

**Limburgs Kankerregister
LIKAR
Stadsomvaart 9
3500 Hasselt**

Wat leren wij uit het samenleggen van de resultaten van Nawrot et al en de gegevens verzameld door LIKAR? Samenvatting en besluiten.

Uit het onderzoek van Nawrot et al blijkt duidelijk dat er een verband bestaat tussen de hoeveelheid cadmium in urine en het kankerrisico, tenminste voor wat betreft longkanker. Dit was al bekend voor beroepsblootstelling en wordt nu voor het eerst ook bevestigd voor een milieublootstelling. De mogelijkheid bestaat dat het niet alleen cadmium is dat de veroorzakende factor is, maar dat cadmium (mede) een indicator is voor andere carcinogenen. Er is echter alle reden om aan te nemen dat cadmium hier tenminste een belangrijke rol speelt. Overigens heeft dit geen enkel praktisch belang omdat de blootstelling dan toch gemeenschappelijk zou zijn.

Alhoewel er in het geografisch deel van de studie van Nawrot et al sprake kan zijn van een toevalsbevinding, is er toch een duidelijke aanwijzing dat de kans op longkanker groter is in de onderzoekspopulatie met een hoge blootstelling, vergeleken met de controlepopulatie. Daarbij moet wel gesteld worden dat de verhoogde kans niet gevonden is bij de huidige inwoners van de drie betrokken gemeenten als dusdanig, maar bij de inwoners die bij de start van het onderzoek in de onderzochte wijken woonden. Op basis van de LIKAR gegevens is de kans op longkanker bij de bevolking van de drie gemeenten als dusdanig niet verhoogd. Ook AKR vond voor de gemeente Balen zeker geen hoger dan verwacht aantal longkankers over 2001 en 2002. Noch uit het onderzoek van Nawrot et al, noch uit de LIKAR en AKR analyses kan uitgemaakt worden of er nog sprake is van een verhoogd kankerrisico bij de huidige inwoners van de betrokken wijken. Wij willen inwoners van de betrokken wijken stellig aanraden de door de deskundigen voorgestelde preventiemaatregelen getrouw ter harte te nemen.

Het zou goed zijn als de regelgeving dusdanig aangepast werd dat geografische studies routinegewijs mogelijk worden op het niveau van de statistische eenheid of wijk. Er bestaat grote behoefte aan een vaste procedure voor de informatie van de bevolking met betrekking tot gezondheidsrisico's.

Hasselt, 30 januari 2006

Buntinx F (1,2), Molenberghs G (3), Lousberg D (1,2), Verlaek M (4), Bruckers L (3), Kellen E (1,2).

1. Limburgs Kankerregister, LIKAS.
2. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde – KU Leuven.
3. Centrum voor Statistiek, Universiteit Hasselt.
4. Medisch Milieukundigen bij de Limburgse LOGO's.

Wat leren wij uit het samenleggen van de resultaten van Nawrot et al en de gegevens verzameld door LIKAR? Achtergrondtekst.

De follow-up studie van Nawrot et al in Lancet Oncology 2006 (1).

Design:

Prospectieve studie waarbij tussen 1985 en 1989 521 mensen gerecruteerd werden in Lommel, Overpelt of Balen (LOB = gemeenten met een hoge concentratie van Cadmium in de grond) en 473 in Hechtel-Eksel (HE, beschouwd als een gemeente met een lage cadmiumconcentratie in de grond).

Recrutering betrof twintig plussers en gebeurde gestratificeerd voor leeftijd en geslacht, maar per gezin, op toevalsbasis, in wijken die (voor de LOB gemeenten) het meest vervuild waren en dicht aansloten bij de geïsoleerde bedrijven (2).

Bij de recrutering werd de cadmiumconcentratie bepaald in het bloed en in een 24 uren urinestaal, wat door de onderzoekers beschouwd wordt als de beste maat van cumulatieve cadmiumopname in het lichaam tot op de dag van afname. Voor 307 gezinnen werden daarenboven bodemstalen uit hun tuinen onderzocht. Deze mensen werden daarna gedurende gemiddeld 17 jaren opgevolgd waarbij kankerdiagnosen en –overlijdens zorgvuldig geregistreerd werden.

De primaire analyse vergelijkt de kans op longkanker

1. bij mensen uit LOB met de mensen uit HE,
2. in functie van de cadmium excretie in de urine op baseline
3. in functie van de bodemconcentratie van Cadmium op baseline.

Er werd gecontroleerd voor leeftijd, geslacht en roken op baseline. De tweede en derde analyse zijn erg vergelijkbaar. Wij concentreren ons daarom op de eerste en tweede analyse.

Resultaten

De kans op longkanker is sterk, zij het statistisch marginaal significant verhoogd bij de deelnemers uit de LOB gemeenten in vergelijking met HE (HR= 3.58 na uitsluiten van mensen met beroepsblootstelling; 95%BI=1.00-12.7) en de kans op longkanker en op alle kankers is verhoogd met toenemende cadmiumuitscheiding at baseline (HR=1.70 en 1.31 voor een verdubbeling van de excretie) en toenemende cadmiumvervuiling in de grond op baseline. De resultaten veranderen nauwelijks als mensen met beroepsblootstelling aan Cadmium al dan niet uitgesloten worden (HR=3.58 zonder versus 4.17 met beroepsblootstelling voor de woonplaatsen). Overigens zijn hier alleen de gegevens zonder beroepsblootstelling relevant.

Er is parallel ook gekeken naar de relatie met arseen in de urine; daarmee werd geen verband gevonden. Bij sensitiviteitsanalyse bleek ook geen confounding door arseen op de relatie tussen de cadmiumbloedspiegel en de kans op kanker.

Besluiten van de auteurs

Er bestaat een relatie tussen het risico op kanker en blootstelling aan cadmium, zoals blijkt uit de cadmiumconcentratie in een 24 uren urinestaal. Blz 6, links onder)

Wonen in het gebied met een hoge omgevingsblootstelling aan cadmium verhoogde de kans op longkanker met 3.58 “Residence in the area with high environmental exposure to cadmium was associated with a hazard ratio of 3.58” (blz 6, rechts boven)

De spatiale analyse van kankers in Limburg (3).

Design

De basisgegevens komen uit het Limburgs Kankerregister. De gegevens daarvoor zijn afkomstig van pathologen en cytologen uit Limburg en daarbuiten, voor zover zij meer dan incidenteel stalen van Limburgse mensen verwerken.

Voor leeftijd en geslacht gecontroleerde incidenties van kankers worden voor alle Limburgse gemeenten berekend op basis van de LIKAR incidentiecijfers van 1996-1998. Daarna worden de resultaten ‘gesmooth’ voor de invloed van buurgemeenten en voor vaste trends. De resultaten worden gerapporteerd als de ratio van de gestandaardiseerde incidenties (SIR) met de Limburgse bevolking als standaardpopulatie. Resultaten worden nog eens getoetst via een berekening van een spatial scan statistic van Kulldorff (SSS). Analyses op wijkniveau zijn om privacyredenen niet mogelijk. Smoothing is onvolledig voor grensgemeenten.

Resultaten

Voor longkanker was er geen enkele indicatie voor een cluster van longkanker bij mannen in Noord Limburg. Dat geldt niet alleen voor de uiteindelijke, gesmoothe, resultaten, maar ook voor de oorspronkelijke, enkel voor leeftijd en geslacht gecontroleerde resultaten. Er is ook geen verhoogde incidentie in Lommel of in Overpelt afzonderlijk (Balen ligt niet in de provincie Limburg). Voor vrouwen is er initieel een lichte verhoging van de incidentie in Overpelt (SIR=1.58), die echter statistisch niet significant is en bij smoothing meteen verdwijnt. Eigenlijk gaat het hier overigens slechts om een totaal van 4 gevallen. Zowel bij mannen als bij vrouwen gaf ook de SSS van Kulldorff geen aanwijzing voor een cluster in Noord Limburg.

Een tweede spatiale analyse over longkanker in Limburg

Design

Ondertussen is er eind 2003 een nieuwe spatiale analyse gebeurd die enkel betrekking had op longkanker bij mannen. Deze analyse gebeurde omdat er interesse was voor de verschillen tussen ondergroepen van longkanker. Dezelfde onderzoeksmethode werd gebruikt en deze analyse had betrekking op de data van 1996-2001.

Resultaten

De resultaten voor longkanker als geheel waren compleet gelijk aan de resultaten van de eerste analyse. Voor grootcel tumoren is de gemeentelijke incidentie voor heel Noord-Limburg zelfs lager dan in de rest van de provincie, ook na bijkomende controle voor urbanisatiegraad en sociaal-economische status. Voor kleincel tumoren is er voor de smoothing sprake van een drietal clusters in Limburg. Eén daarvan omvat Overpelt, Hechtel-Eksel, Lommel en Neerpelt. Het is zelfs zo dat Hechtel-Eksel de hoogste SIR heeft binnen dit cluster. Na smoothing verdwijnen alle verschillen. Ook de SSS vindt geen aanwijzing voor een

cluster. Een gelijkaardig fenomeen vinden wij voor squameuze tumoren. Gezien de afwezigheid van nieuwe bevindingen en gezien eigen onzekerheden over de definitie van subgroepen, werden deze resultaten niet gepubliceerd. Er is enkel een intern rapport beschikbaar.

De gegevens van AKR.

Het Antwerps Kankerregister (AKR) heeft de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfers van de gemeente Balen voor 2001 en 2002 vergeleken met het gemiddelde van de provincie Antwerpen. Zowel voor mannen als voor vrouwen liggen deze cijfers in Balen (respectievelijk 58.0 en 2.6 per 100.000 patient-jaren) lager dan in de hele provincie (respectievelijk 81.9 en 22.5). Daarbij dient opgemerkt te worden dat de provincie Antwerpen ook de stad Antwerpen omvat.

Bespreking

* Het onderzoek in de Noorderkempen is een eerlijke wetenschappelijke poging om een maatschappelijk relevante vraagstelling te beantwoorden en getuigt van een opvallende mate van gedrevenheid, doorzettingsvermogen en nauwkeurigheid.

* De totale incidenties voor kanker en voor longkanker in het Lancetartikel kloppen met wat kan verwacht worden op basis van de provinciale cijfers (LIKAR).

* Uit het onderzoek van Nawroth et al (1) blijkt duidelijk dat er een verband bestaat tussen de hoeveelheid cadmium in de urine en het kankerrisico, tenminste voor wat betreft longkanker. Dit was al bekend voor beroepsblootstelling en wordt nu voor het eerst ook bevestigd door het artikel van Nawrot et al. De mogelijkheid bestaat dat het niet of niet alleen cadmium is dat de veroorzakende factor is, maar dat cadmium (mede) een indicator is voor andere carcinogenen. Er is echter alle reden om aan te nemen dat cadmium hier een belangrijke rol speelt. Overigens heeft dit geen enkel praktisch belang omdat de blootstelling dan toch gemeenschappelijk zou zijn.

* Uit vroegere analyses van dezelfde groep is ook al een verhoogde kans gebleken op botbreuken en op een daling van de nierfunctie onder invloed van kanker.

* Er bestaat verwarring over de redenen waarom de groep van Staessens een verhoogde incidentie vindt in de LOB gemeenten versus HE, terwijl er uit de beide spatiale analyses van LIKAR geen enkele aanwijzing is voor een verhoogde incidentie in Lommel of Overpelt of een lagere incidentie in Hechtel-Eksel (3). Factoren die daarin meespelen zijn:

1. Een toevalstreffer in de Lancetstudie: de kans hierop is berekend als 5%, maar is hoger als wij rekening houden met het feit dat er niet één, maar een groot aantal vergelijkingen uitgevoerd werden (multi-comparisons). Eigenlijk gaat het hier in totaal om 15 gevallen van longkanker in de vier gemeenten samen. De kans op toevalstreffers wordt overigens in de resultaten zelf duidelijk gedemonstreerd door de vaststelling dat er geen enkel geval van longkanker was in de HE groep tijdens de laatste elf of twaalf jaar van de follow-up.

2. Toevalseffecten als hierboven beschreven zijn in een onderzoek nooit volledig te vermijden, maar kunnen belangrijke gevolgen hebben. Louter ter illustratie: LIKAR heeft een

gemiddelde incidentie van longkanker van 49/100.000 patiënt-jaren voor heel Limburg. Op basis van 473 gevolgde mensen in HE x 12 jaar follow-up, hebben wij 5676 pat jaren en verwachten dus ook zonder extra oorzaak ongeveer 3 gevallen. Tenzij er sprake zou zijn van een registratieprobleem (en wij hebben geen reden om dit te verwachten), kan dit verschil alleen het gevolg zijn van een toevalseffect. Indien er in HE over deze laatste jaren inderdaad bijvoorbeeld 3 gevallen zouden geregistreerd zijn, zou dat het totaal op 6 brengen met wellicht een HR in de buurt van 2.0 en geen zweem van statistische significantie. Om alle misverstanden te vermijden: het gaat hier niet om het aanwijzen van een analysefout, maar om een illustratie van mogelijke effecten van toeval.

3. Het verwaarlozen van correlaties tussen gegevens van verschillende personen binnen één gezin leidt typisch tot overschatting van effecten. De grootte daarvan kunnen wij uit de beschikbare gegevens niet afleiden.

4. Het gaat in de Lancetstudie om mensen die 20 jaar geleden in het onderzoek opgenomen zijn. In 1974 werd de fabriek in Lommel ontmanteld en schakelde de fabriek in Overpelt over op een ander productieproces. In 1992 stopte de fabriek in Overpelt met het produceren van cadmium. De urinaire cadmiumconcentraties hebben de onderzochte mensen opgedaan in de jaren voor 1985-1989, toen de fabriek in Overpelt nog cadmium produceerde en toen nog geen preventieve maatregelen werden meegedeeld aan de bevolking.

Daarenboven gaat het niet om een steekproef uit de toenmalige gemeentebevolking, maar om mensen uit een totaal van 10 wijken waarvan de lokalisatie voor de LOB gemeenten dicht bij de betrokken bedrijven lag. Deze mensen moesten daar reeds ten minste acht jaar wonen (2). Mensen die elders in de gemeenten woonden/wonen, die later in de betrokken gemeenten zijn komen wonen, die later geboren zijn of die later op een leeftijd gekomen zijn waarop zij een voldoende lange blootstellingduur hadden, konden daar per definitie geen deel van uitmaken. Eigenlijk hebben de onderzoeksresultaten dus niet betrekking op de mensen die momenteel in de betrokken gemeenten wonen, maar op een deelgroep van de mensen die er in 1985-1989 sinds minstens acht jaar woonden.

5. De Lancetstudie is indertijd niet opgezet om verschillen te bestuderen tussen regio's, maar om de relatie te bestuderen tussen ziekerisico's en blootstelling aan zware metalen, waarbij die blootstelling op verschillende manieren in kaart gebracht is. Voor het analyseren van verschillen tussen gemeenten (of andere geografische eenheden) in kans op het krijgen van kanker bestaan andere, meer geëigende technieken in de wereld van de spatiale analyse. Dergelijke technieken worden overigens onder meer door LIKAR gebruikt bij dit type van onderzoek.

6. Balen is geen Limburgse gemeente. Daarover heeft LIKAR dus ook geen gegevens. De hoger genoemde AKR gegevens maken het echter zeer waarschijnlijk dat de resultaten in dezelfde richting zouden liggen.

7. Rookgedrag is wellicht de belangrijkste potentiële confounder. Daar is in de analyse rekening mee gehouden. Rookgedrag van mensen verandert echter sterk in de tijd, zeker in een periode van 17 jaar. Daarom dient dit in een survival analyse behandeld te worden als een tijdsafhankelijke co-variabele wat hier niet gebeurd is. Dit kan de resultaten in alle richtingen in belangrijke mate beïnvloeden. Eigenlijk zou het daarom goed zijn dat deze analyse alsnog zou gebeuren.

* De voorgaande opmerkingen betekenen niet dat wij kunnen uitsluiten dat er ook op dit ogenblik een in oppervlakte beperkt gebied zou zijn met een verhoogd risico op kanker. De LIKAR analyses beperken zich immers tot gebieden met het postnummer als minimale grootte. Kleinere clusters, bijvoorbeeld ter grootte van een wijk kunnen hiermee niet opgespoord worden. Minimaal kan uit de geografische resultaten van Nawrot et al besloten

worden dat zij aanwijzingen verschaffen voor een dergelijke risicoverhoging, gebonden aan de woonwijk, in het verleden.

* Wij willen inwoners van de betrokken wijken daarom stellig aanraden de door de deskundigen voorgestelde preventiemaatregelen getrouw ter harte te nemen.

* Bij de bekendmaking van gegevens die onrust bij de bevolking kunnen veroorzaken, met name gegevens over risico's voor gezondheid of andere dingen des levens, is het essentieel dat de risicocommunicatie op een correcte en optimale wijze gebeurt. Onderzoekresultaten moeten correct doorgegeven worden, maar ook gekaderd binnen de beperkingen die eigen zijn aan ieder onderzoek en binnen de bestaande kennis. Het kan belangrijk zijn autoriteiten en beroepsgroepen op voorhand te informeren zodat zij klaar staan om vragen op te vangen. Een help-line (met eventueel tweedelijns ondersteuning) kan aangewezen zijn. Naar aanleiding van de bekendmaking van het blaaskankercluster in 20 werd binnen een samenwerking tussen LIKAR en de Provinciale Gezondheidsinspectie Limburg daarvoor een stappenplan uitgewerkt dat toen prima gefunctioneerd heeft.

* Het is aangewezen dat de auteurs van de Lancetstudie hun gegevens heranalyseren, rekening houdend met binnen-gezinnen correlatie en met het gebruik van rookgedrag als een tijdsafhankelijke co-variabele, zodat duidelijk wordt wat de richting en de grootte van de invloed hiervan is. Een nieuwe spatiale (en tijds-) analyse in een samenwerking met AKR, IKZ en IKL lijkt meer dan ooit nuttig. Een spatiale analyse met een kleinere eenheid van analyse (bijv. wijk) is zonder meer aangewezen, maar zal slechts mogelijk worden van zodra kankerregistratie-gegevens verzameld worden inclusief adresgegevens (eventueel afzonderlijk) die het toewijzen van gevallen aan statistische eenheden toelaten. Een 24 uren urine sampling bij de bevolking van de betrokken wijk (volledig, volledig random of zoveel mogelijk vergelijkbaar met de initiële sampling en dus per gezin) zou nuttig kunnen zijn om na te gaan of en in welke mate er evolutie is tegenover de periode van 1985-1987. Zelfs als dit een maat is voor complete lifetime blootstelling, zijn er ondertussen oudere mensen gestorven en nieuwe mensen bijgekomen door geboorte of migratie. Het is aangewezen dat de auteurs hun gegevens verder kunnen verzamelen en op geregelde tijdstippen rapporteren. De statistisch power van hun resultaten zal immers steeds groter worden;

Hasselt, 30 januari 2006

Buntinx F (1,2), Molenberghs G (3), Lousberg D (1,2), Verlaek M (4), Bruckers L (3), Kellen E (1,2).

1. Limburgs Kankerregister, LIKAS.
2. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde – KU Leuven.
3. Centrum voor Statistiek, Universiteit Hasselt.
4. Medisch Milieukundigen bij de Limburgse LOGO's.

Literatuur:

1. Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, et al. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncology* 2006; DOI:10.1016/S1470-2045(06)70545-9
2. Staessens JA, Roels HA, Lauwerys RR, Vyncke G, Ide G, Amery A. Nierfunctiestoornissen ten gevolge van historische milieuverontreiniging met cadmium. *Tijdschrift voor geneeskunde*, 1995; 51: 1105-1115.
3. Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R (eds). *Geographical & environmental epidemiology. Methods for Small-Area Studies*. Oxford University Press (on behalf of the WHO) 1992, Oxford, New York, Tokyo.
4. Buntinx F, Geys H, Lousbergh D, et al. Geographical differences in cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2058-2072.