de schildklier ontwikkelen (tabel 3).

3. Evaluatie van het Belgisch kankerregister

Men kan een kankerregister evalueren voor wat zijn volledigheid en betrouwbaarheid betreft op verschillende manieren: een vergelijking van de incidentie met de mortaliteit, een vergelijking van de naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfers met deze van andere kankerregisters, het percentage van de gevallen dat een patholoog-anatomisch bevestigde diagnose heeft, het percentage van de gevallen dat enkel geregistreerd werd door middel van de overlijdensakte, het percentage van de gevallen waarvan de leeftijd niet gekend is (7).

1. De vergelijking van de incidentiecijfers met de sterftestatistieken, in de veronderstelling dat deze als referentie kunnen dienen, geeft al een eerste idee over de dekking van het registratiesysteem. Voor 1986 bedroeg de ratio mortaliteit / incidentie 0,96 voor alle kankers samen bij de man en 0,73 bij de vrouw. Voor bepaalde localisaties was deze index groter dan 1 : maag en bronchus en dit voor beide geslachten. Dit weerspiegelt een zekere graad van onderregistratie in de veronderstelling dat

de sterftestatistieken correct zouden zijn (de bronchustumoren stellen hier toch een probleem gezien het frequent voorkomen van longmetastasen uitgaande van andere organen). Bij de vrouw is de index beduidend lager voor neoplasmata met een geringere letaliteit zoals borsttumoren (0,49) en cervixtumoren (0,29).

2. Een vergelijking met gegevens van andere kankerregisters kan ook een idee geven over de volledigheid van de registratie, maar is slechts mogelijk indien de blootstelling aan risicofactoren dezelfde is (tabak en alcohol o.a.). In West Europa spreiden de naar leeftijd gestandaardiseerde cijfers zich van 192/100.000 (Eire) tot 334/100.000 (Varese, Italië) bij de man en 154/100.000 (Navarra, Spanje) tot 241/100.000 (Denemarken) bij de vrouw. Deze gegevens werden gepubliceerd door het I.A.C.R. (International Association of Cancer Registries) in "Cancer Incidence in Five Continents" volume V en hebben betrekking op de periode 1978-1982 (8). De Belgische incidentierates zijn , vergeleken met deze van enkele betrouwbare kankerregisters (tabel 4) lager bij de man, terwijl de verschillen minder groot zijn bij de vrouw.

3. Een ander evaluatiecriterium is de proportie van gevallen dat anatomo-pathologisch bevestigd werd. Dit percentage zou zo hoog mogelijk dienen te zijn zonder dat het daarom 100 % hoeft te zijn. In een bevolkingskankerregister wordt de diagnose van een aantal gevallen gesteld door middel van een biochemisch onderzoek, radiografische technieken of een klinisch onderzoek; dit is in functie van de leeftijd en de algemene toestand van de patient, evenals van de ligging van het gezwel. Voor de Europese kankerregisters opgenomen in "Cancer Incidence in Five Continents" volume V, hebben 70 tot 97 % der gevallen een anatomo-pathologische bevestiging. In ons land ligt dit cijfer rond de 80 %.

4. Het percentage van de gevallen dat enkel geregistreerd wordt door de overlijdensakte geeft een idee over de onvolledigheid van de registratie. Aangezien de overlijdensakte anoniem is in ons land, voor wat betreft het medisch gedeelte, kan deze informatiebron niet gebruikt worden voor de kankerregistratie.

5. De leeftijd is een gegeven dat steeds gekend is door de landsbonden van de mutualiteiten.

4. Waarde van sterfte- en ziektecijfers m.b.t. kanker

De officiële sterftestatistiek zijn gebaseerd op de onderliggende doodsoorzaak die ingevuld wordt door de geneesheer op de overlijdensakte. Op zichzelf kan dit al problemen geven m.b.t. de juistheid van de doodsoorzaak. Anderzijds kan de betrouwbaarheid van de informatie in vraag gesteld worden bij overlijden van een bejaarde patiënt, bij plotse dood, bij patiënten die niet gekend zijn door de arts.

De volledigheid van het ingevulde document laat soms te wensen over voor wat betreft de klinische informatie en de persoonsgebonden karakteristieken van de patiënt.

Indien de ziekte een hoge letaliteit heeft dan kan men de mortaliteitsstatistiek gebruiken als gezondheidsindicator in plaats van incidentiegegevens. Voor long-, maag-, pancreaskanker zullen de sterftecijfers een goede schatting geven van het voorkomen van deze ziekten. Indien de letaliteit laag is, zijn de sterftestatistiek niet te gebruiken aangezien zij de grootteorde van voorkomen zullen onderschatten (vb. cervix en de non-melanoma huid tumoren).

In hun analyse "The causes of cancer" hebben Doll en Peto de verschillende potentiële vertekeningen besproken van de mortaliteits- en incidentiegegevens (10).

De specifieke biases van de sterfterapportering worden hierna in meer detail besproken. Patiënten met een maligne tumor kunnen hiervan overlijden zonder dat de diagnose gesteld wordt, de opgetekende doodsoorzaak zal dan verschillend zijn van de eigenlijke onderliggende oorzaak. Het omgekeerde is ook mogelijk: patiënten vrij van kanker kunnen verkeerdelijk gecertificeerd worden. Dit probleem stelt zich vooral bij oudere patiënten en bij personen die buiten het ziekenhuis overlijden. Een andere mogelijke bias is dat bij sommige kankerpatiënten met veralgemeende ziekte het niet mogelijk is de primaire lokalisatie te achterhalen met als gevolg dat men deze gevallen zal terugvinden onder de rubriek 'maligne neoplasmata zonder specificatie van

lokalisatie' (in 1987 bedroeg dit bijna 8 % van de kankersterfte) zodat de primaire lokalisatie onderschat wordt. Hetzelfde probleem stelt zich bij tumoren die de omliggende organen ingenomen hebben of gemetastaseerd zijn naar andere organen en waarvan men de oorspronkelijke lokalisatie niet met zekerheid kan achterhalen: long en pleurale mesotheliomen, ovarium en colon. Zelfs indien er ooit een correcte diagnose gesteld is geworden bereikt deze informatie niet steeds de overlijdensakte: colon en rectum, cervix en corpus uteri, uterus zonder verdere specificatie. Een bijkomend probleem, dat zich vooral stelt wanneer men trends in de tijd wil nagaan zijn de wijzigingen in de genezingskansen, alhoewel deze vraag zich veeleer stelt voor specifieke tumoren (testis, Ziekte van Hodgkin).

Voor wat betreft de incidentiegegevens stellen zich dezelfde vragen: geen diagnosestelling, primaire lokalisatie kan niet achterhaald worden (bij veralgemening) of wordt niet precies gecertificeerd (longmetastasen in plaats van de primaire localisatie), niet signaleren van gevallen aan het kankerregister. In verband met de morbiditeit komen nog andere biases voor: de referentie- of doelpopulatie dient welomschreven te zijn. Het veelvoudig registreren van éézelfde geval is een reëel probleem in het beheer van de databank zeker wanneer er multipiele informatiebronnen zijn en de eerste vereiste is dan ook dat de informatie identificeerbaar is. Trends in de kankerincidentie worden enerzijds beïnvloed door de verbeterde diagnosestandaards en anderzijds door een hogere participatie van het medisch corps aan de registratie. De definitie van maligne gezwellen kan ook wijzigen in de loop van de tijd : in situ tumoren, blaaspapilomen, meningiomen, gemengde speekselkliergezwellen. Het zoeken naar gezwellen kan de incidentie doen stijgen zonder dat deze tumor zich ooit klinisch zal manifesteren (prostaatscreening).

5. Typen kankerregisters

Men kan eigenlijk twee typen kankerregisters onderscheiden: het hospitaal-kankerregister en het populatiekankerregister (11). Voor een hospitaal-kankerregister kent men de referentiepopulatie niet, zeker in ons gezondheidszorgensysteem. Het drainagegebied waaruit patiënten naar een welbepaalde instelling komen kan niet afgebakend worden en is functie van tal van factoren : type kanker, competentie van de medische staff, de public-relations van de oncologische dienst t.a.v. de huisarts of de behandelende geneesheer, de transportmogelijkheden , filosofische en politieke overwegingen. Het voordeel van een hospitaalregistratie is dat de gegevens op een meer gestandaardiseerde en uniforme wijze geregistreerd worden, wat vergelijkbaarheid van de resultaten zeker vergemakkelijkt en betrouwbaar maakt. De doelstellingen van een hospitaalregistratie liggen vooral op het terrein van therapeutische evaluatie van clinical trials. De beschrijving of analyses van deze databanken komen geenszins in aanmerking voor de algemene kankerpopulatie.

Een populatiekankerregister daarentegen zal alle gevallen registreren binnen een welomschreven geografisch gebied registreren: ze kunnen regionaal werken (provincie, deelstaat, departement) of nationaal (Scandinavische landen, België). Er bestaan ook orgaanspecifieke- of leeftijdspecifieke bevolkingskankerregisters (digestieve tumoren en kinderkankerregisters). Een evaluatie binnen de Europese Gemeenschap toonde aan dat er 89 populatiekankerregisters operationeel zijn en dat 32 % van de bevolking van de Gemeenschap hierdoor gedekt wordt. Hierdoor heeft men geschat dat er jaarlijks ongeveer 1.000.000 nieuwe kankergevallen gediagnosticeerd worden in de E.E.G.(12-13).

6. Algemene bijdragen van een kankerregister

1. Dienstbetoon t.a.v. patiënt

Een kankerregister kan de clinicus bijstaan door regelmatig te berichten over zijn patiënten: follow-up op incidentie-datum, lijsten van gediagnosticeerde of behandelde patiënten, informatie verstrekken over

vorige behandelingen, signaleren van een overlijden (14).

2. Overleving en therapeutische evaluatie

In gespecialiseerde centra wordt meegewerkt aan 'clinical trials' zoals opgezet door de E.O.R.T.C.: specifieke therapeutische schema's worden toegepast. Er zijn hier nochtans nadelen aan verbonden : de deelnemende kankerpatiënten zijn niet steeds representatief voor alle kankerpatiënten (selectiebias) en de resultaten zijn ook niet altijd vergelijkbaar. Een populatiekankerregister heeft gegevens over alle kankerpatiënten (ook deze die niet behandeld worden), het kan informatie verstrekken over het ontwikkelen van 'tweede primaire' kankers t.g.v. chemo- therapie en radiotherapie. Wel is de informatie over stadiëring niet steeds aanwezig of niet gestandaardiseerd en is de informatie over de behandeling doorgaans weinig gedetailleerd.

3. Plannificatie van de gezondheidszorgstructuren

Het plannifiëren van oncologische centra, steriele eenheden, hospitaalbedden, radiotherapeutische apparatuur, personeel kan gebeuren op basis van de gegevens van een kankerregister. Voorspellingen of scenario's kunnen uitgewerkt worden voor de vorming van specialisten of oncologische of radiotherapeutische centra. Tevens kunnen verwijspatronen geanalyseerd worden zodat nieuwe centra of diensten kunnen voorzien worden.

4. Evaluatie van secundaire preventie

Alhoewel aangenomen wordt dat een daling van de sterfte het enig waardevol criterium is om de effectiviteit van een screeningscampagne te evalueren, kan een kankerregister bijdragen tot de evaluatie: registratie van gescreende gevallen, registratie van alle

overlijdens, opsporen en evalueren van de vals-positieven, nagaan van de zogenaamde 'intervalkankers'.

5. Bijdrage tot de descriptieve epidemiologie

De spreiding van de ziekte over de geslachten, leeftijd, ras, beroep, woonplaats, ruraal/urbaan e.a., gebeurt steeds in functie van een welomschreven referentiepopulatie. Verdelingen naar histologisch type zijn ook mogelijk ofschoon hier standaardisatie in nomenclatuur en interpretatie gegarandeerd moeten zijn. Voorspellingen naar de toekomst geven ook waardevolle informatie (stijging van het aantal longkankers vooral bij de vrouw, daling van de maagkanker-incidentie).

6. Bijdrage tot de analytische epidemiologie

Een eerste stap in analytische epidemiologie is het genereren van werkhypothesen door middel van transversaal epidemiologisch onderzoek, waarbij correlaties opgezocht worden tussen het voorkomen van een ziekte en blootstelling aan risicofactoren.

Een gevallen-controle studie kan op basis van een kankerregister opgezet worden aangezien de geregistreeerde gevallen niet geselecteerd zijn en dus als representatief kunnen beschouwd worden voor alle patiënten in deze bevolking. Het nadeel daarentegen is het tijdsverloop tussen het stellen van de diagnose en de eigenlijke registratie en het opzoeken van de patiënten waardoor men gevallen zal verliezen door overlijden.

Voor cohortstudies kan men het overlijden als eindpunt nemen met als nadeel dat er een selectie zal zijn naar fataal aflopende kankers en dat weerom kankerpatiënten kunnen overlijden van andere oorzaken. De informatie die men vindt op de overlijdensakte is ook niet zeer

specifiek. Indien een kankerregister als informatiebron gebruikt wordt spelen deze biases minder mee maar moet er 'linkage' met andere databanken (beroepsblootstelling of gevlagde populatieregisters) mogelijk zijn.

7. Kankerregistratie en confidentialiteit

Het doorgeven van identificeerbare medische informatie roept veelvuldige vragen op: bescherming van de individuele privacy, het gedeeld medisch geheim, het geïnformatiseerd stockeren van deze informatie. Over het algemeen wordt het belang van een kankerregister erkend maar bestaan er wettelijke beperkingen i.v.m. het vergaren van informatie over het individu. Nochtans kan men onmogelijk én absolute geheimhouding én een rationele, effectieve kankercontrole garanderen. Indien een kankerregister optimaal en efficiënt gegevens wil verzamelen is er één of andere vorm van identificatie nodig: nominatief of d.m.v. een identificatienummer (rijksnummer). Dit maakt het mogelijk dat informatie van verschillende databanken verbonden kan worden (record-linkage), dus ook de overlidensakte. Dubbele meldingen kunnen opgespoord worden, registratie uitsluitend op basis van de overlidensakten kan nagegaan worden, overlevingsduur kan bepaald worden, cohortleden (bedrijfscohorten o.a.) kunnen gevolgd worden.

Hoger is in de paragraaf over de rol van het kankerregister besproken dat het register indirect betrokken is in de globale zorg van de kankerpatiënt. Absolute geheimhouding maakt dat de individuele patiënt niet kan bijdragen tot onderzoek, dat de individuele patiënt niet van de ervaring van andere kankerpatiënten kan genieten, dat risicofactoren (beroepsrisico's) niet aangetoond kunnen worden, dat de efficiëntie van preventiecampagnes niet geëvalueerd kan worden.

Men zou zelfs kunnen stellen dat het stockeren van identificeerbare informatie in een computer meer garanties zou bieden indien er voldoende veiligheidsmaatregelen getroffen worden, wat men niet steeds kan beweren over het klassiek medisch dossier in de medische archieven van de verzorgingsinstellingen. Het gebruik

van het rijksnummer, het gescheiden bewaren van de identificatie en de medische gegevens, het encrypteren van de identificatie behoren tot de denkbare mogelijkheden.

Conclusie

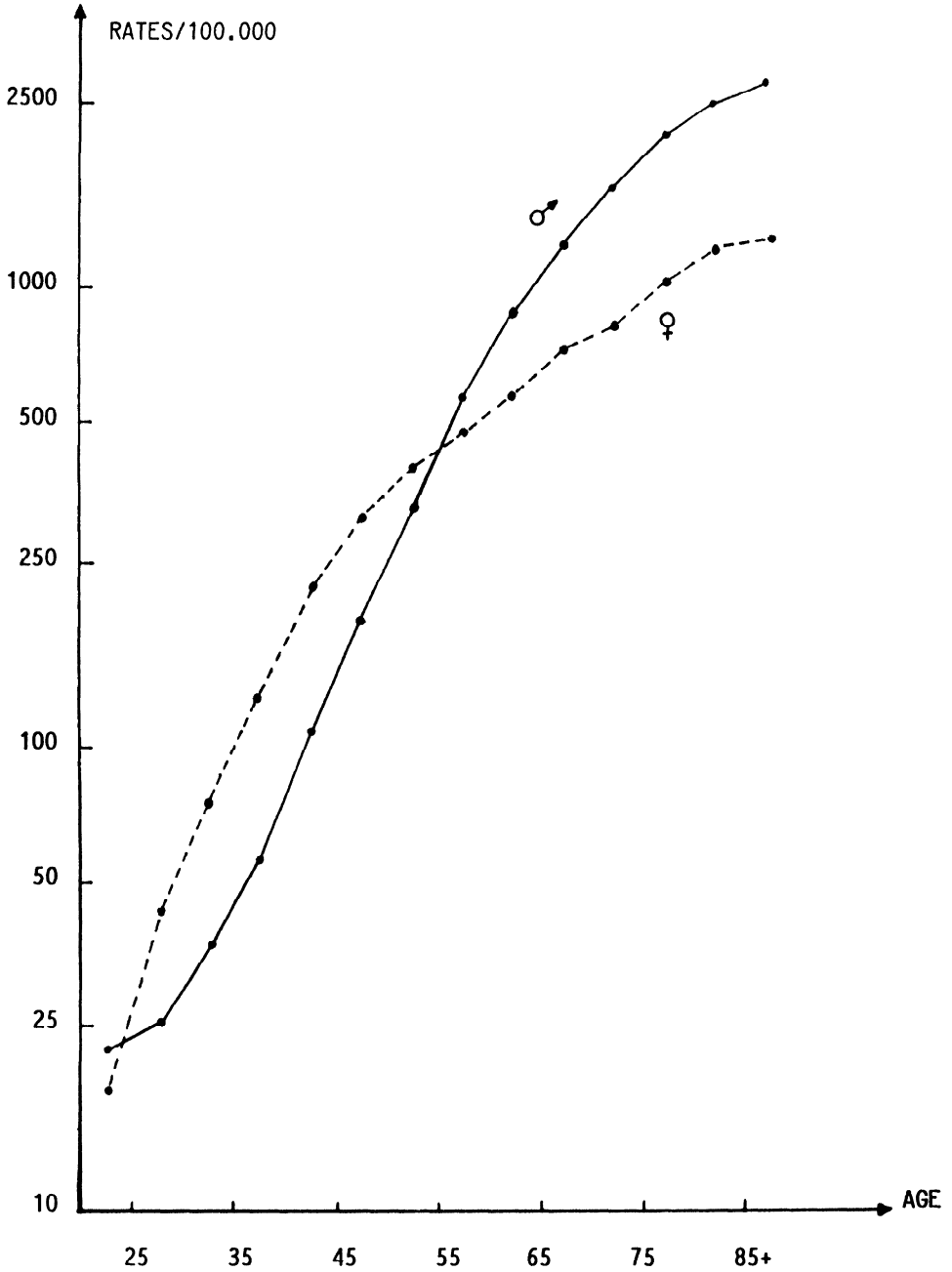
Kankerregistratie is een essentieel aspect van de globale kankerzorg: zowel de patiënt als de algemene populatie ondervinden er baat bij. Opdat een kankerregistratie hier volwaardig zou toe bijdragen moeten verschillende informatiebronnen geconsulteerd kunnen worden, moeten de artsen overtuigd zijn dat zij de belangrijkste schakel vormen in het welslagen van het register en moet men de mogelijkheid hebben om identificeerbare gegevens te linken. Opleiding en motivatie van de artsen, voldoende financiële middelen, uitbouwen van de geïnformateerde databank en het oplossen van de problemen omtrent de confidentialiteit kunnen voor ons land nieuwe mogelijkheden openen.

Bibliografie

1. HAELTERMAN M. Bottle-necks in Belgian cancer registration in Eylenbosch W.(ed.) : Primary Prevention of Cancer, Monograph series of E.O.R.T.C., 19 , Raven Press, New York, 1988, 297.
2. BELGISCH WERK TEGEN KANKER EN MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Kanker in België, 1983 , Brussel 1985.
3. BELGISCH WERK TEGEN KANKER EN MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Kanker in België, 1984 , Brussel 1986.
4. BELGISCH WERK TEGEN KANKER EN MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Kanker in België, 1985 , Brussel 1988.
5. BELGISCH WERK TEGEN KANKER EN MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Kanker in België, 1986 , Brussel 1989.
6. BELGISCH WERK TEGEN KANKER EN MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Kanker in België, 1987- 1989 (in druk).
7. MUIR C. Comparability and quality of data: reliability of registration in Muir C.(ed.): Cancer Incidence in Five Continents, Volume V , IARC Scientific Publication 88 , Lyon , 1987 , 457.

8. MUIR C.(ed.) Cancer Incidence in Five Continents, Volume V , IARC Scientific Publication 88 , Lyon , 1987.
9. MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID EN VAN HET LEEFMILIEU. Voorlopige Sterftecijfers 1986 , Brussel.
10. DOLL R. The Causes of Cancer , Oxford University Press , Oxford , 1981 ,1270.
11. MAC LENNAN R. Cancer Registration and its techniques , IARC Scientific Publication 21 , Lyon , 1978.
12. COLEMAN M. Cancer Registration in the European Community , Int. J. Cancer 1988, 42 , 339.
13. MOLLER JENSEN O. Cancer in the European Community and its Member States. Eur. J. Cancer 1990, 26 , 1167.
14. PARKIN D. The Role of the Cancer Registry in Cancer Control , IARC Scientific Publication 66 , Lyon , 1985.

FIG. 1: BELGIUM, 1988
AGE-SPECIFIC INCIDENCE RATES, ALL TUMORS



TABEL 1 :
 B E L G I U M 1 9 8 8 : I N C I D E N C E
 F R E Q U E N C Y D I S T R I B U T I O N : M A L E S

		N	%
1	LUNG	4675	28,6
2	COLON + RECTUM	2100	12,8
3	PROSTATE	1886	11,5
4	BLADDER	1167	7,1
5	CANCER, NOS	819	5,0
6	STOMACH	812	5,0
7	LEUKAEMIA	503	3,1
8	LARYNX	468	2,9
9	KIDNEY	460	2,8
10	PANCREAS	387	2,4
	TOTAL *	16344	

TOTAL * : Total - Non Melanoma Skin Cancer

Source: National Cancer Registry, 1988

TABEL 2 :

BELGIUM 1988 : INCIDENCE

FREQUENCY DISTRIBUTION : FEMALES

		N	%
1	BREAST	5109	33,2
2	COLON + RECTUM	2161	14,0
3	CERVIX UTERI	805	5,2
4	OVARY	791	5,1
5	LJUNG	634	4,1
6	CANCER, NOS	615	4,0
7	CORPUS UTERI	612	4,0
8	STOMACH	570	3,7
9	LEUKAEMIA	423	2,7
10	BLADDER	343	2,2
	TOTAL *	15389	

TOTAL * : Total - Non Melanoma Skin Cancer

Source: National Cancer Registry, 1988

TABEL 3 :
 B E L G I U M 1 9 8 8 : I N C I D E N C E
 S E X - R A T I O : R A N K I N G

LARYNX	10,8
LUNG	7,7
BLADDER	3,5
NASAL SINUSES	3,5
BUCCAL CAVITY AND PHARYNX	2,8
OESOPHAGUS	2,7
STOMACH	1,5
LEUKAEMIA	1,3
LYMPHOMA	1,2
MULTIPLE MYELOMA	1,1
COLON - RECTUM	1,0
GALLBLADDER	0,7
MELANOMA	0,5
THYROID	0,3

Source: National Cancer Registry, 1988

TABEL 4 :

P O P U L A T I O N - B A S E D C A N C E R R E G I S T R I E S
COMPARISON OF AGE-ADJUSTED INCIDENCE RATES (World population) FOR
SELECTED SITES: RATES PER 100.000

GEOGRAPHIC AREA	PERIOD	POPULATION (* 1.000.000)	MALES	FEMALES
DENMARK	1978-82	5,0	260,7	240,7
EINDHOVEN	1978-82	0,8	290,6	204,0
BAS-RHIN	1978-81	0,9	330,2	202,4
GENEVA	1979-82	0,3	319,9	222,3
ENGLAND-WALES	1979-82	50,0	238,5	191,7
BELGIUM	1988	10,0	231	184

Source: Cancer Incidence in Five Continents, Volume V, 1987

Summary

The National Cancer Registry collects data on incident cancer cases in the belgian population. In 1988 32,697 new cases were registered. Some data (frequency distributions and age-specific data) are presented in detail. The criteria to evaluate a cancer registry and the value of cancer mortality and cancer morbidity statistics are discussed. The contribution of a cancer registry to cancer control is elaborated. The confidentiality issues are raised and solutions to overcome these problems are proposed.

Résumé

Le Registre National du Cancer collecte des informations concernant les cas de cancer nouvellement diagnostiqués dans la population belge. En 1988 32.697 nouveaux cas ont été enregistrés. Quelques analyses (distribution de fréquences, taux spécifiques en fonction de l'âge) sont présentées. Des critères permettant d'évaluer le fonctionnement d'un registre du cancer et la valeur des statistiques de mortalité et de morbidité cancéreuses sont détaillées. La contribution d'un registre du cancer à la lutte anticancéreuse est décrite. Les problèmes concernant le secret médical sont discutés et des solutions pour les résoudre sont suggérées.

RADON EN LONGKANKER : REALITEIT OF VERZINSEL!

Poffijn A.
Laboratorium voor Kernfysica
Universiteit Gent
Proeftuinstraat 86
9000 Gent

Tekst van de voordracht op 21 juni 1991

Samenvatting

Voor de bevolking is radon veruit de belangrijkste bron van blootstelling aan ioniserende straling.

Tot nu toe zijn de risico-schattingen gebaseerd op extrapolaties van studies bij beroepshalve blootgestelde groepen. De resultaten van deze studies alsook de gehanteerde projectiemodellen naar de algemene bevolking toe worden besproken.

Gezien de fundamentele onderliggende verschillen tussen beide populaties worden momenteel een aantal grootschalige epidemiologische studies - rechtstreeks onder de bevolking - uitgevoerd. De organisatie en het protocol van het epidemiologisch onderzoek aangaande radon in de Ardennen-Eifel regio, waarbij meerdere centra en landen betrokken zijn, worden in detail behandeld.

Inleiding

Radon is een inert radioactief gas, dat ontstaat als vervalprodukt van Ra-226. Radium (zowel als uranium) komen overal in de bodem voor, hoewel de concentraties sterk kunnen variëren van plaats tot plaats. Radon vervalt verder met een halfwaardetijd van 3.8 dagen tot een reeks vaste kortlevende radio-isotopen, die gewoonlijk globaal omschreven worden als radondochters.

Twee hiervan, Po-218 en Po-214 zijn alfa-emittors, die bij inademing schade kunnen berokkenen aan het ademhalingsstelsel en finaal zelfs een oorzaak kunnen zijn van longkanker.

De duidelijke aanwijzingen van het verhoogd voorkomen van longkanker bij mijnwerkers blootgesteld aan radon, doen het vermoeden rijzen dat radon ook een niet te verwaarlozen oorzaak van longkanker kan zijn voor de bevolking.

Mijnwerkersstudies

Reeds in de 16e eeuw vermeldde Agricola de ongewoon hoge mortaliteit ten gevolge van aandoeningen aan het ademhalingsstelsel bij mijnwerkers in de zilvermijnen van het Erz-gebergte.

De ziekte, beschreven als Bergkrankheit, slaat vermoedelijk op longkanker, silicose en tuberculose, hetgeen veel voorkomende aandoeningen zijn bij (ondergrondse) mijnwerkers.

In 1879 beschreven Harting en Hesse (1), aan de hand van autopsiegegevens, het beroepsrisico van longkanker voor de mijnwerkers in Schneeberg (hoewel zij de ziekte nog niet identificeerden als zijnde primaire longkanker). Latere pathologische studies toonden aan dat het hier om primaire longcarcinomen ging.

In de jaren '30 werd ook het verhoogd voorkomen van longkanker aangetoond bij de mijnwerkers (Samet⁽³⁾) in Joachimsthal, waar tevens hoge radonconcentraties werden waargenomen. Radon werd hier beschouwd als een mogelijke oorzaak, maar het is pas sinds de biologische basis van het cancerogeen effect van radon beter gefundeerd is, dat het oorzakelijk verband tussen radon en longkanker algemeen aanvaard wordt. De vaststelling van Bale, dat het eerder de radonochters zijn dan radon zelf, die schade berokkenen, was hierbij van fundamenteel belang.

Momenteel zijn de resultaten bekend van 20-tal epidemiologische studies bij mijnwerkers. Verhoogd risico op longkanker werd vastgesteld in de uraniummijnen in Canada, Frankrijk, de Verenigde Staten en Tsjechoslowakije, alsook bij andere mijnactiviteiten waar de arbeiders blootgesteld zijn aan radon, zoals in de Chinese tinmijnen en de ijzermijnen in Zweden (4).

Veel van deze studies verstrekken informatie over de blootstellingsniveau's van radon en over het verband tussen radon en risico op longkanker. Ondanks de grote verscheidenheid in aanpak en methodes van deze verschillende studies, bestaat er een merkwaardige overeenkomst in risico-schatting (zie tabel 1).

Projectiemodellen

Het risico van radon voor de bevolking werd tot nu toe voornamelijk geschat op basis van de bevindingen bij mijnwerkers (5).

Deze extrapolaties houden een groot aantal onzekerheden in, o.a. ten gevolge van de afwijkende fysische omstandigheden in de mijnen, t.o.v. een woning, door verschillen in duur en manier van blootstelling, en door de mogelijke biologische verschillen tussen de mijnwerkerspopulatie en de algemene bevolking.

Voor wat de fysische omstandigheden betreft, is de deeltjesgrootte-verdeling in een mijn verschillend van in een woning, waar (over het algemeen) de vrije fraktie aan radonochters groter is. In de mijnlucht zijn dikwijls ook andere cancerogene stoffen aanwezig, en de zware arbeid ondergronds leidt veelal tot hogere ademhalingsritmen dan de lichtere activiteiten binnenshuis, zodat bij eenzelfde deeltjesconcentratie de longdosis groter is voor mijnwerkers dan voor de algemene bevolking.

De meeste epidemiologische studies hebben betrekking op mijnwerkers die slechts voor een relatief korte periode waren blootgesteld, daar waar blootstelling binnenshuis omzeggens continu plaatsgrijpt. De mijnwerkerspopulatie is exclusief mannelijk, met een overrepresentatie aan rokers, zeker in vergelijking met de proportie in de algemene bevolking. Zodoende moet men bij het extrapoleren ook een onderstelling maken over de (mogelijke) interactie tussen radon en roken.

Inflammatie van de luchtwegen van de mijnwerkers door irriterende stofdeeltjes en gasuitwasemingen kan ook de reactie op de radonvervalprodukten beïnvloeden.

Aan de hand van longmodellen wordt de dosis berekend voor mijncondities en vergeleken met de binnenhuissituatie. Over het algemeen blijkt dat het verband tussen

blootstelling en dosis, en bijgevolg ook het carcinogeen effect, in beide situaties vrij vergelijkbaar is.

Voor sommige beïnvloedende factoren bestaan er omzeggens geen gegevens (o.a. over het al of niet groter risico voor kinderen) en blijft dus de extrapolatie naar de bevolking aan de hand van modellen toegepast op de mijnwerkersgegevens (tabel 2) een controversieel item en blijkt rechtstreeks epidemiologisch onderzoek bij de bevolking de enige valabele methode om het potentieel risico van radon binnenshuis te bepalen.

Studies onder de bevolking

Uit de resultaten van de correlatie studies, uitgevoerd onder de bevolking, in gebieden met lage blootstelling (Letourneau⁽⁶⁾, Hofmann⁽⁷⁾) bleek geen verband te bestaan tussen radon en het voorkomen van longkanker.

Daarentegen duiden de resultaten van de gevallen - controle studies, zoals uitgevoerd in de Scandinavische landen - waar de concentraties veel hoger kunnen zijn, wel op een verband tussen radon en longkanker (Axelson⁽⁸⁾, Svenson⁽⁹⁾, Pershagen⁽¹⁰⁾).

Veel van deze studies hadden betrekking op een zeer klein aantal personen, de bepaling van de radonblootstelling werd dikwijls slechts geschat (en niet gemeten) en de invloed van co-factoren werd onvoldoende gecontroleerd. Daarom worden er op basis van de ervaring opgedaan in deze pilootstudies betere gestructureerde onderzoeken uitgevoerd op voldoende grote schaal om statistisch significante resultaten (o.a. de nationale case-control studie in Zweden) te bekomen.

In West-Europa werd in dit verband in 1990 de zogenaamde Ardennen-Eifel gevallen-controle studie aangevat, als samenwerking tussen onderzoeksteams in Duitsland (Wuppertal), Frankrijk (CEA), Luxemburg (Radioprotectie Dienst) en België (Universiteit Gent)⁽¹¹⁾.

De Ardennen-Eifel studie

Deze studie grijpt plaats in een gebied dat min of meer samenvalt met de geologische Ardennen. Deze streek werd uitgekozen daar (althans voor wat België en Luxemburg betreft), de gemiddelde radonconcentraties er veelal hoger zijn dan in de andere deelgebieden en vooral omdat de spreiding in radonniveau's er veel groter is.

De gevallen en controles worden gerecruteerd in de voornaamste hospitalen uit de regio en enkel personen die reeds minstens 25 jaar in het studiegebied woonachtig zijn, worden in de studie opgenomen.

Tijdens hun opname in het hospitaal worden ze ondervraagd door speciaal hiervoor getrainde medewerkers omtrent andere belangrijke co-factoren zoals actief en passief roken, eventuele beroepsblootstelling, voedingsgewoontes en socio-economische factoren.

In alle woningen waar ze tijdens het beschouwde tijdsinterval tenminste 1 jaar gewoond hebben, worden radondetectoren geïnstalleerd in de leefkamer en de slaapkamer voor een periode van zes maand.

Om praktische redenen wordt het aantal woningen per patient beperkt tot vijf. Alle medische dossiers worden geanalyseerd door de arts betrokken bij de studie om de histologie en localisatie van de longtumoren precies te bepalen en om alle secundaire longkankergezwellen uit te sluiten.

Daar er in deze Europees-gecoördineerde studie verschillende instituten met verschillende types detectoren de radonconcentraties opmeten, wordt er jaarlijks een kwaliteitscontrole-oefening georganiseerd om de betrouwbaarheid der resultaten van de verschillende deelnemers te garanderen.

Besluit

De huidige stand van het onderzoek laat (nog) niet toe om het risico voor elke niveau aan radonblootstelling de hele waaier van het daaraan gekoppeld risico nauwkeurig te bepalen.

Nochtans zijn er reeds voldoende indicaties, komend uit de mijnwerkersstudies, de proeven verricht op dieren en de voorlopige resultaten van de aan de gang zijnde onderzoekingen, die wijzen op het carcinogeen effect van radon, zeker voor exposies vanaf de orde van enkele honderden Bq/m³.

Zodoende kan men nu reeds met grote zekerheid stellen dat het radonrisico geen verzinsel is. Daar de hedendaagse technologieën om het infiltreren van radon te voorkomen of in voldoende mate te reduceren, genoegzaam ontwikkeld zijn, bestaat er voor de overheid geen enkel valabel argument om ook op dit gebied niet regulerend op te treden.

Referenties

1. Harting F.H. en Hesse W. : Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in der Schneeberger Gruben; Vjschr. Gerichtl. Med. Offentl. Gesundheitswesen 31, 1879
2. Bale W.F. : Hazards Associated with Radon and Thoron; Health Physics 38, 1980
3. Samet J.M. : Radon and Lung Cancer; J. Nat. Cancer Inst. 81, 745-757, 1989
4. National Research Council (NCR) : Health Risks of Radon and Internally Deposited Alpha-emitters; BEIR IV, 1988
5. National Research Council (N.R.C.) : Comparative Dosimetry of Radon in Mines and Homes; Commission on Life Sciences, 1991
6. Letourneau E.G. et al : Design and Interpretation of Large Surveys for Indoor Exposure to Radon Daughters; Rad. Prot. Dosim. 7, 303-308, 1984
7. Hofmann W. et al : Lung Cancer Risk at Low Doses of Alpha Particles; Health Physics 51, 457-468, 1986
8. Axelson O. et al : Indoor Radon Exposure and Active and Passive Smoking in Relation to the Occurrence of Lung Cancer; Scan. J. Envir. Health 14, 286-292, 1988
9. Svensson C. et al : Indoor Exposure to Radon from the Ground and Bronchial Cancer in Women; Int. Arch. Occup. Envir. Health 59, 123-131, 1987
10. Pershagen G. : Residential Radon Exposure and Lung Cancer in Women; Int. Symp. on Radon and Radon Reduction Technology, Philadelphia, 1991
11. Poffijn A. et al : Protocol and Procedures of the Ardennes-Eifel Case-Control Study; Int. Workshop on Radon Epidemiology, Washington, 1991.

Tabel 1

MIJNWERKERSGEGEVENS

	% excess RR/WLM	age at exposure	time since exposure	exposure rate	smoking history	radon + smoking
Colorado	1.2	x	x	x	x	Multipli.
Czecho	1.5	x		x	x	Additive
New Mexico	1.1				x	Multipli.
Ontario	1.3		x		(*)	
Sweden	3.6				x	Additive

(*) Enkel beperkte gegevens over rookgewoonten voorhanden.
Omzeggens allemaal rokers

Tabel 2

RISICO PROJECTIE MODELLEN**Gebaseerd op epidemiologische gegevens mijnwerkers****MET****Verskillende onderstellingen : bv. leeftijd bij blootstelling
interactie radon-roken**

	NCRP	ICRP	BEIR IV
MODEL	Absolute	Relative	Relative
Time dependent	yes	no	yes
Lag interval (y)	5	10	5
Age at exposure	no effect	< 20 y = 3x > 20 y	no effect
Age at risk	start at 40	constant	lower for > 55
Source	average principal miner studies	Colorado + Ontario + Czechoslovakia	Colorado, Ontario + Saskatchewan + Sweden
Risk coefficient per WLM	10^{-5} / y	1.9% for age < 20 0.64% for age > 20	2.5 % modified for time since exposure

Summary

Indoor radon is the most important source of ionising radiation to the general public.

Most risk estimates are based upon the results obtained among underground miners. The results of the principal miner studies as well as the projection models used, are discussed. Due to the important differences between the mine and the indoor environment on one hand and between the characteristics of the miner and the general population on the other hand, large epidemiological studies among the general population have been set up to study the risk of indoor radon exposure in a direct way.

The organisation and the protocol fo the multi-center study in the Ardennes-Eifel region are presented.

Résumé

La population reçoit une dose d'irradiation plus grande du radon que de toute autre source.

Le risque relié à l'exposition au radon à l'intérieur des habitats est en général déduit des observations faites chez les mineurs. Les résultats des plus amples de ces études sont présentés ainsi que les modèles appliqués pour arriver au risque radon pour la population générale.

Tenant compte des grandes différences qui existent entre l'environnement dans une mine et d'un habitat d'une part et entre les deux populations considérées d'autre part, plusieurs études épidémiologiques à grande échelle ont été mises en marche directement parmi la population en général.

L'approche ainsi que le protocole de l'étude mise au point dans la région des Ardennes et de l'Eifel - étude épidémiologique à laquelle participent plusieurs centres dans plusieurs pays - sont présentés.