

2 Epidemiologie en risicofactoren van kanker

Sabine Siesling & Jeroen Derksen

2.1 Inleiding

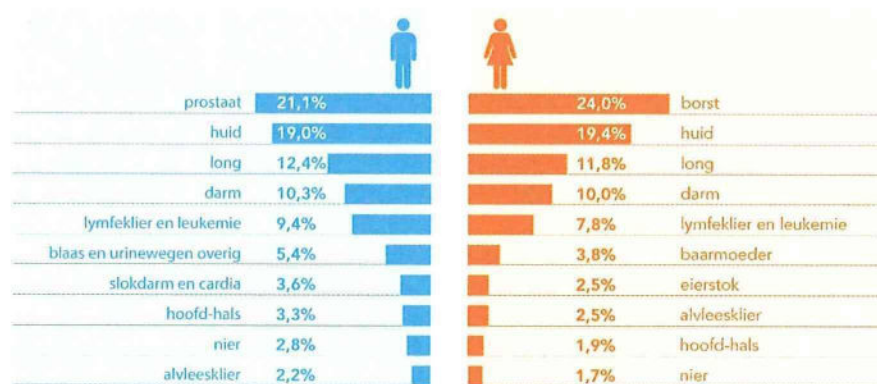
Kanker heeft een toenemende impact op de bevolking. Sinds 2008 is kanker doodsoorzaak nummer één in Nederland (opendata.cbs.nl). Daarnaast groeit het aantal mensen dat ieder jaar de diagnose kanker krijgt nog steeds. Dit hangt samen met de blootstelling aan risicofactoren, maar vooral ook met de toenemende vergrijzing. Aangezien kanker vooral een ouderdomsziekte is, zal het voorkomen van kanker de komende decennia alleen maar toenemen. Er zijn echter ook positieve ontwikkelingen. Dankzij vroege opsporing en effectievere behandelmethoden neemt het aantal patiënten dat de ziekte overleeft fors toe. Dit leidt ertoe dat er steeds meer mensen, met en na kanker, onderdeel uitmaken van de samenleving. Kankerepidemiologie houdt zich bezig met vraagstukken specifiek op kanker gericht en kan met de epidemiologische maten (zie box 2.1: Epidemiologische kernbegrippen) inzicht geven in het kankervraagstuk als geheel. Dit kan als basis dienen voor het evalueren van klinische ontwikkelingen, het ondersteunen van het maken van beleidskeuzes en het meten van de effecten van deze beleidskeuzes.

Sinds 1989 is de incidentie, prevalentie en overleving van kanker in Nederland op landelijke schaal bekend, dankzij de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), die wordt beheerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL, iknl.nl, cijfersoverkanker.nl). Daarnaast houdt het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS, cbs.nl, statline.nl) de sterfte aan kanker bij. De getallen die in dit hoofdstuk worden genoemd zijn van deze bronnen afkomstig.

2.2 Het aantal nieuwe diagnoses kanker: de incidentie

In figuur 2.1 zijn de meest voorkomende vormen van kanker in 2020, voor mannen en vrouwen apart, weergegeven. Bij mannen zijn kanker van de prostaat, huid, long en dikke darm, het meest frequent, bij vrouwen zijn dat borst-, huid-, long- en darmkanker. Een belangrijke opmerking die hier gemaakt moet worden, is dat het basaalcelcarcinoom (BCC) van de huid, een vorm van huidkanker met een relatief zeer gunstige prognose, niet in deze cijfers is meegenomen (zie paragraaf 2.6). Op basis van de regio's in Nederland waar IKNL deze vorm van huidkanker vastlegt, blijkt dat jaarlijks ongeveer 30.000 mensen een eerste keer met een BCC worden gediagnosticeerd. Een groot deel van deze patiënten zal in de loop van de tijd meerdere BCC's ontwikkelen (de Vries et al., 2012). Daarmee is het BCC niet alleen de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland, maar legt het ook een enorm beslag op de (dermatologische) gezondheidszorg. Afhankelijk van de plaats op het lichaam, bijvoorbeeld het gelaat, wordt deze vorm door de patiënt als zeer belastend ervaren.

Er treden in de loop der tijd grote veranderingen op in het voorkomen van kanker. Voor kanker in het algemeen is er een sterke stijging van het aantal patiënten dat jaarlijks met kanker wordt geconfronteerd, sinds het begin van de NKR (figuur 2.2). Tussen 1989 en 2020 verdubbelde het aantal nieuwe patiënten per jaar in Nederland bijna: van 55.732 naar 119.240 in 2019 en 115.047 in 2020. De stijging is met name te wijten aan de toenemende vergrij-



excl. basaalcelcarcinoom, DCIS en niet-invasieve urinewegtumoren

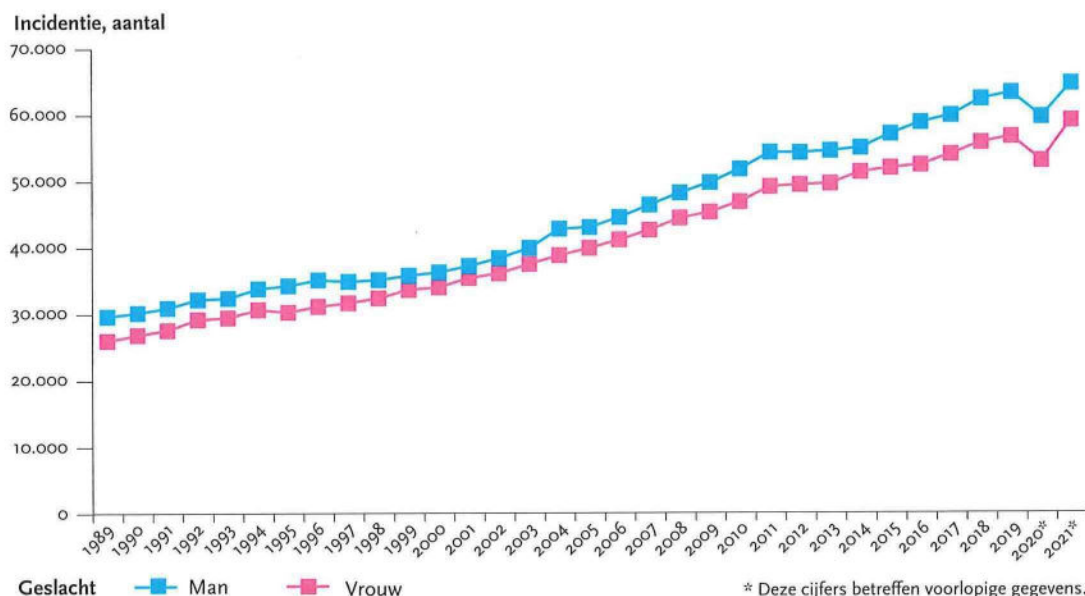
Figuur 2.1 Top 10 van meest voorkomende lokalisaties van kanker in 2020, in Nederland, voor mannen en vrouwen apart (voorlopige cijfers). Bron: cijfersoverkanker.nl.

zing in Nederland, samen met het feit dat de meeste vormen van kanker vaker voorkomen op oudere leeftijd.

Het totale aantal nieuwe diagnoses kanker in 2020 is minder dan in 2019. Dat was sinds het bestaan van de NKR de eerste, en onverwachte, daling in het aantal diagnoses. De oorzaak hiervan is de invloed van de uitbraak van de COVID-pandemie in februari 2020 in Nederland. Hierdoor gingen mensen met klachten minder snel naar de huisarts en was het diagnostisch traject suboptimaal. Daarnaast

werden de landelijke bevolkingsonderzoeken naar borstkanker, darmkanker en baarmoederhalskanker tijdelijk stopgezet. Bij verschillende tumorsoorten werd tijdens de eerste golf (februari tot en met juni 2020) van de COVID-pandemie dan ook een daling in het aantal diagnoses gezien. Vooral voor borstkanker leidde dit tot een lager aantal diagnoses over heel 2020 (figuur 2.3).

Door middel van bepaalde berekeningen (zie box 2.1: Epidemiologische kernbegrippen) is te corrigeren voor het effect van de vergrijzing en voor



Figuur 2.2 Absoluut aantal nieuwe patiënten met de diagnose kanker, per jaar in Nederland, niet gecorrigeerd voor bevolkingsopbouw. Bron: cijfersoverkanker.nl.

Aantal nieuwe kankerpatiënten* in 2020 t.o.v. 2019

	2020	2019	
plaveiselcarcinoom van de huid	14.900	14.700	+
longkanker	13.900	14.200	-
borstkanker	13.200	14.900	---
prostaatkanker	12.800	13.500	--
darmkanker	11.700	12.800	--
hematologische maligniteiten	9.900	10.300	-
melanoom van de huid	6.800	7.000	-
blaaskanker	3.700	3.600	+
slokdarmkanker (incl. cardia)	3.100	3.100	0
hoofd-halskanker	3.000	3.100	-
alvleesklierkanker	2.700	2.800	-
nierkanker	2.600	2.700	-
baarmoederkanker	2.100	2.100	0
eierstokkanker (incl. eileider)	1.400	1.500	--
hersentumor	1.400	1.400	0
maagkanker	1.000	1.100	--
totaal***	115.000	119.000	-

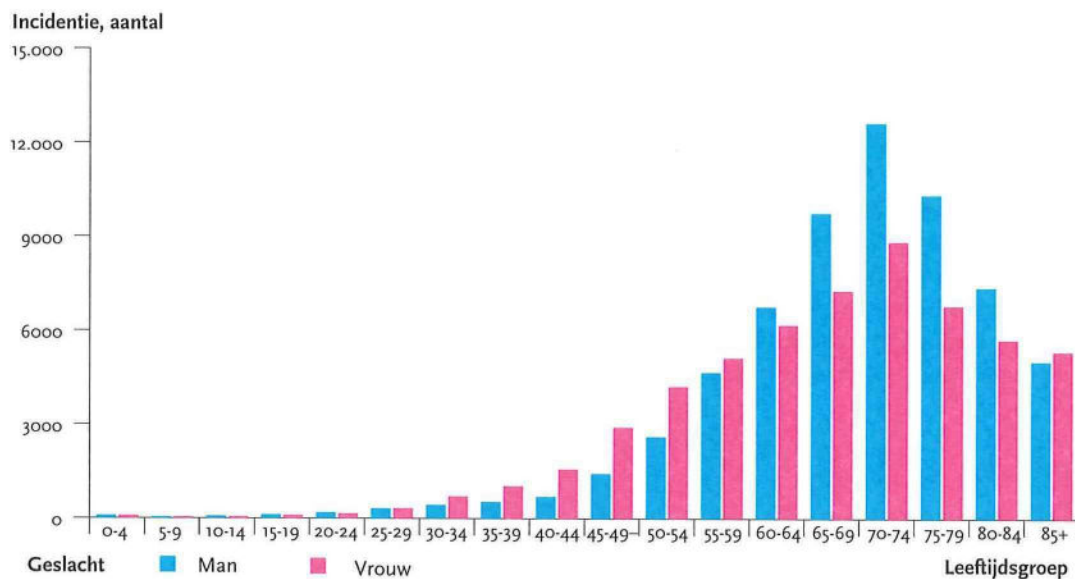
* invasieve tumoren ** incl. nierbekken/urineleider
*** excl. basaalcelcarcinoom van de huid

bron: NCI

legenda

- 0 = gelijk
- ± = toename <5%
- = afname <5%
- = afname 5-10%
- = afname >10%
- Ⓢ = sterke daling t.o.v. 2019 door de tijdelijke onderbreking van de bevolkingsonderzoeken naar borst- en darmkanker

Figuur 2.3 Absoluut aantal nieuwe patiënten met de diagnose kanker, 2020 vergeleken met 2019 in Nederland, niet gecorrigeerd voor bevolkingsopbouw. Bron: cijfersoverkanker.nl.



Figuur 2.4 Absoluut aantal kankerdiagnoses per leeftijdsgroep in Nederland in 2019, alle vormen van kanker (exclusief BCC). Bron: cijfersoverkanker.nl.

groei van de bevolking. Daaruit blijkt dat niet alleen vanwege de vergrijzing en toenemende bevolkingsaantallen kanker toeneemt, maar dat de kans op het krijgen van kanker ook in absolute zin is toegenomen. Die kans is bij vrouwen de afgelopen decennia sterker toegenomen dan bij mannen. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat mannen in de tweede helft van de twintigste eeuw minder zijn gaan roken, terwijl vrouwen langer in groten getale zijn blijven doorroken. Dit vertaalt zich in een duidelijk stijgende trend bij longkanker onder vrouwen, in tegenstelling tot de trend bij mannen.

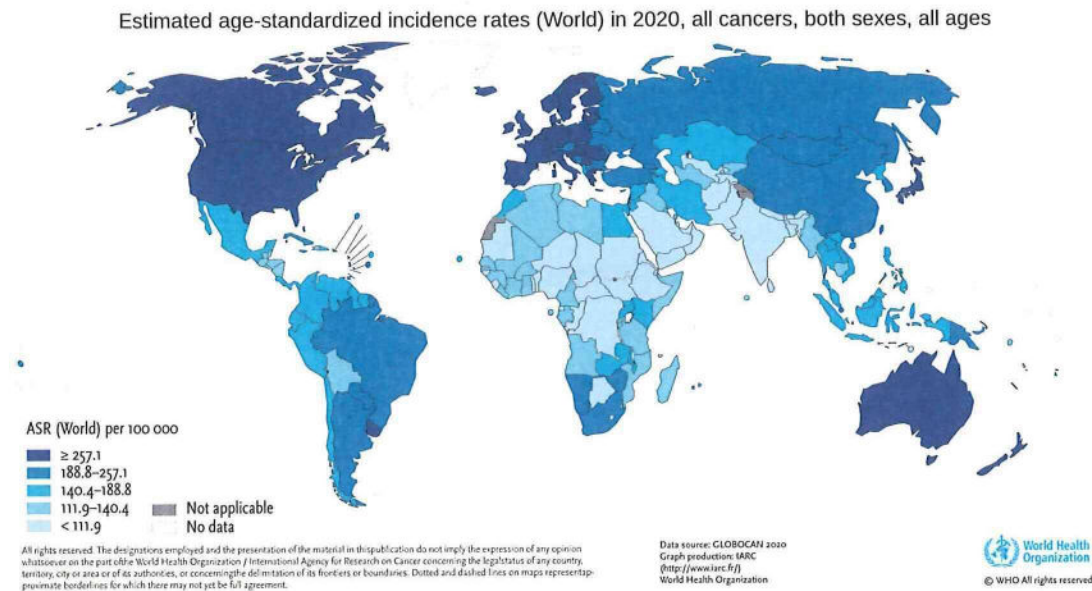
Kanker is een ziekte die zich met name op oudere leeftijd openbaart (figuur 2.4). Om de verstoring in de aantallen diagnoses door de COVID-uitbraak te vermijden presenteren we in de volgende figuren de gegevens van 2019.

Aangezien de babyboomgeneratie in Nederland de leeftijd van 80 nog niet bereikt heeft, betekent dit dat het aantal patiënten dat de komende jaren zal worden gediagnosticeerd met kanker alleen nog maar verder zal toenemen. De gemiddelde leeftijd van de kankerpatiënten zal ook toenemen, evenals de klinische complexiteit waarmee de patiënt en de behandelaar zullen worden geconfronteerd, onder andere vanwege comorbiditeit (Janssen-Heijnen et al., 2005). Per tumorsoort worden grote verschillen in prevalentie van de verschillende typen comorbiditeit gezien, die onder andere verklaard worden door overeenkomstige risicofactoren, zoals roken bij COPD en longkanker. De afgelopen jaren is een

duidelijke trend waarneembaar van een toename in de prevalentie van met name leefstijlgerelateerde comorbiditeit, ook na correctie voor het toenemen van de gemiddelde leeftijd (Aarts et al., 2015; Karimi et al., 2014; van Leersum et al., 2013).

Binnen Europa en wereldwijd wordt op diverse websites en in rapportages gebruikgemaakt van gegevens van erkende kankerregistraties, waarvan de NKR onderdeel uitmaakt. De incidentie van kanker in Nederland is vrij hoog. Nederland neemt in Europa de derde plaats in op de ranglijst van landen waar kanker het meest voorkomt (ecis.jrc.ec.europa.eu, schattingen over 2020); bij vrouwen staat Nederland ook op de derde plaats. Dit wordt veroorzaakt door het, ten opzichte van andere landen, veel voorkomen van borst-, long- en darmkanker en melanoom van de huid. Bij mannen staat Nederland op de tiende plaats. Bij melanoom van de huid staan mannen op de eerste plaats. Bij darmkanker staan de Nederlandse mannen op plaats zes en bij prostaat- en longkanker komen we niet voor in de top 10.

Wereldwijd verschilt de incidentie per tumorsoort enorm (gco.iarc.fr). In de westerse landen komt kanker het meest voor (figuur 2.5). De incidentie van borstkanker blijkt ongeveer vijfvoudig te verschillen, terwijl die van prostaatkanker wel een factor 50 tot 100 verschilt. Longkanker, borstkanker, dikkedarmkanker en prostaatkanker komen zeer veel voor in Noord-Amerika en Noordwest-Europa, en weinig in Zuidoost-Azië. De verschillen in pros-



Figuur 2.5 Aantal nieuwe patiënten met de diagnose kanker, per 100.000 inwoners per jaar per land, gecorrigeerd voor bevolkingsopbouw met behulp van de World Standardized Rate (WSR). Bron: gco.iarc.fr (GLOBOCAN).

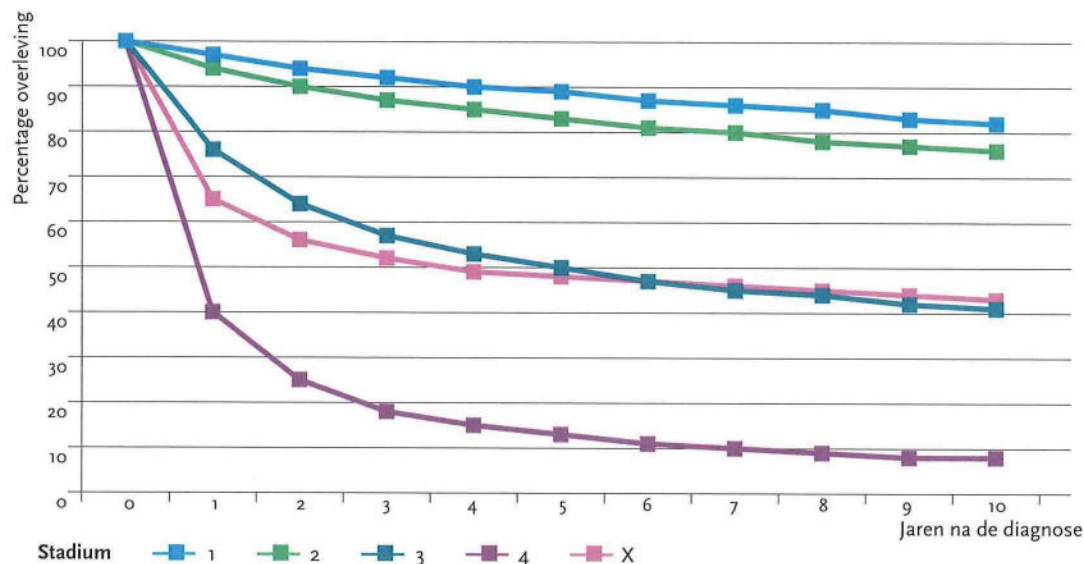
taatkanker zijn gerelateerd aan de levensverwachting (prostaatkanker komt bijvoorbeeld vooral voor bij oudere mannen) en aan vroege detectie (screening op een verhoogde waarde van het prostaatspecifiek antigeen, PSA). Maagkanker komt nog veel voor in het Midden-Oosten en Mongolië en enkele landen in Afrika en Zuid-Amerika. Baarmoederhalskanker komt veel voor in een aantal gebieden in Afrika, Zuid- en Midden-Amerika en Azië, terwijl de incidentie in de westerse wereld relatief laag is. Lange tijd is baarmoederhalskanker de meest voorkomende kanker bij vrouwen in deze landen geweest, echter, nu komt in veel van deze landen, net als in de westerse wereld, borstkanker het meest voor. Dit relateert aan de toename in levensverwachting, toename in risicofactoren en afname van baarmoederhalskanker door preventie en screening.

Opvallend zijn de hoge incidentiecijfers van, met tabak samenhangende vormen van, kanker bij mannen – vooral longkanker is ondanks de recente daling in incidentie nog steeds hoog – en de relatief lage cijfers van deze tumoren bij vrouwen. De grote internationale verschillen in longkankerincidentie kunnen grotendeels verklaard worden door deze verschillen in rookgewoonten.

2.3 Overleving na kanker

De afgelopen decennia is de overleving van kanker in Nederland sterk toegenomen. Van alle kankerpatiënten die de diagnose hadden in de periode 2011-2018 was vijf jaar na de diagnose nog 65% in leven, wat een toename is ten opzichte van de periode 1981-1990, waar slechts 45% vijf jaar na de diagnose nog in leven was. De overleving is sterk gerelateerd aan het stadium bij diagnose. Hierbij speelt de vroege detectie een belangrijke rol. Hoe eerder de kanker wordt ontdekt, hoe vaker een curatieve behandeling kan worden gegeven, die de prognose verbetert en ook mogelijk minder invasief is en dus minder belastend is voor de patiënt (figuur 2.6). Daarnaast spelen betere behandelmogelijkheden een rol bij de toename in overleving. Hierbij wordt er steeds meer aandacht gegeven aan de kwaliteit van de zorg en de transparantie daarin.

De overleving wordt sterk bepaald door de lokalisatie van de tumor. De beste vijfjaarsoverleving (periode 2011-2018) hebben onder meer ductaal carcinoma in situ van borstkanker (100%), zaadbalkanker (93%), prostaatkanker (88%) en invasieve borstkanker (88%); de slechtste prognose hebben alveesklieerkanker (< 5%) en kleincellige longkanker (< 5%). Deze vijfjaarsoverleving verschilt tussen de verschillende kankersoorten en is afhankelijk van het stadium bij diagnose. Het vroegtijdig ontdekken is bij verschillende tumoren lastig in verband met



Figuur 2.6 Relatieve vijfjaarsoverleving na invasieve kanker in Nederland per stadium bij diagnose (TNM 6e editie), alle vormen van kanker gecombineerd. Bron: cijfersoverkanker.nl.

vage en aspecifieke klachten, of het ontwikkelen van klachten in een laat stadium (KWF Kankerbestrijding, 2014).

De overleving van endeldarmkanker (rectumcarcinoom) laat een duidelijke verbetering zien. Bij het rectumcarcinoom zijn verbeterde behandelmethoden, waaronder adequatere vormen van chirurgie, een belangrijke verklaring voor de verbeterde overleving (Elferink et al., 2010; van Gijn et al., 2011). Voor melanoom en longkanker zijn er nieuwe middelen ontdekt die veelbelovend zijn. Echter, de winst is vaak eerder uit te drukken in maanden dan in jaren. De overleving is echter ook in belangrijke mate afhankelijk van de leeftijd bij diagnose. Dit heeft deels te maken met het feit dat oudere patiënten vaker comorbiditeit hebben.

2.4 Prevalentie

De 10-jaarsprevalentie, het aantal personen in Nederland dat in 2020 kanker had of heeft gehad tot 10 jaar na de diagnose, was 604.211. Een deel van deze mensen is nog onder behandeling, heeft nog actieve follow-up om eventuele terugkeer van ziekte vroegtijdig op te sporen, psychosociale klachten te ondervangen en eventuele late gevolgen van de kanker en de kankerbehandeling te detecteren en behandelen. Vrouwen maken het grootste deel uit van de prevalentie, omdat een groot deel van de tumo-

ren bij vrouwen een goede overleving heeft, denk hierbij aan borstkanker. Door een toename in overleving en prevalentie treedt ook de kwaliteit van leven steeds meer naar voren. De patiënt staat daarbij centraal, hetgeen zich uit in een grotere belangstelling, vanuit de kliniek, voor het meten van deze kwaliteit van leven en patient-reported outcome measures (PROM's), zowel tijdens als na de afronding van de behandeling.

Mensen met en na kanker kunnen tegen verschillende problemen aanlopen, die uiteenlopen van kans op de terugkeer van kanker of late effecten van de behandeling tot problemen bij terugkeer naar werk (zie hoofdstuk 8).

2.5 Sterfte aan kanker

De sterfte aan kanker (mortaliteit) is een gecombineerde maat van incidentie en overleving. In de afgelopen decennia is het effect van de toegenomen absolute incidentie groter dan de toename in de overleving, waardoor de sterfte in de afgelopen 25 jaar is toegenomen. In 2019 overleden er 45.878 mensen ten gevolge van kanker (opendata.cbs.nl; cijfersoverkanker.nl). Hierin hadden de kankersoorten die vaak in een hoog stadium worden ontdekt en waarbij al uitzaaiingen elders in het lichaam zitten of waarbij deze uitzaaiingen zich in de loop van de ziekte ontwikkelen het grootste aandeel.

2.6 Uiteenlopende trends

De epidemiologische maten hebben invloed op elkaar en voor veel vormen van kanker zijn zeer uiteenlopende trends waar te nemen. Bij borstkanker zien we bijvoorbeeld dat er een stijging is van de incidentie sinds 1989. Deze stijging is deels toe te schrijven aan ongunstige veranderingen in de risicofactoren. Tegelijk is de sterfte gedaald door enerzijds het, in een steeds vroeger stadium, stellen van de diagnose en anderzijds de, in de afgelopen decennia, succesvollere behandelingen (van Leer et al., 1999). Vroegdiagnostiek, als gevolg van het 'prostaatabewustzijn' bij de mannelijke bevolking en de medische beroepsgroep, speelt ook een rol bij de toename in incidentie van prostaatkanker. Bij deze vroegdiagnostiek komen ook relatief goedaardige tumoren aan het licht die vroeger niet klinisch manifest werden, waardoor de overleving van patiënten met prostaatkanker dan ook sterk verbeterd is. Een afname in incidentie zien we bij darmkanker, waar in 2014 in Nederland het bevolkingsonderzoek dikkedarmkanker voor is ingevoerd (rivm.nl; Elferink et al., 2014). Het doel hierbij is de ontdekking van voorstadia en deze te behandelen om zo darmkanker te voorkomen. Na een eerste stijging in de jaren 2014 en 2015, waarbij de prevalentie tumoren bij de screening werden ontdekt, nam de incidentie gestaag af. De verwachting is hiermee een daling in de sterfte te krijgen. Een ander voorbeeld is de incidentie van en sterfte aan maagkanker, die dankzij de invoering van betere voedselconserveringstechnieken en later de eradication van *Helicobacter pylori* sterk is gedaald, een daling die al sinds halverwege de jaren 50 van de vorige eeuw is ingezet (Dassen et al., 2010). Huidkanker daarentegen laat een sterke stijging zien in incidentie (iknlsawebprod.blob.core.windows.net). Van alle diagnoses kanker is ongeveer de helft huidkanker. Jaarlijks komen er bijna 70.000 nieuwe huidkankerpatiënten bij; daarbij gaat het in bijna 86% van de gevallen om een BCC of plaveiselcelcarcinoom. De kans om aan deze soorten huidkanker te overlijden is klein. Voor patiënten met melanoom, de gevaarlijkste vorm van huidkanker, zijn de afgelopen jaren innovatieve middelen ontwikkeld, zoals doelgerichte therapie en immunotherapie, die steeds vaker worden ingezet om de kansen van deze patiënten te verbeteren. Om de stijging van het voorkomen van huidkanker af te remmen is effectieve preventie nodig. Minder blootstelling aan de zon en zonnebank, en

zorgvuldig gebruik van zonnebrandcrème, kunnen de stijging van huidkanker stoppen.

2.7 Risicofactoren voor het krijgen van kanker

Alle soorten kanker ontstaan door veranderingen in het erfelijk materiaal dat verantwoordelijk is voor de celdeling. Hoe komt het nu dat dat erfelijk materiaal (DNA) soms beschadigd raakt? Dit kan komen door zowel endogene als exogene risicofactoren. Endogene risicofactoren zijn aangeboren of verworven, zoals leeftijd, geslacht, obesitas, etniciteit en genetische aanleg. Exogene risicofactoren zijn factoren in de directe leefomgeving van een persoon, zoals leefgewoonten (onder andere roken, alcoholgebruik, voedingsgewoonten en fysieke activiteit), en beroepsmatige blootstelling (onder andere aan asbest, ultraviolette of ioniserende straling en milieuverontreiniging). Tevens kunnen risicofactoren ook worden ingedeeld als modificeerbaar (onder andere roken en voeding) en niet-modificeerbaar (onder andere leeftijd). Modificeerbare risicofactoren zijn factoren die te beïnvloeden zijn door gedragsverandering, al dan niet ondersteund door veranderingen op populatieniveau, bijvoorbeeld door aanpassingen op het werk of nieuwe (inter)nationale wetgeving.

2.8 Oorsprong van onderzoek naar modificeerbare risicofactoren

In 1950 verschenen twee internationale publicaties die als mijlpalen kunnen worden aangemerkt voor de groeiende belangstelling voor de oorzaken van kanker. Ze rapporteerden een duidelijke samenhang tussen roken en het longkankerrisico in de Verenigde Staten (Doll & Hill, 1956; Wynder & Graham, 1950). Een belangrijke uitkomst was ook dat de patiënten met longkanker niet alleen vaker rookten in vergelijking met gezonde controlepersonen, maar ook dat het risico hoger was naarmate de patiënten meer sigaretten per dag rookten. De aanwezigheid van deze dosis-responsrelatie versterkte de bewijskracht. Sindsdien kreeg onderzoek naar oorzaken van kanker steeds meer aandacht, mede omdat het aantal nieuwe kankergevallen in de loop van de jaren verder toenam. Ook na correctie voor de bevolkingstoename en de vergrijzing bleef voor sommige kankervormen door de tijd heen een trend zichtbaar.

Dit wees erop dat er naast genetische factoren andere factoren moesten zijn die het kankerrisico beïnvloeden. Binnen enkele decennia veranderen genen immers niet. Daarnaast werden er grote wereldwijde verschillen in de kankerincidentie en -sterfte opgemerkt. Zo komt borst- en prostaatkanker nu veel vaker voor in de westerse landen, terwijl maagkanker vaker in Azië wordt gediagnosticeerd. Deze geografische verschillen zijn deels toe te schrijven aan genetische verschillen tussen bevolkingsgroepen. Echter, onderzoek bij migranten maakte ook de rol van leefstijl duidelijk zichtbaar. Bij migrantenstudies worden personen die emigreren van één deel van de wereld naar een ander deel, en ook hun kinderen, bestudeerd op het krijgen van kanker. Uit een dergelijke migrantenstudie blijkt bijvoorbeeld dat, na een periode van ongeveer 30 jaar, het optreden van kanker bij migranten uit Japan naar Hawaï vergelijkbaar is met het optreden van kanker bij de autochtone Hawaïaanse bevolking (Maskarinec & Noh, 2004; Peto, 2001). Het optreden van prostaat-, darm- en borstkanker nam toe, terwijl het optreden van maagkanker afnam. Deze toename van kankerincidentie bij de Aziatische migranten trad té snel op om een genetische oorzaak te hebben. Deze migrantenstudies laten zien dat verande-

ring van leefstijl en leefomgeving een belangrijke bijdrage levert aan de hoogte van het kankerrisico. Zo werd in de jaren 60 van de afgelopen eeuw geconcludeerd dat een groot deel van de kankergevallen te voorkomen is door de juiste keuzes in leefstijl en leefomgeving.

2.8.1 Risicofactoren

Onderzoek naar de rol van leefstijl- en omgevingsfactoren op de kankerincidentie (tabel 2.1) laat zien dat roken (van tabak) met afstand de belangrijkste risicofactor is in het Verenigd Koninkrijk en verantwoordelijk is voor maar liefst een vijfde deel (20%) van alle nieuwe kankergevallen in 2010 (Parkin et al., 2011). De relatieve bijdrage van de andere risicofactoren verschilde voor mannen en vrouwen. Bij mannen waren na roken het onvoldoende eten van groenten en fruit (6,1%), werkgerelateerde blootstelling (4,9%) en alcoholconsumptie (4,6%) van invloed; bij vrouwen waren vooral overgewicht en obesitas (6,9%) en infectieuze micro-organismen (3,7%) van invloed op het aantal kankergevallen. Specifiek voor Nederland zijn ook populatie-attributieve fracties (PAF's) (zie box 2.1: Epidemiologische kernbegrippen) gepubliceerd voor leefstijlfactoren

Tabel 2.1 Percentage kankergevallen in het Verenigd Koninkrijk dat aan verschillende risicofactoren toegeschreven kan worden.

Risicofactoren	PAF	Optimale blootstelling
Roken (tabak)	19,4%	Geen
Voeding	9,2%	
• Groente- en fruittekort	4,7%	≥ 5 porties fruit (400 g) per dag
• Overmatig rood en bewerkt vlees	2,7%	Geen
• Vezeltekort	1,5%	≥ 23 g vezels per dag
• Overmatige zoutinname	0,5%	≤ 6 g zout per dag
Overgewicht en obesitas	5,5%	BMI ≤ 25 kg/lengte ²
Alcohol	4,0%	Geen
Beroepsmatige blootstelling	3,7%	Geen
Straling (uv)	3,5%	Als in het 1903-geboortecohort
Infecties	3,1%	Geen
Straling (ioniserend)	1,8%	Geen
Fysieke inactiviteit	1,0%	≥ 30 minuten activiteit, 5 keer per week
Reproductie (borstvoeding)	0,9%	Minimaal 6 maanden
Postmenopauzale hormonen	0,5%	Geen
Alle risicofactoren	42,7%	

PAF = populatie-attributieve fractie. Bron: Parkin et al., 2011.

met betrekking tot het aantal kankergevallen in 2010 (Lanting et al., 2014). Net als in de Engelse studie was roken in Nederland de belangrijkste risicofactor (19%). Andere factoren waar het aantal kankergevallen aan toegeschreven kan worden waren niet-optimale voedingsgewoonten (10%), overgewicht (4%) en alcoholgebruik (3%). De relatieve bijdrage van onvoldoende lichamelijke activiteit was 2%. Tot slot concludeerden de auteurs dat ongeveer een derde van alle kankergevallen en bijna 40% van de kankersterfte is toe te schrijven aan een ongezonde leefstijl. Substantieel anders zijn deze getallen voor ontwikkelingslanden, waar naast roken, infecties een belangrijk aandeel vormen.

2.9 Modificeerbare risicofactoren en de relatie met kanker

Modificeerbare risicofactoren met duidelijke relatie met risico op kanker zijn tabaksgebruik, alcoholinname, infecties, reproductieve en hormonale factoren, voeding, overgewicht en obesitas, fysieke inactiviteit, beroepsmatige blootstellingen, straling en postmenopauzale hormonen (Wild et al., 2020).

2.9.1 Tabaksgebruik

Roken van tabak is gerelateerd aan veel verschillende kankertypen, waaronder kanker van de mondholte, keelholte, lip, slokdarm, maag, darm, lever, pancreas, strottenhoofd, luchtpijp, long, bronchus, baarmoederhals, blaas, nieren en andere urinewegen. Tabak die niet wordt gerookt, maar oraal wordt ingenomen (kauwen), verhoogt het risico op mond-, slokdarm-, blaas- en alveeslierkanker. Er is ook bewijs dat passief roken het risico op longkanker verhoogt. In het algemeen neemt het risico op kanker toe, naarmate er langer en meer gerookt wordt. Na het stoppen van roken, neemt het kankerrisico weer af, maar bij personen die lang gerookt hebben zal het risico niet vergelijkbaar worden met personen die nooit gerookt hebben.

2.9.2 Alcoholinname

Alcoholinname is gerelateerd aan kanker van de mond, lip, keelholte, strottenhoofd, slokdarm, lever, darm en borst. Daarnaast is er sprake van een dosis-responsrelatie; dat wil zeggen dat met elk extra glas alcohol het risico toeneemt. Het beschermend effect van matige alcoholinname (1 glas/dag voor

vrouwen; 2 glazen per dag voor mannen) op cardiovasculaire ziekte geldt dus niet voor het risico op kanker. Men neemt aan dat ethanol de carcinogene component van alcohol is.

2.9.3 Infecties

Inmiddels zijn er 11 soorten (virale, bacteriële en macroparasiet) infecties geassocieerd met een sterk verhoogd kankerrisico (Oh & Weiderpass, 2014). De meest voorkomende is een chronische infectie met *Helicobacter pylori*, wat gerelateerd is aan een verhoogd risico op maagkanker en non-hodgkinlymfoom van de maag. Daarnaast verhoogt het humaan papillomavirus het risico op baarmoederhalskanker en anogenitale en orofaryngeale kanker. Besmetting met hiv en de erbij optredende immunosuppressie verhoogt het risico op virusgerelateerde kankertypen, zoals kaposi sarcome, (non-)hodgkinlymfoom en baarmoederhals- en anus kanker. Bij een chronische infectie met hepatitis B of C heeft men een hoger risico op non-hodgkinlymfoom en leverkanker. Dit verband tussen infecties en kanker biedt mogelijkheden voor preventie en (antimicrobiële) behandeling. Waarschijnlijk zullen infectiegerelateerde kankertypen in de komende jaren afnemen als gevolg van vaccinaties (bijvoorbeeld de sinds 2009 in het Rijksvaccinatieprogramma opgenomen vaccinatie tegen het humaan papillomavirus bij 13-jarige meisjes), voorlichting over veilig drugsgebruik en veilig seksueel gedrag.

2.9.4 Voeding

Voeding kan zowel een nadelige als een gunstige invloed hebben op het risico op het krijgen van kanker. Een belangrijk aspect lijkt de nadelige invloed van bepaalde nutriënten op overgewicht en obesitas, een belangrijke risicofactor voor veel kankertypen. Het vermijden van met suiker gezoete dranken en het vervangen van geraffineerde granen door volkoren zijn belangrijk voor het reduceren van het risico op kanker. Daarnaast is er nu overtuigend bewijs dat een gematigde consumptie van rood vlees, maar vooral bewerkt vlees, het risico op darmkanker kan verminderen. Tevens is een hoge groente- en fruitconsumptie gerelateerd aan een verlaagde kans op kanker in het maag-darmstelsel. In 2010 was 9,6% van de kankergevallen toe te schrijven aan niet-optimale voedingspatronen. Een voedingspatroon waarbij de nadruk ligt op een hoge inname van groenten en fruit, volkorenproducten in plaats

van geraffineerde granen, en een lage inname van rood en bewerkt vlees, suikergezoete dranken en zout, zal het risico op kanker verminderen, evenals op hart- en vaatziekten en diabetes, en de algemene sterfte verminderen. Hoewel onderzoek naar de relatie tussen voeding ná de diagnose kanker en overleving nog steeds beperkt is, ondersteunt recent bewijs een voordeel op overleving bij hetzelfde voedingspatroon dat aanbevolen wordt voor de preventie van kanker. Het Wereld Kanker Onderzoek Fonds (WKOOF) heeft in samenwerking met Wageningen Universiteit, het IKNL en de Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie een platform gecreëerd voor patiënten en zorgprofessionals met antwoorden op veelgestelde vragen rondom voeding en kanker, op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, namelijk voedingenkankerinfo.nl (z.d.).

2.9.5 Fysieke activiteit

Er is sterk epidemiologisch bewijs dat lichamelijk actief zijn het risico op kanker van de blaas, borst, dikke darm, endometrium, nier, slokdarm en maag vermindert. Ook voor fysieke activiteit wordt als verklaring aangenomen dat gewichtsafname of het voorkomen van een gewichtstoename een beschermend effect heeft op alle kankertypen die samenhangen met overgewicht en obesitas. Voor borst- en darmkanker zijn er echter sterke aanwijzingen dat fysieke activiteit het risico ook onafhankelijk van overgewicht en obesitas verlaagt, waarschijnlijk door de positieve invloed ervan op hormonen die aan het ontstaan van kanker gerelateerd zijn. Nog niet bekend is welk type en hoeveel fysieke activiteit precies nodig zijn om het kankerrisico optimaal te beïnvloeden. De huidige aanbeveling volgt de Nederlandse beweegrichtlijn, namelijk minstens 150 minuten per week matig intensieve inspanning, verspreid over diverse dagen, minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten, voor ouderen gecombineerd met balansoefeningen, en voorkom veel stilzitten.

2.9.6 Overgewicht en obesitas

Overgewicht en obesitas vormen een belangrijke risicofactor voor kanker. Er is sterk bewijs voor een verband tussen obesitas en een verhoogd risico op kanker van de postmenopauzale borst, darm, endometrium, eierstok, nier, lever, galblaas, maag, slokdarm en pancreas. Voor de meeste kankertypen

wordt tevens een dosis-responsrelatie gevonden. Het onderliggende mechanisme van de relatie tussen overgewicht en kanker is nog niet helemaal bekend. Er wordt van uitgegaan dat overgewicht leidt tot een verhoging van kankergerelateerde hormoonspiegels en daarmee het risico verhoogt. Bij borst- en endometriumkanker zou dit een verhoogd estradiol of inflammatoir cytokinegehalte kunnen zijn, terwijl bij darmkanker een toename van insuline een rol zou kunnen spelen. Waarschijnlijk zijn er verschillende biologische mechanismen betrokken bij het verband tussen fysieke activiteit, sedentair (zittend) gedrag, obesitas en het risico op kanker, waaronder endogene geslachts- en metabole hormonen, insulineresistentie en chronische ontsteking.

2.9.7 Beroepsmatige blootstellingen

Tot op heden zijn 38 beroepsmatige stoffen (zoals asbest, diesel en zware metalen) en 12 beroepsmatige blootstellingsomstandigheden (zoals het onbeschermde werken met asbest) geclassificeerd als kankerverwekkend. Daarnaast zijn nog eens 41 stoffen en 6 omstandigheden geclassificeerd als waarschijnlijk kankerverwekkend (zie voor meer details het World Cancer Report). Preventie van beroepsmatige kanker is de afgelopen decennia, vooral in landen met een hoog inkomen, succesvol toegepast. Preventieve maatregelen waren bijvoorbeeld scholing van werknemers, invoer van beschermende kleding en controle op arbeidsomstandigheden.

2.9.8 Straling (ioniserend, ultraviolet – uv, elektromagnetisch)

Blootstelling aan ioniserende straling is gerelateerd aan een verhoogd risico op verschillende kankertypen. Het risico op bijvoorbeeld leukemie is, met een dosis-responsrelatie, hoger naarmate de blootstelling hoger was op jonge leeftijd. Voorbeelden van door de mens gegenereerde ioniserende straling zijn medische straling (bijvoorbeeld tijdens CT-scans of radiotherapie) en nucleaire straling (bijvoorbeeld tijdens de nucleaire ramp in Tsjernobyl, Oekraïne of Fukushima, Japan). Voor zeer laagfrequente elektromagnetische blootstelling is er alleen een aanwijzing gevonden voor een mogelijk verhoogd risico op leukemie bij kinderen. Een onderliggend biologisch mechanisme is niet bekend. Ook is nog geen oorzakelijk verband aangetoond tussen langdurig en frequent gebruik van mobiele tele-

foons en tumoren in de hersenen of het hoofd-halsgebied. Blootstelling aan uv-straling, zowel in de zon als onder de zonnebank, is geassocieerd met een verhoogd risico op alle typen huidkanker. Het gebruik van beschermende huidcrèmes wordt daarom sterk aanbevolen, maar veel belangrijker is het advies om langdurige blootstelling aan zonlicht te vermijden.

2.9.9 Reproductieve en hormonale factoren

Bij de vrouw zijn reproductieve en menstruele factoren gerelateerd aan het optreden van borst-, endometrium- en ovariumkanker. Hierbij gaat het vooral om de hormoongevoelige subtypen. Al in de achttiende eeuw werd door de Italiaanse arts Bernardino Ramazzini opgemerkt dat borstkanker bij nonnen vaak voorkwam. Ramazzini schreef dit toe aan het feit dat de nonnen niet seksueel actief waren. Nu weten we dat het eerder toegeschreven kan worden aan reproductieve factoren, namelijk vrouwen die geen kinderen hebben gebaard hebben een twee keer zo hoog risico op het ontwikkelen van borstkanker als vrouwen die wel kinderen hebben gekregen. Verder bleek dat vrouwen die op jonge leeftijd kinderen krijgen een verlaagd borstkankerrisico hebben. Het langdurig geven van borstvoeding kan het risico verder verlagen. Menstruele factoren die samenhangen met een verhoogd borstkankerrisico zijn een vroege eerste menstruatie en een late natuurlijke menopauze, waarbij aangenomen wordt dat dit erop wijst dat ovariële activiteit een rol speelt in de ontwikkeling van kanker. Het gebruik van anticonceptie hangt samen met een verlaagd risico op endometrium- en ovariumkanker, terwijl het risico op borst- en baarmoederhalskanker daarentegen juist wordt verhoogd.

2.9.10 Postmenopauzale hormonen

Hormonale substitutie met oestrogenen of een combinatie van progesteron en oestrogeen wordt gebruikt door peri- en postmenopauzale vrouwen om overgangsklachten te verminderen. Voor de oestrogeenhoudende producten werd een verhoogd risico op borst-, ovarium- en endometriumkanker gevonden. Progesteron werd aan de oestrogeenproducten toegevoegd, met als doel het risico op endometriumkanker weer te verlagen. Echter, er is gebleken dat het combinatieproduct bij langdurig gebruik het risico op hart- en vaatziekte verhoogt. Ook blijft een verhoogd risico op borst- ovarium- en

endometriumkanker aanwezig, maar nam voor endometriumcarcinoom af met het aantal dagen per maand dat progesteron aan het oestrogeenproduct was toegevoegd.

2.9.11 Stress

Stress is een factor waar minder over bekend is en tot op heden heeft onderzoek nog geen duidelijke oorzaak-gevolgrelatie tussen stress en kanker aangetoond. Het verband tussen je emotionele (psychische) gezondheid en fysieke gezondheid is zeer complex. Psychische stress kan invloed hebben op je lichamelijke gezondheid. Sommige studies suggereren een verband tussen verschillende psychologische factoren en een verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker. Op dit moment zijn er drie risicofactoren voor kanker die verband houden met stress:

- 1 Het immuunsysteem. Stress kan je immuunsysteem verzwakken. Het immuunsysteem beschermt het lichaam tegen infecties en ziekten, waaronder ook kanker. Een verzwakt immuunsysteem speelt een rol bij het ontstaan van sommige vormen van kanker.
- 2 Hormonen. Stress kan de niveaus van bepaalde hormonen in het lichaam veranderen. Hierdoor zou het risico op het krijgen van kanker ook vergroten.
- 3 Ongezond gedrag. Stress kan gedragsverandering veroorzaken en leiden tot ongezond gedrag. Te veel eten, roken en alcohol zijn allemaal leefstijlfactoren die het risico op kanker vergroten.

Het Wereld Kanker Onderzoek Fonds (WKOF) bundelt alle wetenschappelijke literatuur met betrekking tot modificeerbare risicofactoren en kankerpreventie en geeft een toegankelijk overzicht met aanbevelingen (wkof.nl). De tien aanbevelingen van het WKOF zijn als volgt: (1) blijf op gezond gewicht; (2) kom in beweging; (3) eet veel volkorenproducten, groente, fruit en peulvruchten; (4) eet zo min mogelijk fastfood en ander voorbewerkt voedsel waar veel vet, zetmeel en suiker in zit; (5) beperk het eten van rood en bewerkt vlees; (6) drink zo min mogelijk dranken met toegevoegde suikers; (7) drink zo min mogelijk alcohol; (8) gebruik geen voedingssupplementen voor de preventie van kanker; (9) voor moeders: geef je baby borstvoeding, indien mogelijk; (10) ook na de diagnose kanker, volg onze aanbevelingen indien mogelijk. Tevens is het belangrijk om niet te roken, blootstelling aan

tabak (passief meeroken) te vermijden en zonverbranding te voorkomen. Met deze aanbevelingen kun je de kans op kanker verkleinen. Elke afzonderlijke aanbeveling levert gezondheidswinst op, maar het best is om alle aanbevelingen tezamen op te volgen, als een totaalpakket van gezonde voeding en leefstijl (zie hoofdstuk 32).

2.10 Samenvatting en conclusies

- In Nederland wordt de diagnose kanker bij meer dan 118.000 patiënten per jaar gesteld.
- De meest voorkomende vormen van kanker zijn borstkanker, dikkedarmkanker, longkanker, prostaat-kanker en het melanoom van de huid.
- Het aantal patiënten met kanker in Nederland zal de komende decennia met name als gevolg van de vergrijzing verder toenemen. Door het grotere deel ouderen met kanker zal de klinische complexiteit toenemen, onder meer vanwege comorbiditeit.
- De 5-jaarsoverleving van kanker in Nederland is in de afgelopen 25 jaar toegenomen: van 45% naar 65%.
- Meer dan een derde van de kankergevallen wordt veroorzaakt door – althans theoretisch – beïnvloedbare risicofactoren zoals roken, voeding, obesitas, gebrek aan lichaamsbeweging en overmatige blootstelling aan uv-licht.

Kanker in Nederland is en blijft volksziekte nummer één. Naast alle belangrijke ontwikkelingen beschreven in dit hoofdstuk, zoals de toename van het aantal oudere patiënten met kanker in de komende jaren en de toename in de overleving de afgelopen decennia, zal er een groeiende bevolkingsgroep in Nederland komen die kanker heeft overleefd. Dit aantal zal in de komende jaren de 700.000 gaan overstijgen. Deze groep zal in meer of mindere mate nog behoefte hebben aan (na)zorg. Velen van hen zullen jaren na afloop van de behandeling nog klachten ondervinden, en een groeiend aantal zal geconfronteerd worden met meerdere kankers. Om deze problemen te ondervangen en de zorg voor mensen die leven met of na kanker ten aanzien van hun zorgbehoeften op lichamelijk, psychisch en sociaal/maatschappelijk gebied te verbeteren is in Nederland de Taskforce Cancer Survivorship (taskforcecancersurvivorshipcare.nl) opgericht.

BOX 2.1 EPIDEMIOLOGISCHE KERNBEGRIPPEN

Incidentie

De incidentie van kanker betreft het aantal nieuwe gevallen dat in een bepaalde periode (meestal 1 jaar) in een bepaalde populatie binnen een afgebakend geografisch gebied wordt vastgesteld. Om de incidentie te kunnen volgen in de loop van de tijd of tussen bijvoorbeeld regio's te vergelijken wordt incidentie vaak weergegeven als het aantal nieuwe gevallen per 100.000 personen per jaar: het (ruwe) incidentiecijfer (in het Engels: 'crude rate' [CR]). Omdat het ruwe incidentiecijfer doorgaans hoger zal uitvallen als in een bepaalde regio relatief veel ouderen wonen (kanker komt het meest voor bij ouderen), is het gebruikelijk om het incidentiecijfer te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw. Meestal wordt hiervoor de Europese of de wereldstandaardbevolking gebruikt, die resulteren in respectievelijk de 'European standardized rate' (ESR) en de 'world standardized rate' (WSR).

Overleving

Overleving betreft het percentage patiënten dat na een bepaald aantal jaren na diagnose nog in leven is. De in dit hoofdstuk gepresenteerde overleving is de relatieve overleving, dat een benadering is voor de kankerspecifieke overleving. Dit houdt in dat de waargenomen overleving is gecorrigeerd voor de verwachte sterfte die is gebaseerd op de Nederlandse populatie vergelijkbaar op basis van geslacht, leeftijd en kalenderjaar. Omdat de overleving sterk kan verschillen per leeftijdsgroep is ook gestandaardiseerd naar leeftijdsgroep.

Prevalentie

De prevalentie van kanker omvat alle personen die nog in leven zijn op een bepaalde datum en bij wie ooit een vorm van kanker is vastgesteld. Dit is dus een diverse groep die onder meer personen omvat bij wie net de diagnose kanker is gesteld maar ook die genezen zijn van hun ziekte en de diagnose jaren geleden hebben gehad. De 5-jaarsprevalentie op bijvoorbeeld 1 januari 2012 betreft alle nog in leven zijnde kankerpatiënten waarbij kanker is vastgesteld in de 5 jaar die hieraan vooraf zijn gegaan. De 10-jaarsprevalentie en 20-jaarsprevalentie op die datum omvatten de

patiënten waarbij kanker is vastgesteld in respectievelijk de 10 jaar en 20 jaar voor 1 januari 2012.

Sterfte

De sterfte aan kanker betreft het aantal patiënten dat in een bepaalde periode (meestal 1 jaar) in een bepaalde populatie binnen een afgebakend geografisch gebied overlijdt aan kanker. Om de sterfte te kunnen volgen in de loop van de tijd of tussen regio's te vergelijken wordt sterfte vaak weergegeven als het aantal sterfgevallen per 100.000 personen per jaar: het (ruwe) sterftecijfer (in het Engels: 'crude rate' [CR]). Omdat het ruwe sterftecijfer doorgaans hoger zal uitvallen als in een bepaalde regio relatief veel ouderen wonen, is het gebruikelijk om het sterftecijfer te standaardiseren voor de leeftijdsopbouw. Meestal wordt hiervoor de Europese of de wereldstandaardbevolking gebruikt, die resulteren in respectievelijk de 'European standardized rate' (ESR) en de 'world standardized rate' (WSR).

Populatie-attributieve fractie

De populatie-attributieve fractie (PAF) wordt ook wel populatie-attributief risico genoemd. Bij de toepassing van de PAF gaat men ervan uit dat ziekte door meerdere factoren veroorzaakt wordt. De PAF beschrijft het aandeel van een bepaalde risicofactor in het vóórkomen van een bepaalde aandoening binnen een bepaalde populatie. Voor de berekening heeft men het volgende nodig:

- de kans op ziekte bij aanwezigheid van de risicofactor (relatief risico (RR));
- het vóórkomen van de betreffende risicofactor in de populatie (p).

De formule om een PAF te berekenen is als volgt: $PAF = p(RR - 1) / (1 + p(RR - 1))$.

Een PAF wordt steeds per risicofactor berekend en geeft het effect op het kankerrisico weer als men de risicofactor onafhankelijk van andere risicofactoren wegneemt. Omdat steeds meerdere factoren samen het risico op ziekte bepalen en deze factoren vaak niet onafhankelijk van elkaar zijn (bijvoorbeeld roken en alcoholconsumptie), leidt een optelling van PAF's echter tot een overschatting van het gezamenlijk effect van de risicofactoren.

Dit hoofdstuk is gedeeltelijk gebaseerd op Lemmens, V. E. P. P. & May, A. M. (2020). *Epidemiologie van kanker*. In J. H. J. M. van Krieken, R. G. H. Beets-Tan, A. J. Gelderblom, M. J. J. Olofsen, H. J. T. Rutten (Red.), *Leerboek oncologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum. Ook vormt het een update van May, A. M. & Lemmens, V. E. P. P. (2017). *Epidemiologie van kanker: mate van vóórkomen en risicofactoren*. In J. C. J. M. de Haes, L. M. Gualthérie van Weezel & R. Sanderman (Red.), *Psychologische patiëntenzorg in de oncologie: handboek voor professionals* (pp. 3-21). Assen: Koninklijke Van Gorcum.

Websites

- www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoek_darmkanker_voor_professionals
- <https://centraal.mumc.nl/sites/central/files/sck-vroege-ontdekking-slokdarm-alvleesklier-eierstokkanker-2014.pdf>
- <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- <https://gco.iarc.fr/>
- https://iknlsawebprod.blob.core.windows.net/mediacontainer/iknl/media/pdfs/kankersoorten/iknl_huidkanker-in-nl_rapport_nkr.pdf
- <https://taskforcecancersurvivorshipcare.nl>
- https://taskforcecancersurvivorshipcare.nl/wpcontent/uploads/2020/05/NAP_2020_def.pdf
- www.voedingenkankerinfo.nl
- www.wkof.nl/nl/kanker-voorkomen/verklein-de-kans-op-kanker
- www.cijfersoverkanker.nl
- www.iknl.nl

Referenties

- Aarts, M. J., Aerts, J. G., van den Borne, B. E., Biesma, B., Lemmens, V. E., & Kloover, J. S. (2015). Comorbidity in patients with small-cell lung cancer: trends and prognostic impact. *Clinical Lung Cancer*, 16, 282-291.
- Dassen, A. E., Lemmens, V. E., van de Poll-Franse, L. V., Creemers, G. J., Brenninkmeijer, S. J., Lips, D. J., ... Coebergh, J. W. (2010). Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *European Journal of Cancer*, 46, 1101-1110.
- de Vries, E., Trakatelli, M., Kalabalikis, D., Ferrandiz, L., Ruiz-de-Casas, A., Moreno-Ramirez, D., ... EPIDERM Group (2012). Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *The British Journal of Dermatology*, 167, 1-13.

- Doll, R., & Hill, A. B. (1956). Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *British Medical Journal*, 2, 1071-1081.
- Elferink, M. A., van Steenbergen, L. N., Krijnen, P., Lemmens, V. E., Rutten, H. J., Marijnen, C. A., ... Working Group Output of the Netherlands Cancer Registry (2010). Marked improvements in survival of patients with rectal cancer in the Netherlands following changes in therapy, 1989-2006. *European Journal of Cancer*, 46, 1421-1429.
- Elferink, M. A., van der Vlugt, M., Meijer, G. A., Lemmens, V. E., & Dekker, E. (2014). Colorectaal carcinoom in Nederland: situatie vóór en na invoering van het landelijke bevolkingsonderzoek [Colorectal carcinoma in the Netherlands: the situation before and after population surveillance]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 158, A7699.
- Janssen-Heijnen, M. L., van Spronsen, D. J., Lemmens, V. E., Houterman, S., Verheij, K. D., & Coebergh, J. W. (2005). A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *British Journal of Haematology*, 129, 597-606.
- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23, 700-713.
- Lanting, C. I., de Vroome, E. M., Elias, S. G., van den Brandt, P. A., van Leeuwen, F. E., Kampman, E., ... Bausch-Goldbohm, R. A. (2014). Bijdrage van leefstijlfactoren aan kanker: secundaire analyse van Nederlandse gegevens voor 2010 met een voorspelling voor 2020 [Contribution of lifestyle factors to cancer: secondary analysis of Dutch data over 2010 and a projection for 2020]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 159, A8085.
- Maskarinec, G., & Noh, J. J. (2004). The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethnicity & Disease*, 14, 431-439.
- Oh, J. K., & Weiderpass, E. (2014). Infection and cancer: global distribution and burden of diseases. *Annals of Global Health*, 80, 384-392.
- Parkin, D. M., Boyd, L., & Walker, L. C. (2011). The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*, 105, S77-S81.
- Peto, J. (2001). Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 411, 390-395.
- van Gijn, W., Marijnen, C. A., Nagtegaal, I. D., Kranenburg, E. M., Putter, H., Wiggers, T., ... Dutch Colorectal Cancer Group (2011). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *The Lancet. Oncology*, 12, 575-582.
- van Leer, E. M., Cleton, F. J., van Leeuwen, F. E. (Red.) (2019), *Signaleringsrapport kanker 1999*. Amsterdam: Signaleringscommissie Kanker van de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds.
- van Leersum, N. J., Janssen-Heijnen, M. L., Wouters, M. W., Rutten, H. J., Coebergh, J. W., Tollenaar, R. A., & Lemmens, V. E. (2013). Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995-2010. *International Journal of Cancer*, 132, 2157-2163.
- Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (2020). *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Beschikbaar via: <http://publications.iarc.fr/586>.
- Wynder, E. L., & Graham, E. A. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *Journal of the American Medical Association*, 143, 329-336.