

Kanker. Een kwestie van tijd?



INAUGURALE REDE door dr. L.A.L.M. Kiemeney



Kanker. Een kwestie van tijd?

Rede uitgesproken bij aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Kankerepidemiologie aan het UMC St Radboud van de Katholieke Universiteit
Nijmegen, op donderdag 29 april 2004.

door dr. L.A.L.M. Kiemeney

Foto omslag: Etappewinnaars Julien Vervaeke en Maurice Geldhof steken er een op in de Tour de France van 1927.

(Met toestemming overgenomen uit Philippe Brunel: Le Tour de France Intime. Calmann-Levy, 1995.)

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 90-9018092-3

© L.A.L.M. Kiemeney, Haps, 2004

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus,

Dames en heren,

‘Het lijkt wel of tegenwoordig iedereen kanker krijgt.’ Als ik tegen iemand zeg dat ik onderzoek doe naar oorzaken van kanker, dan krijg ik vaak deze reactie. Hoe komt dat? Hebben mensen een vertekend beeld, omdat zijzelf én de mensen in hun omgeving een leeftijd bereiken met een hoger risico op kanker? Of is kanker inderdaad een epidemie, zoals ook de titel van deze nieuwe leerstoel, ‘Kankerepidemiologie’, suggereert? Het antwoord is twee keer ‘ja’. ‘Ja, het beeld dat veel mensen van hun risico op kanker hebben, is vertekend’. En ‘ja, kanker kan gezien worden als een epidemie die ons nu vaker treft dan voorheen’.

In deze rede zal ik u proberen duidelijk te maken dat tijd een belangrijke rol speelt bij kanker. Ik zal u eerst uitleggen wat de relatie is tussen kanker en leeftijd en hoe de evolutie daarbij een rol zou kunnen spelen. Ik moet daarbij tevens uitleggen wat kanker eigenlijk is. Daarna zal ik u vertellen wat wij kunnen verwachten over het vóórkomen van kanker in de nabije toekomst. Ik zal u daarbij vertellen wat u kunt doen om die toekomst te veranderen. Mijn verborgen agenda daarbij is om minstens één van u van het roken af te helpen. Tevens zal ik u vertellen wat de kankerepidemiologie doet om de toekomst te beïnvloeden en wat de plaatsbepaling van Nijmegen daarbij is.

De relatie tussen kanker en leeftijd en de rol van evolutie daarbij

Elk jaar worden in Nederland ongeveer 75.000 nieuwe gevallen van kanker gediagnosticeerd.⁽¹⁾ Tweehonderd per dag! Wereldwijd is dat aantal tien miljoen per jaar ofwel 30.000 nieuwe patiënten per dag.^(2;3) In de westerse wereld krijgt één op de drie mannen en één op de vier vrouwen tijdens hun leven een diagnose kanker. Dat is nogal wat. Maar zoals u weet, is dat risico op kanker niet constant tijdens het leven. Jongeren hebben een zeer laag risico. Vanaf ongeveer dertigjarige leeftijd begint het risico te stijgen en wordt dan fors hoger, naarmate men ouder wordt. Is dat een gewoon verouderingsproces? Of misschien een opeenstapeling van schadelijke invloeden gedurende het leven, totdat de spreekwoordelijke emmer overloopt? Een kwestie van tijd dus? Om die vragen te kunnen beantwoorden moeten we eerst even stil staan bij de vraag wat kanker eigenlijk is.

Het menselijk lichaam bestaat uit zo'n 10.000 miljard cellen. Die cellen zijn in hoge mate georganiseerd in weefsels, organen en verbindingen daartussen. Vreemd is daarbij dat die organisatie niet van bovenaf wordt geregeld. De cellen reageren wel op signalen uit de directe omgeving, maar hebben een hoge mate van autonomie. Ze bezitten allemaal een soort blauwdruk die de cellen vertelt wat er moet gebeuren: 'Ik word een levercel'. 'Ik ga mezelf ontwikkelen tot een hersencel'. 'Ik vermenigvuldig me nog een keer'. 'Ik niet, ik hou het voor gezien'. Toch is de blauwdruk van al die cellen, het genetisch materiaal of DNA, precies hetzelfde. De blauwdruk wordt alleen selectief gelezen. De ene cel leest die pagina's en een andere cel weer andere. Deze autonomie van de cellen is mooi, maar ook erg gevaarlijk. Er hoeft er maar één echt te ontsporen zonder zichzelf tot de orde te roepen en we hebben een probleem. Dat is het geval bij kanker. Een kankercel heeft op een of andere manier de volgende vreemde eigenschappen verworven:(4-7)

- 1 hij geeft zichzelf in stand houdende groeisignalen en is ongevoelig voor rem-signalen (verlies van groeicontrolle);
- 2 een normale cel sterft op een nette manier wanneer onherstelbare schade optreedt. De kankercel ontsnapt aan deze geprogrammeerde zelfmoord (apoptose);
- 3 de kankercel kan zich vaker of zelfs oneindig blijven delen (immortaliteit);
- 4 hij kan zijn eigen bloedtoevoer stimuleren (angiogenese). Een tumor met een diameter van meer dan twee millimeter heeft bloedtoevoer nodig om te kunnen groeien;
- 5 de cel is gevoeliger voor schade aan de blauwdruk (genetische instabiliteit); en eventueel
- 6 kan de cel omringend weefsel binnen dringen (invasie); en
- 7 zich elders nestelen (metastasering).

Deze vreemde eigenschappen ontstaan niet allemaal in één cel. Een cel met één van deze eigenschappen heeft een aantal nakomelingen. Een van deze, meer gevoelige, nakomelingen kan de tweede eigenschap verwerven. Een van diens dochtercellen de derde, enzovoort. De cel komt aan die vreemde eigenschappen door mutaties in regelen, een soort typex op belangrijke pagina's van de blauwdruk. Die mutaties ontstaan met name door chemische stoffen, straling of virussen.

Gelukkig heeft elke cel een goedgevulde gereedheidskist met verschillende soorten kankeronderdrukkende eiwitten.(8) Eiwitten die het genetisch materiaal, de blauw-

druk, weer in orde brengen als er fouten optreden. En eiwitten die bij te grote schade de cel tot een nette zelfmoord doen besluiten of verhinderen dat de cel zich nog deelt. In het laatste geval komt de cel in een soort rusttoestand ofwel 'cellulaire senescence'. Naast de gereedheidskist in de cel speelt de omgeving waarin een cel zich bevindt ook een toontje mee. Een ontspoorde cel kan alleen maar uitgroeien tot een tumor-massa, wanneer die cel zich in een soort gastvrije micro-omgeving bevindt. Maar waarom is ondanks al die beschermingsmechanismen kanker dan toch zo'n veel voorkomende ziekte? Daarvoor gaan we terug naar leeftijd. De levensverwachting bij geboorte voor een Nederlandse man is 75 jaar, voor een vrouw zelfs 80. Nog maar 140 jaar geleden was de levensverwachting voor een Nederlander 35 jaar.(9) Evolutionair gezien is die levensverwachting van zo'n 35 jaar voldoende. Voldoende om kinderen te krijgen en te beschermen, totdat zij weer kinderen kunnen krijgen. De beschermingsmechanismen voor kanker werken vanuit dat oogpunt uitstekend. Tweehonderdduizend jaar lang hebben ongelukken, wilde dieren, infecties en honger ervoor gezorgd dat we niet oud genoeg werden om kanker te krijgen.

In de laatste vijf generaties, op de evolutionaire tijdschaal een oogwenk, is onze levensverwachting met meer dan 40 jaar toegenomen. Ons genetisch materiaal heeft zich daarop niet zo snel kunnen aanpassen. En dat zal ook nauwelijks gaan gebeuren, omdat natuurlijke selectie sowieso een bescheiden rol speelt bij ouderdomsziekten. Integendeel. Het is zelfs zo dat efficiënte beschermingsmechanismen tegen kanker op jonge leeftijd schadelijke effecten kunnen hebben op oudere leeftijd. In de verouderingsbiologie staat dit fenomeen bekend als 'antagonistische pleiotropie'.(10;11) Een voorbeeld hiervan is de eerder genoemde cellulaire senescence. Dit kankeronderdrukkend mechanisme zorgt ervoor dat cellen met een beschadigde blauwdruk zich niet meer delen. Maar dat betekent niet dat die cellen in een diepe slaap komen. Allerlei genen worden aan- en uitgeschakeld en allerlei stoffen uitgescheiden, zoals afbraakenzymen, ontstekingsfactoren en groeifactoren. Met het toenemen van de leeftijd ontstaan er steeds meer van deze niet-delende cellen, waarbij de uitgescheiden stoffen het normale micromilieu veranderen in een gastvrij milieu voor een toevallig aanwezige kankercel.(7;12)

De exponentiële toename van het risico op kanker op hogere leeftijd komt dus door twee synergistische processen:

- mutaties die kankeronderdrukkende mechanismen inactiveren en
- een verminderde controle door de micro-omgeving door de aanwezigheid van 'senescente' ofwel slapende cellen.

Wat is de betekenis hiervan voor de kankerepidemiologie?

Dit betekent dat we waarschijnlijk veel minder weten van zogenaamde inductie- en latentietijden van kanker dan we denken. Gemuteerde stamcellen en senescente cellen kunnen decennialang bestaan, voordat een tumor begint te groeien. Wij weten dat het slikken van het synthetische hormoon DES door zwangere vrouwen decennia later kanker van de vagina kan veroorzaken bij de dochters van deze vrouwen. Het is ook aannemelijk dat intra-uteriene blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren een verklaring is voor het stijgend aantal mannen met teelbalkanker. Dus waarom zou kanker bij ouderen, zoals prostaatkanker, niet kunnen ontstaan door blootstellingen zeer vroeg in het leven? Dat zou betekenen dat in onderzoek naar oorzaken en preventie van kanker, het alleen zin heeft een minimale en wellicht een optimale latentietijd in acht te nemen. Geen maximale tijd. Het begrip inductietijd heeft in onderzoek naar kanker naar mijn mening zelfs helemaal geen waarde.

Is kanker een epidemie?

Op een brede tijdschaal kan kanker gezien worden als een epidemie. Een epidemie is echter iets tijdelijks, terwijl het voorgaande verhaal over leeftijd en kanker doet vermoeden dat het alleen maar erger wordt. Immers, het aantal ouderen in Nederland zal de komende decennia drastisch toenemen. Volgens het CBS neemt het aantal 65-plussers toe van ruim twee miljoen nu tot ruim vier miljoen in 2040.(9) Deze toename gaat niet gepaard met een toename van het aantal jongeren. De verhouding tussen het aantal 65-plussers en de 20- tot 64-jarigen zal stijgen van 23 procent nu tot minstens 43 procent in 2040.(13) U kunt zich voorstellen wat voor enorme gevolgen dit zal hebben voor de maatschappij en de gezondheidszorg in het bijzonder. Met de huidige risico's op kanker betekent dit dat rond 2040 per jaar 125.000 gevallen van kanker worden gediagnosticeerd tegen de 75.000 per jaar nu; 350 per dag in plaats van 200 per dag!

Maar gelden over enkele decennia inderdaad dezelfde risico's op kanker als nu?

Voor de meeste tumoren is er weinig reden om te veronderstellen dat de risico's lager worden.(14) Integendeel. Zo bestaat de laatste decennia een duidelijke toename in het voorkomen van melanoom, een agressieve vorm van huidkanker. Dit wordt grotendeels veroorzaakt door een hogere blootstelling aan de zon van een steeds groter gedeelte van het lichaam. Een sterke relatieve stijging is ook te zien in teelbalkanker. De oorzaak is onbekend, maar wellicht heeft dit te maken met stoffen in het milieu

en voeding die de hormoonstofwisseling beïnvloeden. Collega Roeleveld van de afdeling epidemiologie en biostatistiek doet hiernaar onderzoek en een uitgewerkte subsidieaanvraag om ook erfelijke gevoeligheid hierbij te bestuderen, ligt klaar. Gelukkig zijn er ook tumoren die steeds minder vaak voorkomen, zoals kanker van de maag. Maar de belangrijkste daling betreft tumoren die verband houden met rookgedrag. Met name longkanker en, in mindere mate, blaas-, strottenhoofd-, mondholte- en slokdarmkanker. Tenminste, bij mannen. In de jaren vijftig rookte meer dan 90 procent van de mannen. Iedereen dus eigenlijk. In die tijd was het roken van sigaretten zelfs gezond volgens advertenties, zoals deze in *de Gelderlander* van 1931. En speciaal voor mijn fietsmaten: hier ziet u de kopgroep in een etappe van de Tour de France van 1927. De Belgen Julien Vervaecke en Maurice Geldhof steken er gewoon eentje op. Ik durf het bijna niet te zeggen, maar beiden wonnen een monsteretappe in die tour.

Pas in 1950 werd door epidemiologische studies in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië bekend dat het roken van sigaretten het risico op kanker fors verhoogt. Dat heeft, wel met een aanzienlijke vertraging, geleid tot een daling van het percentage rokers onder mannen tot zo'n 35 procent nu. Vrouwen zijn in de Dole Mina jaren zeventig meer gaan roken en zitten nu weer aan zo'n kleine 30 procent. Over tien jaar zullen we net zoveel of meer vrouwen met longkanker diagnosticeren als mannen.(15)

De sterke daling bij de mannen tot de jaren tachtig valt natuurlijk op. Maar wat nog meer moet opvallen, is de relatieve stabiliteit van de cijfers daarna. Kennelijk slagen we er niet in om de Nederlander aan zijn verstand te brengen dat hij moet stoppen. Of beter, niet moet beginnen. Dat heeft verschillende oorzaken. Decennialang is de overheid, ook vanwege belastingopbrengsten, zeer tolerant geweest naar de roker. Pas de laatste jaren is er sprake van een cultuuromslag, waarbij we hier en daar zelfs ver doorschieten. Een andere oorzaak is de perceptie van de gezondheidseffecten van roken. Waarom zouden mijn kinderen wakker liggen van een risico op longkanker over zo'n 30 tot misschien wel 70 jaar? Het is waarschijnlijk effectiever om rokende jongeren te vertellen dat ze stinken dan dat de helft van hen vroegtijdig zal overlijden als ze doorroken.

De wat ouderen verschuilen zich vaak achter de gedachte dat het toch geen zin meer heeft om te stoppen. Klopt die gedachte? Nee! Onder anderen epidemioloog Richard Peto heeft duidelijk gemaakt dat het op elke leeftijd loont om te stoppen.(16) Laten

we eens een willekeurige Nederlander nemen. Voor het gemak noemen we hem ... Piet. Piet is rond de 50 en rookt al zijn hele leven. Als hij doorgaat, is zijn kans om voor zijn zeventigste aan longkanker te overlijden 10 procent. Zijn kans om überhaupt vroegtijdig te overlijden door het roken is zelfs 50 procent. Piet kan ook stoppen. Hij halveert daarmee zijn kans op longkanker. Hetzelfde geldt voor zijn kans op andere tumoren, luchtwegaandoeningen, hart- en vaatziekten enzovoort. Helaas hebben dit soort boodschappen bij mensen zoals Piet weinig effect. Ook de ouderen zullen we dus anders moeten benaderen.^(17;18) Tot op zekere hoogte heiligt het doel daarbij de middelen. Bij het huidige rookgedrag zullen in de eenentwintigste eeuw wereldwijd één miljard mensen vroegtijdig overlijden aan de gevolgen van roken!⁽¹⁹⁾ Ik geef toe, de boodschap is niet nieuw. Toch vind ik het belangrijk u dit te vertellen, zodat u het belang kunt inschatten van berichten die u dagelijks in de krant leest. Rokers hoeven zich absoluut niet druk te maken over het eten van een verkoold tosti, het gebruik van donkere haarverf of het wonen in de buurt van een hoogspanningskabel. Al zouden ze wonen in Chernobyl.^(20;21) Het effect daarvan valt volledig in het niet bij dat van hun rookgedrag.

Wat doet u aan de epidemie?

Maar hoe zit het met de niet-rokers? De kankerepidemiologie heeft talrijke oorzaken van kanker opgehelderd. Ik noemde u al het synthetische hormoon DES dat vagina-kanker kan veroorzaken. Andere bekende voorbeelden zijn de pijnstiller phenacetine en tumoren in de hogere urinewegen. Bèta-naphtylamine in de verfstoffenindustrie en blaaskanker. Hoge blootstelling aan röntgenstraling en leukemie. Asbest en kanker van het longvlies. Tientallen voorbeelden, die allemaal hebben geleid tot effectieve preventieve maatregelen, kunnen de belangrijke rol van de kankerepidemiologie onderstrepen.

Waar preventieve maatregelen niet buiten u om kunnen worden geregeld, blijven adviezen over, zoals die van de Europese Code tegen Kanker (www.cancercode.org).⁽²²⁾ De meeste van die adviezen kent u inmiddels wel, hoewel niet iedereen zich zal realiseren dat overgewicht en fysieke inactiviteit niet alleen leiden tot hart- en vaatziekten, suikerziekte en gewrichtsklachten, maar ook het risico op bijvoorbeeld kanker van de darm, baarmoeder, nier en slokdarm verhogen.

Op een van de adviezen - 'Eet meer en meer gevarieerd groenten en fruit en minder dierlijke vetten' - wil ik graag nader ingaan. Waarschijnlijk bent u net als elke kanker-

epidemioloog overtuigd van de belangrijke rol van voeding bij het ontstaan van kanker. Vele studies over heel de wereld hebben geprobeerd deze rol te specificeren. Welke voedingsbestanddelen verhogen of verlagen het risico? Wat is de rol van bèta-caroteen, selenium, calcium, foliumzuur, vezels, koffie? Eerder deze maand verscheen het Signaleringsrapport van KWF Kankerbestrijding, *De rol van voeding bij het ontstaan van kanker*.⁽²³⁾ De conclusies van dit schitterende rapport zijn in feite teleurstellend. Tientallen jaren van onderzoek naar voeding en kanker hebben veelal inconsistente of louter zeer algemene uitspraken opgeleverd. De belangrijkste oorzaak voor deze inconsistentie is natuurlijk de complexiteit van voeding. Daarnaast kan een grote variatie in het eetpatroon binnen een persoon en een kleine variatie tussen personen gemakkelijk leiden tot negatieve resultaten. Verschillen in de wijze waarop het eetpatroon in kaart wordt gebracht, kunnen ervoor zorgen dat in de ene studie dit en in de andere studie dat wordt gevonden. Om meer specifieke kennis te krijgen over de rol van voeding worden in het Signaleringsrapport grootschalig opgezette en structureel ondersteunde prospectieve cohortstudies aanbevolen.⁽²³⁾ De opbrengsten van dat soort studies tot nu toe geven mijns inziens echter weinig ondersteuning voor die aanbeveling. Er zullen eerst valide biomarkers voor kanker beschikbaar moeten komen, waarmee de latentietijd en daarmee de duur van cohortstudies drastisch kan worden verkort.

Is chemopreventie 'the answer to cancer'?

Het resultaat van tientallen jaren voedingsonderzoek is dus enigszins teleurstellend. Het klinkt raar, maar misschien is dat maar goed ook. Tenminste waar het potentieel beschermende factoren betreft. Wanneer namelijk goede aanwijzingen bestaan dat een nutriënt het risico op een bepaalde soort kanker kan verminderen, is een mega-experiment de onvermijdelijke volgende stap. Deze chemopreventietrials blijken echter meer vragen op te roepen dan op te lossen.

Een voorbeeld. Na aanwijzingen dat alpha-tocopherol (de meest actieve vorm van vitamine E) en bètacaroteen (een precursor van vitamine A) het risico op longkanker kunnen verlagen, werd in Finland een groot experiment gestart: 29.000 mannelijke rokers tussen de 50 en 70 jaar werden gerandomiseerd voor dagelijks 50 mg alpha-tocopherol of placebo (een neppil), en voor dagelijks 20 mg bètacaroteen of placebo. Na zes jaar bleek inname van alpha-tocopherol het risico op longkanker niet te verlagen.^(24;25) Dit terwijl hogere serumwaarden van alpha-tocopherol van vóór

de randomisatie het risico wel verlagen.(26) Hoe kan dat? Hoewel alpha-tocopherol ook celproliferatie en angiogenese zou kunnen remmen, en apoptose zou kunnen stimuleren, is de belangrijkste werking toch de antioxidatie van carcinogene vrije radicalen. Het is dan ook te verwachten dat alpha-tocopherol een beschermend effect zou moeten hebben in de initiatie van longkanker. De mannen in deze studie rookten gemiddeld al 36 jaar. De latentietijd voor longkanker is meer dan tien jaar. Ik vraag mij af of met een interventie van slechts zes jaar überhaupt een beschermend effect gevonden had kunnen worden. Het belang van deze beroemde trial is mijns inziens dan ook zeer gering.

Het kan nog gekker. De mannen die bètacaroteen hadden geslikt, en dan met name de straffe rokers, hadden geen lager, maar verrassend genoeg een 25 procent hoger risico op longkanker. In een ander experiment met 18.000 deelnemers, de CARET-trial, werd zelfs een nog hoger risico gevonden.(27) Het is nog steeds niet duidelijk hoe dit kan, maar het gevolg is dat straffe rokers wordt afgeraden in plaats van aangeraden om extra vitamines te slikken. De uitspraak 'baat het niet, dan schaadt het niet' gaat voor voedingssupplementen dus niet op.

Op dit moment wordt, met name in de Verenigde Staten, het effect van chemopreventie onderzocht voor tientallen stoffen.(28) Niet alleen voedingsbestanddelen, maar ook medicijnen en vaccins. Een van deze megatrials werd vorig jaar gepubliceerd: de Prostaatkanker Preventie Trial.(29) In deze trial kreeg de helft van 19.000 mannen finasteride, een medicijn dat de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron remt. De andere helft kreeg placebo. In de finasteridegroep werd bij 18 procent van de mannen prostaatkanker gediagnosticeerd tegen 24 procent in de placebo-groep. Een zeer interessante bevinding, voor sommigen reden om het gebruik van finasteride te adviseren.(30) Echter, als de mannen überhaupt niet hadden meegedaan aan de studie, zou maar bij 6 procent prostaatkanker zijn gediagnosticeerd. Als we de studie in Nederland hadden uitgevoerd, zelfs maar bij 3 procent! Als deze trial al iets zegt, dan zegt het alleen maar iets over een situatie waarin mannen zich jaarlijks laten screenen op prostaatkanker en hun prostaat na zeven jaar, zonder klachten, laten bioteren. Geen aantrekkelijk scenario.

Mogelijk met enkele uitzonderingen zoals vaccins voor infecties die het risico op kanker verhogen, verwacht ik niet dat al dit onderzoek resultaten zal opleveren die toepasbaar zijn in de algemene bevolking. 'Chemoprevention is not the answer to cancer.' Alleen in echte hoogrisico populaties, zoals mensen die al kanker hebben gehad of

erfelijke kankerfamilies, voorzie ik een rol voor chemopreventie.(31;32) Dat brengt ons terug bij de adviezen in bijvoorbeeld het Signaleringsrapport en de Europese Code tegen Kanker. Die adviezen zijn algemeen, maar daarom niet minder doeltreffend. Misschien hoeft het wel niet specifieker.

En moet ik me laten screenen?

Bij een vroege diagnose van kanker zijn doorgaans de behandelmogelijkheden en daardoor de prognose beter. Toch is het niet vanzelfsprekend dat grootschalige screeningsprogramma's zinvol zijn.(33) Daarom zijn in Nederland tot dusverre alleen programma's voor baarmoederhalskanker en borstkanker geïmplementeerd. Bij de evaluatie van het nut van beide programma's heeft de afdeling epidemiologie en biostatistiek sinds begin jaren tachtig een belangrijke rol gespeeld. En doet dat nog steeds, onder leiding van collega Verbeek, waar het de borstkankerscreening betreft. Er zal ook gescreend gaan worden op darmkanker, na borst- en longkanker, de derde meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Al drie jaar geleden heeft de Gezondheidsraad aangegeven dat screening op darmkanker zinvol lijkt.(34) U wordt echter nog niet uitgenodigd voor de screening, omdat er een aantal belangrijke onduidelijkheden bestaat over de implementatie. Zo moet zelfs nog onderzocht worden welke test zal worden gebruikt, wie moet worden gescreend en hoe frequent, of er voldoende capaciteit is voor de screening en het natraject enzovoort. De middelen om dit te onderzoeken liggen klaar en het College voor Zorgverzekeringen staat bij voorbaat al in de startblokken om met de programmatische screening te starten. Zo ver is het nog niet met screening op andere tumoren. Wel wordt onderzoek gedaan naar screening op prostaatkanker en longkanker. Prof. Schröder in Rotterdam coördineert een Europees mega-experiment waarin mannen zonder klachten gerandomiseerd worden voor screening op prostaatkanker of geen screening. De screening vindt plaats met een simpele bloedtest: PSA. Wanneer prostaatkanker eenmaal buiten de prostaat is gegroeid, is genezing niet meer mogelijk en het verdere ziekteverloop vaak zeer vervelend. In een vroeger stadium is een operatieve verwijdering of bestraling van de prostaat zeer effectief. Een groot probleem voor de screening is echter dat zeer veel mannen prostaatkanker hebben waar ze nooit last van zullen krijgen. Die prostaattumoren wil je eigenlijk niet ontdekken. Helaas is het niet mogelijk de onschuldige van de gevaarlijke tumoren te onderscheiden. De mate van overdiagnostiek is dus enorm. In Rotterdam geschat op 48 procent!(35) Eenmaal een tumor

gevonden zal behandeling moeten plaatsvinden met alle daarmee gepaard gaande bijwerkingen. Na een operatieve verwijdering bijvoorbeeld wordt, hoewel sterk afhankelijk van de gehanteerde definities, 80 tot 90 procent van de mannen impotent en 40 tot 50 procent incontinent.(36) We moeten nog een aantal jaren wachten, voordat we weten of de voordelen van de screening met PSA opwegen tegen alle nadelen.(37) Ondertussen holt mannelijk Nederland echter en masse naar de huisarts voor een PSA-test. Mede hierdoor worden sinds kort meer mannen met prostaatkanker gediagnosticeerd dan met longkanker. Ik zou u en uw huisarts willen adviseren om, behoudens een strikte indicatie, vooralsnog zeer terughoudend te zijn met de test.

In Nederland en België loopt op dit moment ook een zeer grootschalig en dus peperduur experiment naar het nut van screening op longkanker bij een hoogrisico populatie.(38;39) 24.000 straffe rokers worden gerandomiseerd voor al dan niet screening met spiraal-CT scans. De onderzoekers hopen aan te tonen dat door de vroege opsporing de longkankersterfte met 20 procent kan dalen. Ik wil niet al teveel zeggen over dit project, maar u wel helpen herinneren aan onze willekeurige rokende Nederlander. Door te stoppen met roken in plaats van zich te laten screenen daalt zijn risico op longkankersterfte niet met 20, maar met 50 procent. Ik zal de verslavingsdeskundigen en anderen wel op de tenen trappen, maar vraag mij toch ernstig af of onze schaarse onderzoeksmiddelen en straks de AWBZ-gelden besteed moeten worden aan een onderwerp zoals dit.

En wat doet die Kiemeny nou?

Oké, u weet nu dat ik me niet ga bezighouden met grootschalige chemopreventiestudies en screeningsprojecten voor aan roken gerelateerde tumoren. Waarmee dan wel? Dat wil ik u graag uitleggen aan de hand van dit schema. De kankerepidemiologie houdt zich in feite bezig met het in kaart brengen van kansen. Wat is de kans op kanker bij verschillende vermeende oorzaken? Wat is de kans op recidief of uitzaaiing bij verschillende patiënt- en tumorkarakteristieken. Wat is de kans dat een patiënt kanker heeft bij verschillende testuitslagen, enzovoort. Onder leiding van collega Verbeek zal de kankerepidemiologie in Nijmegen actief blijven in de evaluatie van screeningsprogramma's, met name die van borstkanker en darmkanker. Daarnaast zal de afdeling haar aandacht richten op de waarde van nacontroles bij kankerpatiënten. Met behulp van simulatiestudies hebben wij bijvoorbeeld al laten zien

dat frequente controles van borstkankerpatiënten nauwelijks invloed hebben op de prognose. Ook hebben wij laten zien dat dergelijke controles bij patiënten met teelbalkanker de prognose wel aanzienlijk verbeteren.

De kankerepidemiologie is de laatste jaren ook zeer actief geweest bij de evaluatie van nieuwe tumormarkers bij blaaskanker, in samenwerking met collega's Witjes en Schalken van de afdeling urologie. Bij patiënten met blaaskanker komt na behandeling de ziekte zeer vaak terug. Deze patiënten worden daarom frequent gecontroleerd door met een zogenaamde cystoscoop in de blaas te kijken. Het zou heel wat prettiger zijn wanneer via urinemarkers blaastumoren kunnen worden aangetoond dan wel uitgesloten. Vele veelbelovende markers zijn geëvalueerd, maar tot dusverre kan geen enkele de cystoscoop vervangen. Wel zijn enkele markers geïdentificeerd die het ziekteverloop van patiënten redelijk kunnen voorspellen. Het onderzoek naar diagnostische en prognostische markers blijft een aandachtsgebied van de kankerepidemiologie. Actief binnen de urologie. Ondersteunend voor andere disciplines.

Nijmeegs onderzoek naar een Mendeliaanse vorm van blaaskanker

De primaire aandacht van de kankerepidemiologie in Nijmegen gaat echter uit naar oorzaken van kanker, in het bijzonder de urologische tumoren zoals blaas-, prostaat- en teelbalkanker. Graag wil ik u wat meer vertellen over het blaaskankeronderzoek. Tien jaar geleden startte ik samen met prof. Schoenberg in Baltimore het onderzoek naar erfelijke gevoeligheid voor blaaskanker. Eerst met kleine studies in Amerika en IJsland, later met steun van KWF Kankerbestrijding in Nederland. We hebben belangrijke resultaten geboekt en worden wereldwijd erkend als expert op het gebied van familiale blaaskanker. Met name het promotieproject van Katja Aben heeft daaraan bijgedragen. Met een groot onderzoek onder 1200 patiënten leverde zij het bewijs dat familieleden van blaaskankerpatiënten een verhoogd risico op blaaskanker hebben.(40) Tevens liet zij zien dat dat niet komt door familiale clustering van rookgedrag, maar dat er sprake is van erfelijke gevoeligheid.(41) Mooie resultaten, maar helaas niet mooi genoeg. We hadden onvoldoende houvast om verder te zoeken naar de oorzaak van deze erfelijke gevoeligheid. Welk gen of genen zijn verantwoordelijk? Een doorbraak, hoewel niet precies wat ik had gehoopt, kwam enkele weken geleden. Tijdens mijn verblijf in Baltimore tien jaar geleden kwam ik deze interessante patiënt tegen. Hij had op de ongebruikelijk jonge leeftijd van 29 blaaskanker. Hij vertelde me dat zijn moeder was overleden aan blaaskanker. Verder vragend bleek dat zowel

zijn moeder als zijn vrouw meerdere miskramen hadden gehad. Met name vanwege deze laatste opmerking lieten we een chromosoomonderzoek doen. Het bleek dat een stukje van chromosoom 5 en een stukje van chromosoom 20 van plaats hadden gewisseld.⁽⁴²⁾ Het laboratorium van dr. Sidransky in Baltimore richtte zich vervolgens op beide breukpunten. Het bleek een kwestie van tijd, en uiteraard hard werk. Eerder deze maand kon eindelijk een nieuw kankergen worden gepresenteerd.⁽⁴³⁾ Dit gen was verantwoordelijk voor de blaaskanker bij de twee patiënten in deze familie en is mogelijk betrokken bij het ontstaan van eenderde van alle blaascarcinomen. Helaas is het waarschijnlijk geen typische kankeronderdrukker waarover ik u eerder vertelde en is het daarmee geen gen dat de erfelijke gevoeligheid voor blaaskanker verhoogt. Toch is met deze bevinding de lichte frustratie van vele jaren onderzoek naar familiale blaaskanker verdwenen en zijn nieuwe ideeën geboren. We starten met een mondiale verzameling van blaaskankerfamilies om koppelingsonderzoek mogelijk te maken, vergelijkbaar met de consortia voor erfelijke prostaatkanker en teelbalkanker. Daarnaast gaan we een aantal van onze families met blaaskanker screenen op kleine chromosomale afwijkingen. Dat hebben we al eens gedaan met een grove techniek die niets opleverde.⁽⁴⁴⁾ Met de komst van de zogenaamde high-resolution array-CGH heeft de afdeling antropogenetica het echter mogelijk gemaakt om in één klap naar kleine afwijkingen te kijken op 32.000 plaatsen van het genoom.⁽⁴⁵⁾

Nijmeegs onderzoek naar polygene vormen van kanker

We gaan ook met een geheel andere insteek kijken naar erfelijke gevoeligheid voor blaaskanker. Anders dan bij bijvoorbeeld borstkanker en darmkanker zijn families met veel blaaskankerpatiënten zeer zeldzaam. Dit komt omdat de gevoeligheid voor blaaskanker meestal wordt bepaald door een combinatie van meerdere genen met een klein effect en slechts zelden door één gen met een overheersend effect. Een korte uitleg. Het erfelijk materiaal van de mens, de blauwdruk, is een keten van zo'n drie miljard basen. Een keten van drie miljard keer een letter A, T, C, of G. Als we die vier letters in boekvorm zouden drukken, dan zouden we 2000 boeken met 500 pagina's elk nodig hebben. In elke cel. De specifieke volgorde van die vier letters is bij ieder mens bijna hetzelfde. Kijk eens even naast u. Meer dan 99,5 procent van uw erfelijke code, uw blauwdruk, is identiek aan die van uw buurman of buurvrouw. Al die verschillen die u ziet, komen door die maximaal 0,5 procent verschillen in de

DNA-lettercode, even afgezien van uw leefstijl, de haarverfjes en de facelifts. Er zijn ook kleine verschillen in genen waarvan u de effecten niet direct ziet. Maar die effecten zijn er wel. Zo mist ongeveer de helft van u de enzymen glutathion-s-transferase mu1 en mu3. Mensen zonder die enzymactiviteit kunnen bepaalde giftige stoffen in voeding en sigarettenrook moeilijker neutraliseren en hebben daardoor een verhoogd risico op bijvoorbeeld blaaskanker. Deze combinatie van erfelijke gevoeligheid en leefstijl wordt gen-omgevingsinteractie genoemd. Onderzoek naar dit soort interacties is een mogelijke oplossing voor het probleem om specifieke risicofactoren van kanker op te sporen.^(46;47) Zo zou het wel eens gemakkelijker kunnen zijn om de rol van oestrogenen in de voeding op het ontstaan van teelbalkanker vast te stellen, wanneer het onderzoek alleen wordt gedaan bij een groep mannen die gevoelig is voor die oestrogenen. Doordat het genotype van een persoon door een soort Mendeliaanse randomisatie tot stand is gekomen, kunnen met dit soort onderzoek ook hypothesen over ziektemechanismen en zelfs effectiviteit van behandeling worden geverifieerd.⁽⁴⁸⁾ De laatste jaren hebben wij in meerdere kleinschalige studies gekeken naar dit soort kleine verschillen in genen. We gaan dat nu groter aanpakken en hebben daarin fors geïnvesteerd.

Op de eerste plaats hebben we samen met dr. Franke en dr. Coenen van de afdeling antropogenetica een lange lijst samengesteld van kandidaat-genen voor kanker. In elk gen hebben we drie van die lettercodeverschilletjes, zogenaamde Single Nucleotide Polymorphisms of SNP's, geselecteerd. Bij voorkeur natuurlijk verschilletjes die leiden tot een andere functie van het eiwit. Beide dames hebben vervolgens een methode opgezet, waarbij een robot een test voor elk van die SNP's in al die honderden genen op de bodem van een klein kokertje zet. Het voert te ver om dit hier precies uit te leggen, maar het komt erop neer dat we het DNA van patiënten in die kokertjes leggen en via een computer kunnen aflezen of ze de éne vorm van een gen hebben of de andere. Nu nog met enkele honderden genen tegelijkertijd, in de nabije toekomst met duizenden.

Als we weten hoe de genen bij patiënten eruit zien, zijn we er nog niet. Alleen als de patiënten vaker een bepaalde vorm van een gen hebben dan andere mensen, wordt het interessant. We moeten dus andere mensen hebben. Daartoe heeft onze afdeling samen met dr. Swinkels van de afdeling klinische chemie en dr. Den Heijer van de afdeling endocrinologie vorig jaar een groot onderzoek uitgevoerd: de Nijmegen Biomedische Studie. We hebben 22.000 Nijmegenaren gevraagd een uitge-

breide vragenlijst in te vullen en bloed te geven voor DNA en serum. Er ligt nu een schat aan informatie klaar in de computer en in de diepvries om oorzaken van kanker te onderzoeken. Niet alleen blaaskanker natuurlijk. Samen met patholoog prof. Van Krieken en hematoloog dr. Raemaekers gaan we onderzoek doen naar het mantelcellymfoom, een zeldzame vorm van lymfklierkanker met een specifieke chromosomale afwijking. Door te kijken naar deze scherp gedefinieerde subgroep hopen we beter oorzakelijke factoren te kunnen ontdekken.

Eerder vertelde ik u al dat er een subsidieaanvraag klaar ligt voor een onderzoek naar teelbalkanker dat we willen uitvoeren in samenwerking met de Wageningen Universiteit en het Erasmus Medisch Centrum. Ook zijn we samen met dermatologen dr. Van der Valk en prof. Van de Kerkhof bezig met een zeer grootschalig KWF-project bij 10.000 patiënten met psoriasis en eczeem. Deze patiënten worden vaak behandeld met teerhoudende zalf. Er bestaat een vermoeden dat deze teerbehandeling kanker kan veroorzaken, niet alleen huidkanker, maar ook bijvoorbeeld blaaskanker en leukemie. Als dat inderdaad het geval is, moet wellicht de effectieve teerbehandeling worden verlaten. Tenzij wij kunnen aantonen dat alleen de eczeem- en psoriasispatiënten met een erfelijke gevoeligheid voor de bijwerking van teer kanker krijgen.

Wat is er nodig voor kankerepidemiologisch onderzoek?

1. Geld

U begrijpt inmiddels dat epidemiologisch onderzoek vaak zeer grootschalig is. Dus duur. Het grootste probleem is dan ook de financiering. Het bedrijfsleven ziet doorgaans geen markt in oorzakelijk onderzoek en richt zich meer op onderzoek met diagnostische en therapeutische toepassingen. De epidemiologie is daardoor afhankelijk van vooral de collectebusfondsen en overheidsmiddelen die worden verdeeld via ZonMW. Uit deze twee ruiven eten echter ook het klinisch onderzoek en het meer tot zeer fundamentele onderzoek. Door de enorme technologische ontwikkelingen, voortgekomen uit het Human Genome Project, heeft vooral het fundamentele onderzoek de laatste tien jaar een geweldige push gekregen. Als je niet iets doet met genomics of, nog beter, proteomics of metabolomics, lijkt je steeds minder mee te tellen. In de strijd om subsidie is een gedeeltelijke terugkanteling naar de divisiestructuur van ZonMW wellicht noodzakelijk om het populatieonderzoek in Nederland te waarborgen.

Naar verwachting zal het aantal nieuwe kankerpatiënten in Nederland de komende decennia stijgen van 75.000 naar 125.000 per jaar. Dit betekent dat, hoe belangrijk ook, onderzoek naar betere therapeutische mogelijkheden gezien zou kunnen worden als dweilen met de kraan open. De winst zal primair gehaald moeten worden uit preventie. Toch geeft de belangrijkste financier van kankeronderzoek in Nederland, KWF Kankerbestrijding, subsidieaanvragen met een klinisch of klinisch-translatieel karakter een relatief voordeel. Ik zou het KWF graag ter overweging geven haar beleid te wijzigen en 'public health-translatieel' onderzoek te bevoorrechten.

Onlangs is door de Vereniging van Integratie Kankercentra, KWF Kankerbestrijding, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen, het Ministerie van VWS en Zorgverzekeraars Nederland een gezamenlijk initiatief genomen om een Nationaal Programma Kankerbestrijding te ontwikkelen. Dit programma, dat nog voor de zomer gereed moet zijn, kan gezien worden als een integraal beleidsplan voor de kankerbestrijding. Ik neem aan dat de verwachte demografische ontwikkelingen voldoende aanleiding zullen zijn om etiologisch onderzoek een prominente plaats te geven in het plan.

2. Faciliteiten en regelgeving.

Voor kankerepidemiologisch onderzoek zijn grote bestaande databanken onontbeerlijk. Een van de belangrijkste is natuurlijk de kankerregistratie, maar ook de landelijke pathologieregistratie en de doodsoorzakenregistratie zijn belangrijk gebleken. Helaas blijft het in Nederland lastig manoeuvreren binnen onnodig dichtgetimmerde privacywetgeving bij het gebruik van deze registraties. Collega's prof. Van Leeuwen, beschermvrouwe van het medisch dossier,⁽⁴⁹⁾ en dr. Coebergh, gedragscode-lobbyist, hebben al veel bestaande en aanstaande regelgeving weten aan te passen en daarmee het onderzoek van anderen gefaciliteerd.

Er bestaan echter nog grote belemmeringen. Een daarvan is gelegen in de Gemeentelijke Basisadministratie, de GBA. In de GBA zijn actuele adres- en vitale statusgegevens opgenomen van elke inwoner van Nederland. Ons ziekenhuis heeft inmiddels een off-line aansluiting op de GBA, maar deze aansluiting is alleen geautoriseerd voor patiëntenzorg, waarvoor die helemaal niet nodig is, maar niet voor onderzoek. In de praktijk wordt de GBA daarom alleen geraadpleegd wanneer een rekening voor een patiënt onbestelbaar terugkomt. Naar mijn mening moet elk

universitair medisch centrum snel een GBA-autorisatie voor onderzoek krijgen, in Nijmegen bijvoorbeeld onder beheer van het onderzoeksinstituut of de Commissie Mensgebonden Onderzoek. Het lijkt mij absoluut noodzakelijk dat we eerst dit soort faciliteiten en regelgeving geoptimaliseerd hebben, voordat we intensief gaan nadenken over zaken zoals nationale biobanken.

3. Goede onderzoekers.

Gelukkig hebben we aan goede onderzoekers geen gebrek. We leiden ze zelf op. Een oratie is de geëigende gelegenheid om een visie op het onderwijs te geven. Toch zal ik slechts kort op onderwijs ingaan. Ten eerste omdat een profileringsleerstoel kanker-epidemiologie meer bedoeld is om onderzoek dan onderwijs op de kaart te zetten. Ten tweede omdat ik denk dat ik mijn onderwijscollega's noch de studenten hoeft te overtuigen van mijn aandacht voor het onderwijs.

Toch wil ik enkele gedachten met u delen. De opleiding biomedische wetenschappen aan de Katholieke Universiteit Nijmegen bestaat dit jaar twintig jaar. Door de grote inzet van velen, waarbij ik de namen van Bex, Zielhuis, Daemen, Wouters en Russel niet ongenoemd wil laten, staat er een opleiding als een huis. Al vele Elseviergidsen en visitaties lang de beste in Nederland. En we willen graag de beste blijven. Dat betekent dat we niet stil kunnen blijven staan. Een zwakke plek van onze opleiding is het feit dat we wel binnen de organisatie de nieuwe bachelor-masterstructuur geruisloos hebben ingevoerd, maar niet de internationalisering van de opleiding die daarbij hoort. Een opleiding krijgt pas echt internationale allure wanneer buitenlandse studenten hun weg naar Nijmegen vinden. We zullen niet terughoudend mogen zijn om deze gang naar Nijmegen te faciliteren. Het advies van de UMCN Projectgroep Internationalisering beschrijft mijns inziens de route.

Ook de opleiding geneeskunde in Nijmegen behoort tot de besten van Nederland. Toch ligt er, overigens niet alleen voor Nijmegen, een groot gevaar op de loer voor de kwaliteit. Toen ik twintig jaar geleden in Nijmegen kwam studeren was de numerus fixus 165. Ondertussen is die verdubbeld tot 330. De maximumcapaciteit is daarmee eigenlijk bereikt. Toch zal de overheid druk uitoefenen om het aantal eerstejaars studenten geneeskunde fors te verhogen. We zullen zeer alert moeten zijn dat deze extra belasting van de organisatie zich niet vertaalt in kwaliteitsverlies. De wetenschappelijke vorming van de geneeskundestudent heeft daarbij speciale aandacht. Zeker gezien de opvatting van de huidige staatssecretaris dat geneeskunde louter

een beroepsopleiding is. Samen met mijn directe collega's wil ik me graag inzetten om die wetenschappelijke vorming in het kerncurriculum verder uit te bouwen. Bovendien zou Nijmegen zich mijns inziens kunnen profileren door voor de beste studenten een combinatieprogramma aan te bieden voor een gelijktijdige opleiding tot arts en biomedisch wetenschapper.

Dankwoord

Aan het einde van dit verhaal wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken. Het college van bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud wil ik graag bedanken voor instelling van deze leerstoel en mijn benoeming als eerste leerstoelhouder. Ik zal mijn uiterste best doen om de Nijmeegse kankerepidemiologie nog beter op de kaart te zetten.

Studenten geneeskunde en, met name, biomedische wetenschappen. Jullie hebben je sterk gemaakt voor de eerste benoeming van een ex-collega van jullie tot hoogleraar. Ik beschouw dat als een zeer groot compliment. Ik beloof jullie dat ik onderwijs even serieus blijf nemen als onderzoek.

Hooggeleerden Verbeek en Zielhuis, beste opleiders André en Gerhard. Na twintig jaar zijn jullie nog steeds mijn belangrijkste bron van kennis. Jullie hebben altijd een onvoorwaardelijk vertrouwen in mij gehad. Ik hoop dat ik dat niet zal beschamen. Hooggeleerden Witjes, Schalken, en Debruyne, zeergeleerde Mulders, beste Fred, Jack, Frans en Peter. Epidemiologie wordt pas leuk in een speeltuin, in mijn geval de urologie. De hechte samenwerking met jullie geeft mij het gevoel dat ik niet met collega's, maar met echte vrienden in die speeltuin zit. Ik hoop dat nog lang zo te mogen ervaren.

Collega-stafleden en medewerkers van de afdeling epidemiologie en biostatistiek, de afdeling urologie en het laboratorium voor experimentele urologie. Natuurlijk kan ik niet iedereen met naam noemen. Maar weet dat ik jullie collegialiteit bijzonder waardeer.

Zeergeleerden De Vegt, Swinkels en Den Heijer, beste Femmie, Dorine en Martin. We beseffen misschien te weinig dat we met de Nijmegen Biomedische Studie in korte tijd een kunststukje hebben uitgehaald. Ik hoop dat ik samen met jullie daar nog twintig jaar van mag profiteren.

Zeergeleerden Van der Linden, Lennards en Van Dijck, beste Toon, Christianne en Jos. Het Integraal Kankercentrum Oost heeft mij op het pad gezet van de kankerepidemiologie. De samenwerking was, is en zal, naar ik hoop, vruchtbaar blijven.

Hooggeleerden Geurts van Kessel en Brunner, zeergeleerden Franke, Coenen, Scheffer en Hoogerbrugge, beste Ad, Han, Barbara, Marieke, Hans en Nicoline. Samen met al jullie collega's hebben jullie de afdeling antropogenetica gemaakt tot misschien wel de beste van Nederland. Zonder jullie expertise is de kankerepidemiologie in Nijmegen nergens. Ik prijs mij gelukkig dat ik altijd bij jullie aan kan kloppen.

Zeergeleerde Aben, beste Katja. Jij was niet de enige, niet de eerste, maar wel de meest belangrijke promovenda voor mij. Door je inzet en je kunde ben je ondertussen mijn onmisbare rechterhand. Je rare hobby's, hockey en een sporadisch filtersigaretje, zie ik wel door de vingers.

Lieve pa en ma, Jan en Lies. Eigenlijk vind ik dit ceremonieel maar niks. Maar de glunder op jullie gezicht maakt alles goed. Ik hoop dat ik nog lang van jullie mag genieten.

Lieve Claire, Marenne, Danique, en Jan. Niet alleen kanker, maar ook kankerepidemiologie is een kwestie van tijd. Wij zijn daarom veel minder samen dan goed zou zijn. Ik doe jullie daarmee tekort. Maar mezelf nog veel meer!

Volgens mij is het tijd.

Reference List

1. Visser, O., Siesling, S., and Dijck, J.A.A.M. van, *Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Eleventh report of the Netherlands Cancer Registry*. Utrecht, Vereniging van Integrale Kankercentra, 2003.
2. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., and Parkin, D.M., 'GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0.', in: *IARC CancerBase* No. 5. 2001. Lyon, IARC press.
3. Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J. and Pisani, P., 'Estimating the world cancer burden: Globocan 2000.', in: *Int.J.Cancer* 2001;94(2):153-6.
4. Hanahan, D. and Weinberg, R.A., 'The hallmarks of cancer.', in: *Cell* 2000;100(1):57-70.
5. Hahn, W.C. and Weinberg, R.A., 'Rules for making human tumor cells.', in: *N.Engl.J.Med.* 2002;347(20):1593-603.
6. Weinberg, R.A., *One renegade cell. The quest for the origins of cancer*. London, Weidenfeld & Nicholson, 1998.
7. Campisi, J., 'Cancer and ageing: rival demons?', in: *Nat.Rev.Cancer* 2003;3(5):339-49.
8. Kinzler, K.W. and Vogelstein, B., 'Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers.', in: *Nature* 1997;386(6627):761, 763.
9. *Statline*. Voorburg/Heerlen, Centraal Bureau voor de Statistiek, 2003.
10. Williams, G.C., 'Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence.', in: *Evolution* 1957;11:398-411.
11. Kirkwood, T.B. and Austad, S.N., 'Why do we age?', in: *Nature* 2000;408(6809):233-8.
12. Krtolica, A. and Campisi, J., 'Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging stroma.', in: *Int.J.Biochem.Cell Biol.* 2002;34(11):1401-14.
13. Jong, A.H. de en Hilderink, H.B.M. *Lange-termijn bevolkingsscenario's voor Nederland*. Bilthoven, RIVM, 2004 (RIVM rapport 408129027).
14. Siesling, S., Dijck, J.A. van, Visser, O. and Coebergh, J.W., 'Trends in incidence of and mortality from cancer in The Netherlands in the period 1989-1998.', in: *Eur.J.Cancer* 2003;39(17):2521-30.
15. Bonneux, L.G., Looman, C.W. en Coebergh, J.W., 'Sterfte door roken in Nederland: 1,2 miljoen tabaksdoden tussen 1950 en 2015.', in: *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 2003;147(19):917-21.
16. Peto, R., Darby, S., Deo, H., Silcocks, P., Whitley, E. and Doll, R., 'Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies.', in: *BMJ* 2000;321(7257):323-9.
17. Coleman, T., 'Cessation interventions in routine health care.', in: *BMJ* 2004;328(7440):631-3.

18. Coleman, T., 'ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support.', in: *BMJ* 2004;328(7436):397-9.
19. Vineis, P., Alavanja, M., Buffler, P., Fontham, E., Franceschi, S., Gao, Y.T., Gupta, P.C., Hackshaw, A., Matos, E., Samet, J., Sitas, F., Smith, J., Stayner, L., Straif, K., Thun, M.J., Wichmann, H.E., Wu, A.H., Zaridze, D., Peto, R. and Doll, R., 'Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence.', in: *J.Natl.Cancer Inst.* 2004;96(2):99-106.
20. *The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2000 Report.* New York, United Nations, 2000.
21. Rahu, M., 'Health effects of the Chernobyl accident: fears, rumours and the truth.', in: *Eur.J.Cancer* 2003;39(3):295-9.
22. Boyle, P., Autier, P., Bartelink, H., Baselga, J., Boffetta, P., Burn, J., Burns, H.J., Christensen, L., Denis, L., Dicato, M., Diehl, V., Doll, R., Franceschi, S., Gillis, C.R., Gray, N., Gričute, L., Hackshaw, A., Kasler, M., Kogevinas, M., Kvinnsland, S., La Vecchia, C., Levi, F., McVie, J.G., Maisonneuve, P., Martin-Moreno, J.M., Bishop, J.N., Oleari, F., Perrin, P., Quinn, M., Richards, M., Ringborg, U., Scully, C., Siracka, E., Storm, H., Tubiana, M., Tursz, T., Veronesi, U., Wald, N., Weber, W., Zaridze, D.G., Zatonski, W. and Zur, H.H., 'European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003).', in: *Ann.Oncol.* 2003;14(7):973-1005.
23. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding, *De rol van voeding bij het ontstaan van kanker.* Amsterdam, KWF Kankerbestrijding, 2004.
24. Albanes, D., Heinonen, O.P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Edwards, B.K., Rautalahti, M., Hartman, A.M., Palmgren, J., Freedman, L.S., Haapakoski, J., Barrett, M.J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E.R., Tangrea, J.A., Teppo, L., Askin, F.B., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P. and Huttunen, J.K., 'Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance.', in: *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88(21):1560-70.
25. Virtamo, J., Pietinen, P., Huttunen, J.K., Korhonen, P., Malila, N., Virtanen, M.J., Albanes, D., Taylor, P.R. and Albert, P., 'Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up.', in: *JAMA* 2003;290(4):476-85.
26. Woodson, K., Tangrea, J.A., Barrett, M.J., Virtamo, J., Taylor, P.R., Albanes, D., 'Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers.', in: *J.Natl.Cancer Inst.* 1999;91(20):1738-43.
27. Omenn, G.S., Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Balmes, J., Cullen, M.R., Glass, A., Keogh, J.P., Meyskens Jr., F.L., Valanis, B., Williams Jr, J.H., Barnhart, S., Cherniack, M.G., Brodtkin, C.A. and Hammar, S., 'Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial.', in: *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88(21):1550-9.
28. Sabichi, A.L., Demierre, M.F., Hawk, E.T., Lerman, C.E. and Lippman, S.M., 'Frontiers in cancer prevention research.', in: *Cancer Res.* 2003;63(18):5649-55.
29. Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Miller, G.J., Ford, L.G., Lieber, M.M., Cespedes, R.D., Atkins, J.N., Lippman, S.M., Carlin, S.M., Ryan, A., Szczepanek, C.M., Crowley, J.J. and Coltman Jr, C.A., 'The influence of finasteride on the development of prostate cancer.', in: *N.Engl.J.Med.* 2003;349(3):215-24.
30. Thompson, I.M., Klein, E.A., Lippman, S.M., Coltman, C.A. and Djavan, B., 'Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective.', in: *Eur.Urol.* 2003;44(6):650-5.
31. Tuynman, J.B., Hulscher, J.B., Steller, E.P., Lanschot, J.J. van en Richel, D.J., 'Cyclo-oxygenase(COX)-2-remming bij de preventie en de behandeling van colorectaal carcinoom.', in: *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 2003;147(45):2207-12.
32. Kleibeuker, J.H. en Vries, E.G., 'Preventie van darmkanker: acetylsalicylzuur en cyclo-oxygenase-2-remmers onvoldoende effectief', in: *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 2003;147(45):2203-7.
33. Giard, R.W., 'Screening: zorgvuldige afwegingen versus commerciële medicalisering.', in: *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 2003;147(39):1893-6.
34. *Bevolkingsonderzoek naar dikkedarmkanker.* Den Haag, Gezondheidsraad, 2001 (publicatienr 2001/01).
35. Draisma, G., Boer, R., Otto, S.J., Cruijsen, I.W. van der, Damhuis, R.A., Schroder, F.H., and Koning, H.J. de, 'Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.', in: *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95(12):868-78.
36. Madalinska, J.B., Essink-Bot, M.L., Koning, H.J. de, Kirkels, W.J., Maas P.J. van der and Schroder, F.H., 'Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer.', in: *J.Clin.Oncol.* 2001;19(6):1619-28.
37. Ransohoff, D.F., McNaughton, C.M. and Fowler, F.J., 'Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback.', in: *Am.J.Med.* 2002;113(8):663-7.

38. Klaveren R.J. van, Habbema, J.D., Koning, H.J. de, Oudkerk, M., Damhuis, R.A. en Hoogsteden, H.C., 'Longkankerscreening in Nederland: de rol van spiraal-CT.', in: *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 2001;145(11):521-6.
39. Commissie WBO, *Wet bevolkingsonderzoek: CT-screening op longkanker*. Den Haag, Gezondheidsraad, 2000 (publicatienr 2000/04WBO).
40. Aben, K.K.H., Witjes, J.A., Schoenberg, M.P., Hulsbergen-van de Kaa, C., Verbeek, A.L. and Kiemeny, L.A., 'Familial aggregation of urothelial cell carcinoma.', in: *Int.J Cancer* 2002;98(2):274-8.
41. Aben, K.K.H., Cloos, J., Koper, N.P., Braakhuis, B.J., Witjes, J.A. and Kiemeny, L.A., 'Mutagen sensitivity in patients with familial and non-familial urothelial cell carcinoma.', in: *Int.J Cancer* 2000;88(3):493-6.
42. Schoenberg, M., Kiemeny, L., Walsh, P.C., Griffin, C.A. and Sidransky, D., 'Germline translocation t(5;20)(p15;q11) and familial transitional cell carcinoma.', in: *J Urol.* 1996;155(3):1035-6.
43. Guo, Z., Linn, J.F., Wu, G., Anzick, S.L., Eisenberger, C.F., Halachmi, S., Cohen, Y., Fomenkov, A., Hoque, M.O., Okami, K., Steiner, G., Engles, J.M., Osada, M., Moon, C., Ratovitski, E., Trent, J.M., Meltzer, P.S., Westra, W.H., Kiemeny, L.A., Schoenberg, M.P., Sidransky D. and Trink, B., 'CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer.', in: *Nat.Med.* 2004;.
44. Aben, K.K.H., Macville, M.V., Smeets, D.F., Schoenberg, M.P., Witjes, J.A. and Kiemeny, L.A., 'Absence of karyotype abnormalities in patients with familial urothelial cell carcinoma.', in: *Urology* 2001;57(2):266-9.
45. Veltman, J.A., Fridlyand, J., Pejavar, S., Olshen, A.B., Korkola, J.E., Vries, S. de, Carroll, P., Kuo, W.L., Pinkel, D., Albertson, D., Cordon-Cardo, C., Jain, A.N. and Waldman, F.M., 'Array-based comparative genomic hybridization for genome-wide screening of DNA copy number in bladder tumors.', in: *Cancer Res.* 2003;63(11):2872-80.
46. Caporaso, N.E., 'Why have we failed to find the low penetrance genetic constituents of common cancers?', in: *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1544-9.
47. Erichsen, H.C. and Chanock, S.J., 'SNPs in cancer research and treatment.', in: *Br.J.Cancer*
48. Smith, G.D. and Ebrahim, S., 'Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations.', in: *Int.J.Epidemiol.* 2004;33(1):30-42.
49. *Bewaartermijn patiëntengegevens*. Den Haag, Gezondheidsraad, 2004 (Publicatie nr 2004/08):.