

KEER je kankerkansen

KEER **je** **kanker****kansen**

**wat de wetenschap
ons leert**

Konrad Kemagg



Voorwoord

Dit boek gaat over kanker. Het gaat niet over de behandeling, maar over het voorkómen ervan.

Het internationaal genootschap voor onderzoek naar kanker (IARC) laat in 2014 weten dat het aantal mensen dat door kanker getroffen wordt de komende twee decennia wereldwijd met 70% zal toenemen tot 25 miljoen per jaar. Een groot deel van de kankergevallen, zo deelt dit genootschap tevens mee, is te voorkomen.

Dit is geen vrolijk boek. Sterker, het lezen ervan kan mensen angst en onrust inboezemen. Het is evenmin een onderhoudend boek. De schrijver heeft zijn uiterste best gedaan om bij het weergeven van alle informatie niet in een gortdroge opsomming te vervallen: hopelijk is hij daarin geslaagd. Het is een informatief boek, vooral te gebruiken als *naslagwerk*. Wanneer de in dit boek vermelde informatie al maar voor een deel navolging vindt, spaart dit duizenden mensenlevens per jaar en houdt het de kwaliteit van het leven van vele anderen in stand. Bijna niemand praat of leest graag over kanker. Toch kan erover lezen je waakzaam maken voor bepaalde invloeden, waarvan je voorheen niet het vermoeden had dat die met kanker samenhangen.

Dit boek gaat nadrukkelijk niet over de behandeling van kanker of over hoe je terugkeer van behandelde kanker zou kunnen vermijden of uitstellen. Dit boek gaat over invloeden die samenhangen met het ontstaan van kanker. Samenhang verschilt van oorzaak. Bij een samenhang zijn we minder zeker dat het één tot het ander leidt dan bij een oorzaak. Er spelen daarbij invloeden mee die we (nog) niet kennen.

De invloeden die samenhangen met kanker kunnen blootgelegd worden door proefdieren, in vaak hoge doses, een kankerbevorderende stof in te spuiten en ze daarna een stof te geven die de op deze manier ontstane kanker te lijf gaat: een alleszins afkeurenswaardige manier van kennis verzamelen. Een andere manier van kennis verwerven is het voedingspatroon of de leefstijl van een grote groep mensen op een bepaald moment of over een lange periode vast te leggen. Mensen mét en de mensen zónder kanker worden dan met elkaar vergeleken en de invloed van een bepaalde factor vastgesteld: dit noemen we een risicoverhoger of een risicoverlager.

Kanker heeft bekende en onbekende risicoverhogers en risicoverlagers. De bekende invloeden kunnen we onderscheiden in vermijdbare risico's, zoals wat je eet en drinkt, welke voedingssupplementen je slikt, welke medicijnen je voorgeschreven krijgt, welk beroep je uitoefent. Onvermijdbare risico's zijn erfelijkheid, de plaats waar je geboren bent, hoeveel kinderen je als vrouw gebaard hebt, of je vrouw of man bent, of je groot of klein bent, welke medische ingrepen je ondergaan hebt, welke leeftijd je bereikt hebt, aan welke andere ziekten je lijdt of geleden hebt, welke leefstijl jij en je ouders gehad hebben of hebben en welke medicijnen die je vanwege een andere ziekte als kanker slikt. Dit boek gaat hoofdzakelijk over de vermijdbare risico's van kanker. Vermijdbare risico's zijn invloeden waarop we zelf, met meer of minder moeite, invloed kunnen uitoefenen. Onderzoekers²⁶³ schatten dat ongeveer twee derde van alle gevallen van kanker toe te schrijven is aan vermijdbare risico's.

Het bekendste voorbeeld van een vermijdbare risicoverhoger is roken en de samenhang met longkanker. Roken gaat vaak vooraf aan het ontstaan van longkanker, zoals iedereen weet, maar ook aan andere vormen van kanker. Maar niet iedereen die rookt, krijgt longkanker. En ook een niet-roker kan longkanker krijgen. Er is een samenhang, geen oorzakelijk verband. Met deze kennis kan iemand

kiezen te stoppen met roken, roken te minderen, of op de oude voet door te gaan en het risico voor ziekte voor lief te nemen of zelfs te beginnen met roken. Een minder bekend voorbeeld is de samenhang tussen het gebruik van zuivelproducten door mannen boven de vijftig jaar en het verhoogde risico voor prostaatkanker. Voor iemand die melk toch al niet lekker vindt, kan deze kennis en vervolgens stoppen of sterk minderen van het gebruik van zuivel ziekte vermijdend en daarmee levensverlengend zijn.

Deze twee voorbeelden hebben betrekking op risico's die samenhangen met kanker en wat je aan je leefstijl en voedingspatroon zou kunnen veranderen. De lijst van risicovolle invloeden die je kunt wegnemen of verminderen is natuurlijk veel langer, zoals overgewicht, stoffen waaraan je wordt blootgesteld, het beroep dat je uitoefent, stress waaraan je onderhevig bent en het gebruik van bepaalde medicijnen. Er is eveneens veel kennis verzameld over zaken die je tot je kunt nemen om het risico voor kanker te verkleinen. Dit betreft voedingsstoffen, voedingssupplementen en medicijnen, maar ook zaken als lichaamsbeweging, yoga en zonlicht.

Hoewel dit boek bedoeld is voor mensen die geen kanker hebben, kunnen zij die kanker hebben of gehad hebben, baat hebben het te lezen. Immers, kanker van een bepaald orgaan en de genezing ervan sluit een andere vorm van kanker op een later tijdstip niet uit. Het boek is bedoeld voor iedereen die gemotiveerd is op de hoogte gebracht te worden over de huidige stand van de wetenschap over het voorkómen van kanker.

Voor degenen die absolute zekerheid zoeken over het voorkómen van kanker zal dit boek een teleurstelling zijn, omdat alleen uitsluitel over het risico voor het krijgen of vermijden van kanker gegeven kan worden. Hoe kleiner het risico voor een bepaalde vorm van kanker, des te groter het aandeel van onbekende, vermijdbare en onvermijdbare,

risico's en omgekeerd natuurlijk. Ook kunnen lezers teleurgesteld worden door het ontbreken van precieze informatie uit onderzoek. Zo beperkt de informatie zich vaak tot *een hoog ten opzichte van een laag gebruik* van een bepaalde stof of van voeding in samenhang met een bepaalde vorm van kanker.

De lezer wordt gewaarschuwd voor de enorme hoeveelheid informatie die wetenschappelijk onderzoek in de vorm van duizenden studies ons opgeleverd heeft. Ik heb getracht hierin het kaf van het koren te scheiden en de resterende studies in toegankelijke taal de lezer aan te bieden. Ik heb niet kunnen vermijden dat de informatie in vaak dezelfde frasering overgebracht wordt. Omdat de onderzoeken wat vorm betreft vaak sterk met elkaar overeenkomen, komen de bevindingen vaak in de frasering: "... een risico verhogende samenhang tussenenkanker is in dit mega-onderzoek gevonden met een sterkte van%" in dit boek terecht.

Dit boek telt zes hoofdstukken, een nabeschuiving en een literatuurlijst. In het eerste hoofdstuk wordt besproken hoe het komt dat informatie over het voorkómen van kanker lezers veelal niet bereikt. In dit hoofdstuk komt ook de kern van dit boek ter sprake, namelijk hoe je het risico voor een gebeurtenis als kanker moet opvatten. Het optreden of het uitblijven van kanker – dat is de kern -- wordt bepaald door een lange rij van vermijdbare risicoverhogers en risicoverlagers, onvermijdbare risico's en (nog) onbekende risico's. Dit is ook het ordeningsprincipe van dit boek. Hoewel dit boek zich richt op de vermijdbare risico's van kanker, wordt bij iedere vorm van kanker kort aandacht besteed aan onvermijdbare risico's. De lezer voor wie dit van toepassing is—en dit kan zeer confronterend zijn -- kan de vermijdbare risico's extra in acht nemen bij de keuze van leefstijl en voedingspatroon.

Dit boek heeft 15 vormen van kanker als onderwerp. In Hoofdstuk

2 komen de vormen van kanker aan de orde die optreden in het maagdarmkanaal: slokdarmkanker, maagkanker en darmkanker. In Hoofdstuk 3 wordt aandacht besteed aan longkanker, leverkanker en alvleesklierkanker. Hoofdstuk 4 geeft ruimte aan de bespreking van melanoom, non-Hodgkin lymfoom en leukemie bij volwassenen. De risico's voor drie vormen van vrouwelijke kanker, namelijk borstkanker, baarmoederkanker en eierstokkanker worden in Hoofdstuk 5 besproken. In het zesde hoofdstuk komen de risico's voor prostaatkanker, blaaskanker en niercelkanker aan bod.

Ik besef dat hiermee niet alle vormen van kanker besproken zijn. Er zijn tal van zeldzame vormen van kanker, die eveneens aandacht verdienen. Het probleem van deze zeldzame vormen van kanker is dat de wetenschappelijke kennis té beperkt is om vermijdbare risico's in te schatten.

Ik ben schatplichtig aan de duizenden toegewijde onderzoekers die wereldwijd informatie verzamelen, analyseren en vervolgens vaak met grote inspanning in wetenschappelijke tijdschriften wereldkundig maken. Ik heb me verplicht gevoeld deze kennis voor een groot publiek toegankelijk te maken en niet te laten verdwijnen in universiteitsbibliotheken. Ook dank aan de honderdduizenden, zo niet miljoenen mensen met en zonder de diagnose kanker, die, uitdrukkelijk of stilzwijgend, hun medewerking aan al die onderzoeken hebben gegeven. Hoe navrant het ook mag klinken, de aan kanker lijdende deelnemers van de onderzoeken hebben het lijden van anderen kunnen voorkomen of kunnen verzachten.

Zomer 2015 Konrad K. Kemagg

Inhoudsopgave

15 Hoofdstuk 1 Inleiding

- 15 1.1 Kanker: lot of risico?
- 18 1.2 De lezer in verwarring
- 21 1.3 Leven is risico nemen
- 24 1.4 Hoe is de informatie in dit boek geordend?

27 Hoofdstuk 2 Kankers van het maagdarmkanaal

- 27 2.1 Slokdarmkanker
- 45 2.2 Maagkanker
- 63 2.3 Darmkanker

95 Hoofdstuk 3 Longkanker, hepatocellulairekanker en alvleesklierkanker

- 95 3.1 Longkanker
- 117 3.2 Hepatocellulairekanker
- 129 3.3 Alvleesklierkanker

145 Hoofdstuk 4 Melanoom, non-Hodgkin lymfoom en leukemie

- 145 4.1 Melanoom
- 155 4.2 Non-Hodgkin lymfoom
- 166 4.3 Leukemie

173 Hoofdstuk 5 Vrouwelijke kankers

173	5.1. Borstkanker
199	5.2. Baarmoederkanker
208	5.3. Eierstokkanker

223 Hoofdstuk 6 Prostaatkanker, blaaskanker en niercelkanker

223	6.1 Prostaatkanker
247	6.2. Blaaskanker
263	6.3 Niercelkanker

275 Nabeschouwing

278 Register

283 Literatuur

1 Inleiding

1.1 Kanker: lot of risico?

We sterven allemaal op enig moment. Het tijdstip waarop we sterven kan veelal worden uitgesteld door het naleven van een gezonde leefstijl, een gezond voedingspatroon en door met je klachten naar een dokter te gaan.

Als je mensen vraagt naar hun voorkeur van manier van doodgaan, zullen velen antwoorden dat het snel moet gebeuren en pijnloos. De meeste voorkeur—voor zover je van voorkeur kunt spreken -- zal uitgaan naar sterven tijdens de slaap, na een leven dat grotendeels vrij is geweest van pijn, verdriet, tegenslag en van beperkingen, eventueel na het hebben te zien opgroeien van kinderen en kleinkinderen en in samenzijn met een partner.

Weinig mensen zullen kanker nomineren als keuze voor hun overlijden. Kanker en de terugkeer van kanker na behandeling wordt alom gevreesd. Veel mensen vermijden zelfs het uitspreken van het woord kanker. De diagnose kanker kan je leven volledig ontwrichten, de kwaliteit van je leven ondergraven en je depressief maken. Het moment dat de arts je vertelt dat je kanker hebt, vergeet je nooit meer. Voor de meeste mensen zal de diagnose kanker, na shock en kortdurende ontkenning, een reeks van ingrijpende gebeurtenissen inluiden, zoals operatie(s), chemokuren en bestralingen. Met een, vaak radicale, verandering van leefstijl en voedingspatroon probeert men zijn kansen op een geslaagde behandeling te vergroten en na genezing terugkeer van de ziekte af te wenden.

Het overgrote deel van de mensen is van mening dat kanker iets is dat je overkomt. Het is, in de beleving van velen, bij wijze van

spreken, een negatief lotje uit de loterij. Je controle over deze ziekte ontbreekt of is minimaal, zeker voor bepaalde vormen van kanker. Je zou kunnen zeggen dat veel mensen in een min of meer voortdurende staat van bewustzijn leven van de mogelijkheid dat deze ziekte hen zal overvallen. Natuurlijk verschillen mensen in de mate waarin deze sluimerende bezorgdheid bij hen leeft: jonge mensen zijn daar minder mee bezig dan ouderen, terwijl de alleroudsten onder ons daar eveneens minder mee bezig zijn en de naderende dood als vanzelfsprekend ervaren. Een recent optreden van kanker in je omgeving kan een sluimerende onrust tijdelijk aanwakkeren.

Reacties van mensen op de mededeling dat iemand door kanker getroffen is, vooral wanneer het een jong persoon betreft, heeft vaak een ondertoon van machteloosheid. Vaak wijst men zelfs op de gezonde leefwijze van betreffende persoon, die haar of hem voor dit onheil niet heeft kunnen behoeden.

De sluimerende onrust heeft niet in gelijke mate betrekking op alle vormen van kanker. Naast het besef dat kanker je overkomt, weet iedereen dat bepaalde vormen van kanker samenhangen met een aantal invloeden.

Velen schrijven bij het ontstaan van kanker een grote rol toe aan erfelijkheid. Dit klopt inderdaad voor bepaalde vormen van darm-, borst- en eierstokkanker, alvleesklier- en prostaatkanker en voor een aantal zeldzame vormen. Het vaker optreden of uitblijven van kanker in een familie betekent niet automatisch dat je dat kunt toeschrijven aan erfelijkheid. Een kanker bevorderende of kanker remmende leefstijl of voedingspatroon kan van generatie op generatie in een familie aanwezig zijn en daarmee de indruk geven dat erfelijkheid in het spel is. Als bijvoorbeeld in een agrarische familie leukemie relatief vaak voorkomt, hoeft dat niet noodzakelijk erfelijk te zijn. Een veelvuldig contact met bestrijdingsmiddelen, vooral op jonge leeftijd, kan de

ziekmakende oorzaak zijn van wat men aan erfelijkheid toeschrijft.

Ondanks de onderkenning bij velen over de samenhang van kanker met vermijdbare invloeden, betekent dit niet noodzakelijk een acceptatie van deze risico's. Zo zal de fanatieke roker de samenhang van roken met longkanker maar al te graag afzwakken door te verwijzen naar uitzonderingen. Die uitzondering kan bijvoorbeeld zijn negentigjarige opa zijn die er altijd nog vrolijk op los pakt, waarmee de roker geruststelling vindt voor het verhoogde gezondheidsrisico dat hij zichzelf toebrengt. Het erbij betrekken van erfelijkheid -- het is immers zijn grootvader -- sterkt de roker in zijn opvatting dat zijn eigen risico voor longkanker geringer is als voor anderen. De roker heeft er geen boodschap aan dat de uitzondering de regel bevestigt, dat zijn waarneming vervormd is of dat hij een psychologisch afweermechanisme aan de dag legt. Zeker zolang niet iedereen die rookt ook daadwerkelijk longkanker krijgt, doen deze processen opgeld. En vooral zolang de aangename effecten van het huidige roken nog opwegen tegen de onaangename, maar onzekere gevolgen op de lange termijn. Omdat kanker zich meestal op latere leeftijd openbaart, zal de balans, vooral bij jonge mensen, om te kiezen voor roken, of voor ander risicovol gedrag, doorslaan naar doorgaan met roken.

Bestaat er de mogelijkheid te kunnen kiezen tussen roken en niet-roken, tussen het naleven van een bepaald voedingspatroon of niet, anders ligt het voor de onvermijdbare blootstelling aan zonlicht, luchtverontreiniging door fijnstof, uitlaatgassen van dieselmotoren, chemicaliën en bestrijdingsmiddelen, bijeffecten van bepaalde medicijnen en het moeten uitoefenen van bepaalde beroepen. Het zijn weliswaar vermijdbare risico's, maar velen worden er noodgedwongen aan blootgesteld en het voorkómen is geen mogelijkheid of levert te veel nadelen op.

1.2 De lezer in verwarring

De media berichten regelmatig over wetenschappelijk onderzoek dat de samenhang van kanker met bepaalde genotmiddelen, voedingssupplementen, voedingsmiddelen, beroepen, medicijnen en chemische stoffen blootlegt. Doordat de berichtgeving niet altijd zorgvuldig is, ja zelfs dikwijls ernstig tekort schiet, raakt de lezer door dit soort informatie in verwarring. Immers, wordt in het ene nieuwsbericht een risico verhogend verband tussen stof X met kanker Y gelegd, niet lang erna wordt gemeld dat recent onderzoek juist een gunstig effect van stof X op kanker Y laat zien.

Men kan vaak geen touw vastknopen aan de informatiestroom over wat het risico voor kanker verhoogt of verlaagt. Er zijn veel voorbeelden van tegenstrijdigheden, dubbelzinnigheden en onduidelijkheden in de berichtgeving over de preventie van kanker. Zo waren er in de jaren tachtig van de vorige eeuw onheilspellende berichten als zou een hoge consumptie van koffie sterk samenhangen met alvleesklierkanker. Er werd toen inderdaad in één onderzoek een sterke risico verhogende samenhang aangetroffen. Al snel werd in de beleving van velen koffie tot *oorzaak* van alvleesklierkanker verheven. Later onderzoek is er niet in geslaagd de samenhang tussen koffie en alvleesklierkanker te herhalen, maar de media hebben verzuimd dit te melden.

Wordt in het ene onderzoek een risico verhogende samenhang gevonden tussen een hoog gebruik van bijvoorbeeld calcium en prostaatkanker, in een volgend onderzoek vindt men juist een risico verlagende samenhang. De lezer raakt het spoor bijster als niet veel later gemeld wordt dat er geen verband is tussen het gebruik van calcium en prostaatkanker. Bij zo'n volgorde van informatie zal de lezer afhaken.

Het wordt er niet duidelijker op als bijvoorbeeld het innemen van omega-3 vetzuren wél goed is voor je hart, maar een bepaalde substantie van deze vetzuren voormannen het risico voor prostaatkanker verhoogt, terwijl het weer wel effectief blijkt voor het voorkómen van melanoom bij mannen én vrouwen. Het voedingssupplement β -caroteen, lange tijd als heilzaam beschouwd voor verschillende ziekten, blijkt voor mannelijke rokers -- maar niet voor mannelijke niet-rokers -- en voor vrouwen en mannen die werkzaam zijn (geweest) in de asbestindustrie risico verhogend voor longkanker: alleszins een onvermoed resultaat met een kluwen van conclusies.

Er zijn zelfs aanwijzingen dat ibuprofen en naproxen, bejubeld vanwege hun preventie van darm- maag- en longkanker, juist niercelkanker in de hand zouden werken. Gelukkig is het risico voor de laatstgenoemde vorm van kanker aanzienlijk geringer dan de kans op darm- en longkanker.

Men zou kunnen beweren dat wetenschapsjournalisten onderzoeksresultaten té lichtvaardig publiceren. De waarheid is dat uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek sterk kunnen fluctueren onder invloed van een aantal factoren, zoals grootte van de onderzochte groep, het land waar het onderzoek is verricht, de manier van meten, de manier van berekenen en de wijze waarop de gegevens zijn verzameld. Zelfs kunnen onderzoekers belang hebben bepaalde onderzoeksuitkomsten na te streven en minder welgevallige resultaten buiten de publiciteit te houden.

Een ander probleem in de berichtgeving is dat de samenhang tussen factor X en het risico voor het krijgen van kanker Y dikwijls verheven wordt tot een *oorzakelijk* verband: een één-op-één verband tussen het één en het ander. Een samenhang verschilt van oorzaak --> gevolg. Onze kennis uit onderzoek beperkt zich tot kennis over samenhangen, wat betekent dat er altijd nog andere, misschien wel

belangrijkere, invloeden bij betrokken zijn. Kwalitatief hoogwaardig onderzoek houdt hier rekening mee: het verdisconteert de invloed van verscheidene factoren in het uiteindelijke resultaat.

Je kunt onduidelijkheden in de berichtgeving over onderzoek naar de risico's voor kanker als volgt onderscheiden:

(a) een eerder gevonden samenhang treft men in een volgend onderzoek niet meer aan, of omgekeerd: een, in vorig onderzoek aangetroffen afwezigheid van een samenhang treft men nu wél aan. Verbanden die in meer recent onderzoek worden aangetroffen, hebben doorgaans een grotere waarde, want gebaseerd op meer gegevens en betere meet- en rekenmethoden.

(b) een gunstige samenhang van een bepaalde invloed is gevonden voor een vorm van kanker, maar deze invloed hangt weer ongunstig samen met een andere ziekte. Zo vinden onderzoekers⁰⁵⁸ een zwakke risicoverlaging van α -linoleenzuur voor hartziekten, maar een risicoverhoging van deze stof voor prostaatkanker. Het zwakke verband houdt overigens in dat men in volgend onderzoek dit resultaat wellicht niet meer zal aantreffen.

(c) binnen de groep van kankers rapporteert men dat een bepaalde stof risico verlagend is voor de ene vorm van kanker, maar risico verhogend voor een andere vorm. Voorbeelden hiervan zijn er genoeg: een weinig alcohol geeft bescherming tegen non-Hodgkin lymfoom, maar is een risico voor slokdarm- maag- en darmkanker. Foliumzuur is een risicoverlager voor slokdarmkanker en voor melanoom, maar is een risicoverhoger voor prostaatkanker.

Deze tegenstrijdige werkingen zorgen ervoor dat er bij consumenten van deze informatie een onsamenvattend beeld ontstaat over risico's.

1.3 Leven is risico nemen

Risico's lopen we allemaal, alleen niet iedereen in gelijke mate voor alle ziekten. Hoe kunnen we die risico's voor onszelf bepalen? Het antwoord ligt in het opsporen van resultaten uit wetenschappelijk onderzoek dat groepen van mensen met elkaar vergelijkt in het verschil dat ze getroffen worden door een ziekte.

Stel, ik bestudeer een groep van 1000 mensen met darmkanker. Ik wil weten of de consumptie van veel rood vlees, en zo ja, in welke mate hier aan bijdraagt. Dan zoek ik er 1000 andere mensen bij die in zoveel mogelijk opzichten lijken op die groep mensen met darmkanker, wat leeftijd, geslacht, voedingspatroon, sociale groep waartoe ze behoren, opleidingsniveau, medicijngebruik, leefstijl, etc., betreft. Deze mensen hebben geen darmkanker en vormen de vergelijkingsgroep. Meestal is zo'n vergelijkingsgroep beschikbaar, omdat veel studies deel uitmaken van een omvattend en langlopend onderzoek, waarin verschillende verbanden voor ziekten nagegaan worden. Vervolgens ga ik na hoeveel mensen er in de groep met darmkanker zijn met de hoogste consumptie van rood vlees en hoeveel mensen met de hoogste consumptie van rood vlees in de vergelijkingsgroep. Ik kan dat natuurlijk ook doen door het aantal mensen met de laagste consumptie van rood vlees in beide groepen met elkaar te vergelijken. Afgezien van deze manier van gegevens verzamelen kan ik ook een grote groep mensen gedurende een lange periode volgen en na afloop de samenhang tussen het eten of niet eten van rood vlees met ziekte en overlijden vaststellen.

Als in de groep zieke mensen en in de groep gezonde mensen (ongeveer) evenveel mensen zitten die veel rood vlees eten, is het eten van veel rood vlees geen risicoverhoger voor darmkanker. Maar als in de groep mensen met kanker meer mensen zitten die veel rood vlees eten dan in de gezonde groep - waarin natuurlijk ook een aantal mensen zitten die veel rood vlees eten, maar geen kanker hebben –

dan is het eten van rood vlees een *risico* voor darmkanker. De sterkte van het risico wordt berekend door een bepaalde formule toe te passen.

Het is moeilijk je voor te stellen wat een verhoogd of verlaagd risico betekent voor de keuzen die je als individu maakt. Op de eerste plaats is het van belang te beseffen dat onderscheiden vormen van kanker verschillend vaak voorkomen. Zo komt bijvoorbeeld alvleesklierkanker betrekkelijk weinig voor, terwijl darmkanker relatief vaak voorkomt. Daardoor pakt de invloed van eenzelfde sterkte van samenhang verschillend uit voor verschillende vormen van kanker. Een lichte risicoverlaging van alcohol voor longkanker spaart meer levens, dan een matige risicoverhoging van alcohol levens kost aan alvleesklierkanker.

Op de tweede plaats is het zich voordoen of het uitblijven van een bepaalde vorm van kanker bij een bepaalde persoon het gevolg van de invloed van een groot aantal verschillende risico's: invloeden die risico verlagend en invloeden die risico verhogend werken, die elkaar kunnen versterken – men spreekt dan van synergie -- elkaar kunnen verzwakken of zelfs elkaar kunnen opheffen. Het individuele risico is een optelsom van misschien wel tientallen, zo niet honderden risico verhogende invloeden, onder aftrek van een wellicht even lange som van risico verlagende invloeden, zowel vermijdbare en als onvermijdbare invloeden. Dan hebben we het nog niet eens over de onbekende invloeden.

De lezer is, denk ik, nu enigszins bekend met de begrippen risico verhogend en risico verlagend. Deze begrippen staan centraal in dit boek.

Dit boek rapporteert wat in mega-onderzoek, gewoonlijk met meta-analyse aangeduid, gevonden is. Dit zijn onderzoeken waarin een groot aantal afzonderlijke onderzoeken bijeengebracht zijn en

waarop vervolgens bepaalde rekenmethoden zijn toegepast om een conclusie te trekken over de sterkte van de samenhang van factor X met kankervorm Y. De mega-onderzoeken betreffen vaak langlopende studies met vaak duizenden tot honderdduizenden deelnemers. Deze onderzoeken laten een al dan niet veelbetekenende samenhang tussen een bepaalde invloed en een vorm van kanker zien. Als er ook nog eens een verband is tussen de hoeveelheid en de duur waarmee de invloed van toepassing is (geweest), dan wint het verband aan kracht. Een voorbeeld hiervan is als door het drinken van een toenemend aantal kopjes koffie per dag, de sterkte van het risico voor prostaatkanker *evenredig* afneemt.

Een verhoogd of verlaagd risico—dit wordt uitgedrukt in een percentage—betekent een verandering ten opzichte van het *bestaande* risico. Een voorbeeld kan dit duidelijk maken: je slikt dagelijks gedurende minstens vier jaar een aspirine. Je individuele kans op prostaatkanker vermindert hiermee met 25%, ten opzichte van je bestaande kans op prostaatkanker op je leeftijd van vijfenzeftig jaar van, stel, 20%, met 25%. Vijfentwintig procent van 20% = 5%. Dus je kans op prostaatkanker neemt hierdoor af van 20% naar 15%.

Wat volgt in dit boek zijn risicoschattingen, gebaseerd op wat over mensen mét een vorm van kanker en mensen zónder een dergelijke vorm van kanker bekend is over hun leefwijze, blootstelling aan omgevingsinvloeden, gebruik van medicijnen, voedingspatroon, geslacht, etc. De betrouwbaarheid van deze informatie kan variëren en daarmee van de risicoschattingen. Zo kunnen invloeden die geregistreerd zijn, zoals het gebruik van medicijnen die alleen op recept verkrijgbaar zijn, zoals statines, metformin, pioglitazon, bogen op een zekere betrouwbaarheid. Ook kenmerken van mensen die geregistreerd staan, zoals iemands lengte, BMI (Body Mass Index), geslacht, bloedgroep, bloedwaarden en het beroep dat men uitoefent, zijn doorgaans betrouwbaar vastgelegd. Gaat het echter om

bijvoorbeeld het aantal uren dat iemand gemiddeld per week sport, hoeveel champignons iemand per maand eet, hoeveel melk iemand dagelijks drinkt, aan welke stof men beroepsmatig blootgesteld is (geweest), dan kan de opgave onbetrouwbaar zijn. Ook de betrouwbaarheid van de opgaven over het slikken van medicijnen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals aspirine, ibuprofen en naproxen, kan in het geding zijn.

Als deze invloeden zowel overschat als onderschat worden, dan is er, vooropgesteld dat schattingen gebaseerd zijn op grote aantallen, niet zo veel aan de hand. Gaat het echter om invloeden, waarvan de bevroegde deelnemer aan het onderzoek kan vermoeden dat ze in verband staan met een ziekte, dan zal men geneigd zijn deze invloed te onderschatten. Zo weten we dat rokers en gebruikers van veel alcohol de neiging hebben hun gebruik te onderschatten. De schattingsfout zal voorts nog verschillen of men een ziekte heeft of dat men tot de gezonde vergelijkingsgroep behoort. Ook waar het gaat om welk voedingspatroon men naleeft of nageleefd heeft, kunnen inschattingfouten leiden tot vervormde vaststellingen van risico's.

1.4 Hoe is de informatie in dit boek geordend?

Voor de 15 meest voorkomende vormen van kanker zijn de wetenschappelijke bevindingen opgezocht via computer zoekopdrachten. Het zijn alleen dié onderzoeken die het resultaat van een behoorlijk aantal andere, afzonderlijke onderzoeken samenvatten. Het voordeel om je verlaten op dergelijk mega-onderzoek is dat onnauwkeurigheden, onjuistheden of toevalligheden een kleine rol spelen. Hierdoor wint de uitspraak over de samenhang van een bepaalde invloed en een bepaalde vorm van kanker aan kracht en is dus zinvol na te streven.

Alleen dié onderzoeken worden vermeld waar men een samenhang met kanker vindt. Als bijvoorbeeld uit een mega-onderzoek van twintig afzonderlijke studies blijkt dat het gebruik van statines – medicatie

voor de verlaging van het cholesterol niveau in het bloed-- geen effect heeft op het risico voor longkanker, dan wordt daar geen melding van gemaakt. Vindt men in een volgend onderzoek wél een dergelijke samenhang, dan worden beide onderzoeken vermeld en wordt de lezer dus geconfronteerd met elkaar tegensprekende resultaten.

Mega-onderzoek dat een risicoverlaging of risicoverhoging van minder dan 10% vermeldt, wordt eveneens buiten beschouwing gelaten, tenzij eerder mega-onderzoek een hoger percentage heeft laten zien. Alle mega-onderzoeken die vanaf het jaar 2000 gepubliceerd zijn, worden vermeld, tenzij er meer dan vier of vijf studies hierover verschenen zijn; in dat geval worden alleen de meest recente studies vermeld.

Om een te optimistisch beeld van een kanker remmende samenhang te vermijden, worden onderzoeken, waarin men met een bepaalde manier van gegevens verzamelen wél een samenhang vindt, maar met een andere manier van verzamelen niét, buiten beschouwing gelaten. Zo vinden onderzoekers¹²⁸ in zogeheten cohortstudies een risico verlagende samenhang tussen enige inname van selenium en prostaatkanker, maar in case-control studies -- een andere manier van gegevens verzamelen -- vinden ze geen samenhang. Vanwege deze tegenstrijdige bevinding blijft een dergelijk mega-onderzoek in dit boek onvermeld.

Voor iedere vorm van kanker wordt de informatie ingedeeld in:

- (1) **Risicoverlagers.** Dit zijn invloeden die, door ze na te streven, risico verlagend zijn voor een bepaalde vorm van kanker.
- (2) **Risicoverhogers.** Dit zijn invloeden die, door ze na te laten, risico verlagend zijn voor een bepaalde vorm van kanker.
- (3) **Onvermijdbare risico's.** Dit zijn invloeden die niet rechtstreeks te veranderen zijn.

De samenhang tussen een typische genetische make-up en vorm van kanker valt buiten het bestek van dit boek, omdat dit de competentie van de schrijver overstijgt.

2 Kankers van het maagdarmkanaal

2.1 Slokdarmkanker

Wereldwijd wordt er jaarlijks bij ongeveer een half miljoen mensen slokdarmkanker geconstateerd en sterven er ruim vierhonderd duizend patiënten aan deze vorm van kanker. Slokdarmkanker komt op de ranglijst van kanker daarmee op de 5e en 8e plaats voor respectievelijk mannen en vrouwen.

De twee belangrijkste typen van slokdarmkanker zijn: adenocelkanker en plaveiselcelkanker. In de westerse wereld is sinds de jaren zeventig het voorkomen van adenocel type van deze vorm van kanker verdrievoudigd, zowel bij mannen als bij vrouwen. Daarentegen is het aantal patiënten met het plaveiselcel type van slokdarmkanker afgenomen. Het adenocel type wordt meestal pas in een laat stadium vastgesteld en komt, na behandeling, in ongeveer de helft van de gevallen binnen twaalf maanden terug. Slokdarmkanker grijpt diep in op iemands welzijn vanwege de impact die het heeft op de vitale functies van eten en drinken.

De verspreiding van slokdarmkanker over de wereld varieert: zo komt het wel tot honderd keer vaker voor in bepaalde gebieden van Centraal Azië, China, Zuid-Afrika en Iran dan in Europa en de V.S. De vijfjaars overlevingskans voor slokdarmkanker ligt tussen 10 en 20% en maakt het tot een van de meest ernstige vormen van kanker.

De risicoverlagers voor slokdarmkanker zijn, voor vrouwen het gebruik van de **anticonceptiepil** en het ondergaan (hebben) van **hormoontherapie**, wellicht een

hoge inname van zogeheten **carotenoïden**, **foliumzuur**, voor vrouwen het drinken van veel **groene thee**, het dikwijls eten van **groenten**, **vezelrijke voeding** en **vis** en het drinken van veel **koffie**. Deze risicoverlagers zijn eenvoudig in het voedingspatroon op te nemen. Trouw aan het innemen van medicijnen, zoals **aspirine** en **statines**, alsmede **lichamelijke inspanning** vervolledigen de huidige mogelijkheden voor de preventie van slokdarmkanker.

Roken, het gebruik van **alcohol** en het eten van veel **rood vlees** en **vleeswaren** zijn risicoverhogers voor slokdarmkanker. Het handhaven van een **normaal lichaamsgewicht** kan het risico voor slokdarmkanker eveneens verlagen. Hoewel voor slokdarmkanker het aantal risicoverhogers geringer is dan het aantal risicoverlagers, zijn eerstgenoemde invloeden sterker dan laatstgenoemden. De belangrijkste risicoverhoger voor slokdarmkanker, **brandend maagzuur**, is eenvoudig te voorkomen. Medicijnen die behoren tot de groep van de **anticholinergica** zijn ook risico verhogend voor slokdarmkanker.

2.1.1 Risicoverlagers

Omdat slokdarmkanker bij vrouwen minder vaak voorkomt dan bij mannen, wordt gedacht dat het vrouwelijk hormoon estrogeen bescherming geeft tegen deze vorm van kanker. In vijf studies vinden onderzoekers²³⁸ dat vrouwen die ooit de **anticonceptiepil** hebben gebruikt, ten opzichte van vrouwen die dat niet hebben gedaan, een risicoverlaging voor slokdarmkanker ondervinden met een sterkte van **24%**. Dit kan een aanwijzing zijn dat het vrouwelijk hormoon preventief is voor slokdarmkanker.

Omdat er al lang aanwijzingen zijn dat het regelmatig -- zeg maar dagelijks -- en langdurig slikken van **aspirine** het risico voor darmkanker doet afnemen (zie 2.3), is nagegaan of dit ook voor slokdarmkanker het geval is. Wetenschappers³⁴⁰ hebben in een onderzoeksgroep van meer dan vijftientigduizend patiënten, toegewezen aan acht onderzoeken, een risico verlagende samenhang gevonden tussen het gebruik van aspirine en slokdarmkanker met een sterkte van **34%**. Dit betekent dat bij een individuele kans op slokdarmkanker van, stel, 6% deze wordt verlaagd tot 4%. Het effect van aspirine op het overlijden aan slokdarmkanker wordt pas zichtbaar na een gebruik van minimaal vijf jaar en is het sterkst na een gebruik van twintig jaar. Het beschermende effect van aspirine beperkt zich tot het adenocel type van deze kanker. Een dosis aspirine van 80 mg blijkt al effectief. De risicoverlaging is onafhankelijk van het geslacht van de gebruiker en of de gebruiker rookt of niet. Aspirine geeft, wie het gedurende twintig jaar gebruikt en de leeftijd van 65 jaar of ouder bereikt heeft, ten opzichte van degenen met die leeftijd, die nooit aspirine gebruikt hebben, zelfs een **zevenvoudige** bescherming tegen slokdarmkanker.



Fig. 2.1.1.1 Aspirine is een risicoverlager voor tal van vormen van kanker, waaronder slokdarmkanker.

Een groep van Italiaanse onderzoekers⁰⁴⁷ vindt in 11 studies, waaraan bijna tweeëntwintig honderd patiënten met slokdarmkanker deelgenomen hebben, dat het regelmatig—ten minste 1 à 2 tabletten per week -- slikken van een aspirientje, versus het zich onthouden ervan, risico verlagend samenhangt met het plaveiselcel type van

slokdarmkanker met een sterkte van **39%** en met het adenocel type van deze kanker met een sterkte van **36%**. In tegenstelling tot eerder mega-onderzoek³⁴⁰ vinden deze onderzoekers dat het beschermend effect van aspirine zich dus niet beperkt tot het adenocel type van slokdarmkanker.

In mega-onderzoek van negen studies⁴⁵³ is gevonden dat twee keer per week een aspirientje gebruiken, in vergelijking met geen gebruik, risico verlagend samenhangt met het adenocel type van slokdarmkanker met een sterkte van **25%**. Bij een gebruik van aspirine van **vier tot vijf keer per week** neemt de risicoverlaging tot zelfs **40%** toe. Is bij een gebruik van **één jaar** een risico-afname van **18%** te verwachten, bij een gebruik van drie jaar kan op een beschermend effect van **47%** gerekend worden. Het gebruik van aspirine langer dan zes jaar geeft – zo is in dit mega-onderzoek gevonden -- geen toegevoegde bescherming tegen slokdarmkanker, evenmin het gebruik van meer dan vier of vijf aspirines per week.

Aspirine is hiermee een risico verlagend middel voor deze ernstige vorm van kanker. Een langdurig gebruik van aspirine is aan te bevelen, hoewel het gebruik een risicoverhoging voor maag- en hersenbloeding geeft.

Bij de interpretatie van deze bevindingen moet een slag om de arm gehouden worden. Immers, veel mensen die langdurig aspirine slikken, doen dat om, door hun bloed dun te houden, hartproblemen te voorkomen. De met dit gebruik samenhangende, maar in deze mega-onderzoeken niet gemeten, verandering van leefstijl en voedingspatroon kan eveneens een bijdrage aan het verlaagde risico voor slokdarmkanker leveren.

Carotenoïden -- gele, rode en oranje pigmentstoffen in fruit en groente -- zijn anti-oxidanten. Alle onderzoek dat tot 2012 verricht is naar het verband tussen de inname van deze stoffen via voeding en

slokdarmkanker, is tegen het licht gehouden¹⁶⁰. Dit heeft tien studies opgeleverd waarin het voedingspatroon van bijna tweeduizend mensen met slokdarmkanker is vergeleken met dat van vijfenveertig honderd mensen zonder slokdarmkanker. Met inachtneming van dit betrekkelijk geringe aantal deelnemers blijkt dat de inname van β -caroteen (komt voor in spirulina, een blauwgroene alg), α -caroteen (komt onder meer voor in wortelen, spruitjes, broccoli, spinazie), lycopene (komt voor in tomaat), β -cryptoxanthine (komt voor in citrusfruit), luteïne en zeaxantine (komt voor in ei, andijvie, boerenkool, spinazie, spruiten, broccoli) risico verlagend samenhangt met slokdarmkanker met sterkten van respectievelijk **42**, **19**, **25**, **20** en **29%**; dit in vergelijking met afzien van of inname van zeer lage hoeveelheden van deze stoffen via de voeding. β -Caroteen is meer remmend voor het adenocel type van slokdarmkanker, terwijl α -caroteen, lycopene en β -cryptoxanthine meer het ontstaan van het plaveiselcel type van slokdarmkanker afremt. β -Caroteen is als voedingssupplement te verkrijgen.

Deze bevinding staat in scherp contrast met een acht jaar eerder gepubliceerd onderzoek⁰⁴¹ in het gezaghebbende tijdschrift *Lancet*. Met ruim honderdzeventig duizend deelnemers, toegewezen aan 14 studies, is hierin geen enkel preventief effect gevonden van het gebruik van het voedingssupplement β -caroteen als risicoverlager voor slokdarmkanker.

Volgens wetenschappers zijn er aanwijzingen dat de inname van **foliumzuur** een risicoverlager is voor kankers van het maagdarmkanaal. Foliumzuur komt als folate voor in groene bladgroenten, citrusfruit en lever. Via de voeding loopt men de kans er onvoldoende van binnen te krijgen. Het menselijk lichaam kan deze stof, vitamine B11, zelf niet aanmaken. In de V.S. wordt sinds 1998 foliumzuur aan graan toegevoegd. Wetenschappers hebben in een mega-onderzoek vier studies naar het plaveiselcel type van slokdarmkanker samengevoegd²³⁹. Ze vinden hierin dat het hoogste, in vergelijking met het laagste, gebruik van foliumzuur uit voeding risico verlagend

samenhangt met slokdarmkanker met een sterkte van **34%**. Met drie studies voor het adenocel type van slokdarmkanker vinden zij een **halvering** van het risico voor slokdarmkanker bij een vergelijking van het hoogste met het laagste gebruik van foliumzuur. Opgemerkt moet worden dat deze conclusies gebaseerd zijn op een klein aantal studies.

Een groter aantal studies is in 2011 geanalyseerd²⁷³ door ruim drieduizend patiënten met slokdarmkanker te vergelijken met bijna vijfduizend personen zonder deze ziekte. Hieruit blijkt dat een hoge, ten opzichte van geen of een lage, inname van foliumzuur via de voeding risico verlagend samenhangt met slokdarmkanker met een sterkte van **40%**. Met een sterkte van **25%** geeft een hoge inname van foliumzuur ook rokers een risicoverlaging voor slokdarmkanker. Andere onderzoekers⁴⁰² bevestigen deze bevinding. Met negen studies, opgenomen in hun mega-onderzoek, vinden ze een risico verlagende samenhang tussen het gebruik van foliumzuur en slokdarmkanker met een sterkte van **41%**.

Aan het drinken van **groene thee** wordt vanouds een risico verlagende kwaliteit voor de preventie van allerlei ziekten toegeschreven. Toch is er reden voor twijfel. Onderzoek⁴⁹⁵ heeft namelijk in eerste instantie geen samenhang gevonden tussen het drinken van veel groene thee en slokdarmkanker. Het betreft een mega-onderzoek van tien studies, waaraan bijna vierendertigduizend mensen deelgenomen hebben, van wie er meer dan vijfendertig honderd met slokdarmkanker. Een voortgezette analyse, waarbij vrouwelijke met mannelijke gebruikers van groene thee met elkaar zijn vergeleken, levert het verrassende resultaat op dat *vrouwen* – dus niet mannen -- een risicoverlaging van een hoog, ten opzichte van geen of laag, gebruik van groene thee voor slokdarmkanker ondervinden met een sterkte van maar liefs **68%**.

Een andere groep wetenschappers vindt in hun mega-onderzoek van 24 studies⁴⁹⁴ dat het drinken van groene thee **geen** invloed heeft op slokdarmkanker. Echter, voor de Chinese deelnemers, in vergelijking

met de niet-Chinese deelnemers aan de onderzoeken, blijkt groene thee, zowel voor mannen als voor vrouwen, een risicoverlager te zijn voor slokdarmkanker met een sterkte van **36%**. Een analyse van twintig studies, een derde omvangrijk onderzoek³⁴⁶ in korte tijd, leert ons dat vrouwen op een risico verlagende wijze profiteren van een hoge consumptie van deze drank voor slokdarmkanker met een sterkte van **54%**.

Vrouwen én mannen en vrouwen van *Chinese* origine die veel groene thee consumeren ondervinden hiervan bescherming tegen slokdarmkanker.

Merk op dat de hier vermelde mega-onderzoeken, die elkaar in korte tijd opeenvolgen, een meer dan gebruikelijke overlap kunnen hebben in het gebruik van gegevens. Het voordeel hiervan is dat een meer betrouwbare conclusie getrokken kan worden. Het nadeel is dat de groep deelnemers waarop beroep gedaan wordt, kleiner is dan gesuggereerd.

Voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker hebben mensen die de hoogste consumptie van **groenten** in hun voedingspatroon nastreven **44%** lager risico deze ziekte te krijgen dan mensen met de laagste consumptie van groenten. Voor fruit is deze risicoverlaging zelfs **47%**. Dit vinden onderzoekers met 32 studies²⁷⁰, waaraan meer dan tienduizend mensen met slokdarmkanker deel hebben genomen.

Ook hier is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van deze bevinding: mensen met een hoge consumptie van groenten hebben ook een gezondere leefstijl dan mensen met een lage consumptie.

Omdat slokdarmkanker veel vaker bij mannen dan bij vrouwen voorkomt, vermoedt men dat het vrouwelijk hormoon estrogen bescherming geeft tegen deze vorm van kanker. In vijf studies²³⁸ vinden onderzoekers dat vrouwen die ooit **hormoontherapie** hebben

ondergaan, ten opzichte van vrouwen bij wie dat het niet het geval is, een risicoverlaging voor slokdarmkanker ondervinden met een sterkte van **25%**.

In een mega-analyse van maar liefst 59 onderzoeken⁴⁷⁸, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertigduizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, wordt de samenhang van het drinken van **koffie** met verschillende vormen van kanker vastgesteld. Gevonden is dat het drinken, versus het zich onthouden, van koffie – drie tot vier kopjes per dag – een risicoverlager is voor slokdarmkanker met een sterkte van **45%**.

Met 15 studies, waaraan in totaal bijna duizend patiënten met slokdarmkanker hun medewerking verleend hebben, vinden onderzoekers⁰⁸⁰ dat een hoge mate van, versus zeer weinig of geen, **lichamelijke inspanning** risico verlagend samenhangt met slokdarmkanker met een sterkte van **27%**. Dit suggereert dat forse lichamelijke inspanning beschermend werkt tegen deze vorm van kanker. Dit resultaat komt overeen met wat een Duitse groep onderzoekers vindt in een mega-onderzoek dat 24 studies omvat en waaraan in totaal bijna zestienduizend mensen met het adenocel type van slokdarmkanker meegewerkt hebben⁰³²: intense, ten opzichte van geringe, lichamelijke inspanning geeft een risicoverlaging voor het adenocel type van slokdarmkanker met een sterkte van **21%**. De risicoverlaging is het sterkst bij een intense lichamelijke inspanning met een frequentie van vijf keer per week.

In een mega-onderzoek van negen studies³⁶⁷ wordt gevonden dat deelnemers die zich de meeste, ten opzichte van zij die zich de minste, lichamelijke inspanning getroosten daar een risicoverlaging voor slokdarmkanker van ondervinden met een sterkte van ongeveer **30%**. Forse lichamelijke inspanning geeft vooral de adenocellen van de slokdarm bescherming tegen kanker en wel met een sterkte van **32%**.

De gewichtsafname die het gevolg is van lichamelijke inspanning vermindert de druk op de maag. Dit zou volgens wetenschappers de kans verkleinen dat de maaginhoud terugvloeit in de slokdarm en daar beschadigingen aanricht die tot slokdarmkanker leidt.

Statines worden voorgeschreven voor het doen afnemen van de schadelijke vorm van cholesterol in het bloed, met het doel hart- en vaatziekten tegen te gaan. Statines zijn bekend onder de namen simvastatine (Zocor), atorvastatine (Lipitor) en rosuvastatine (Crestor). Statines hebben gezondheid bevorderende eigenschappen die verder gaan dan cholesterolverlaging. Wetenschappers vinden in een mega-onderzoek⁰⁰⁵, waaraan in totaal ruim vijfendertigduizend mensen deelgenomen hebben, een risico verlagende samenhang van het gebruik van statines met slokdarmkanker met een sterkte van **14%**. Ook vinden zij dat patiënten met de ziekte van Barrett met een risicoverlaging van **47%** meer profiteren van statines, dan degenen die deze aandoening bespaard blijven.

Motivatie om therapietrouw aan statines te blijven kan men ook ontleen aan de resultaten van een analyse van 13 onderzoeken³⁶⁹. Van de bijna tienduizend patiënten met, ten opzichte van meer dan een miljoen personen zonder, slokdarmkanker blijkt het gebruik, in vergelijking met geen gebruik, van statines een risicoverlager voor slokdarmkanker te zijn met een sterkte van **36%**. Het slikken van statines geeft patiënten met de ziekte van Barrett zelfs **41%** minder risico slokdarmkanker te krijgen. Vooral deze laatste groep van mensen heeft baat bij het gebruik van statines, zelfs bij afwezigheid van een afwijking van het cholesterolniveau, zo merken deze onderzoekers op.

Bij een groep van ruim driehonderdzeventig duizend patiënten met kanker, inclusief slokdarmkanker, en meer dan 6 miljoen mensen zonder kanker, deelnemers aan 11 onderzoeken⁰³¹, vindt men een risicoverlaging van het gebruik van statines voor slokdarmkanker met een sterkte van **19%**. Voor patiënten met de ziekte van Barrett,

waarbij overigens slechts 317 patiënten konden worden vergeleken met ruim tweeduizend personen zonder deze ziekte, blijkt het effect van statines iets sterker, namelijk **43%**, dan voor personen zonder deze aandoening.

Therapietrouw aan statines kan nog wel eens in het geding komen vanwege de samenhang van het gebruik van dit type medicijn met heftige spierpijnen.

Ook bij deze resultaten moet men niet vergeten dat een cholesterolverlager, zoals statine, voorgeschreven wordt aan mensen die lijden of risico lopen te gaan lijden aan hart- en vaatziekten. Een combinatie van aandacht voor een meer gezonde leefstijl en het gebruik van statines zou de risicoverlaging van statines voor slokdarmkanker eveneens kunnen verklaren.

Van **vezelrijke voeding** is aangetoond dat het risico verlagend samenhangt met slokdarmkanker. Onderzoekers⁰⁹⁵ hebben mensen met de hoogste inname van vezelrijke voeding vergeleken met mensen die dit type voeding nauwelijks consumeren. Het resultaat van acht studies laat zien dat vezelrijke voeding, afgezien van het heilzame effect voor andere lichaamsprocessen, risico verlagend samenhangt met het adenocel type van slokdarmkanker met een sterkte van **34%**, maar niet met het plaveiselcel type. Hoewel er maar twee studies zijn over patiënten met de ziekte van Barrett, lijken de effecten voor hen vergelijkbaar.

Het eten van veel **vis** schijnt eveneens bescherming te bieden tegen slokdarmkanker. Er zijn in korte tijd relatief veel mega-onderzoeken naar deze samenhang verschenen. Onderzoekers vinden in een mega-analyse van twintig studies²⁰⁹, waaraan in totaal bijna vierduizend patiënten met slokdarmkanker hebben deelgenomen, dat zij die de hoogste, ten opzichte van degenen die de laagste of geen,

consumptie van vis rapporteren daar een risicoverlaging voor deze vorm van kanker van ondervinden met een sterkte van **31%**.

Op basis van 35 onderzoeken concluderen andere onderzoekers³⁴³ eveneens dat de hoogste, versus de laagste, consumptie van vis een risicoverlaging voor slokdarmkanker geeft met een sterkte van **20%**. In het meest recente mega-onderzoek met 24 studies¹⁷⁵ wordt geen verschil gevonden bij het vergelijken van de hoogste met de laagste consumptie van vis voor het adenocel type van deze kanker. Ze vinden wél een beschermend effect van vis voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker met een sterkte van bijna **20%**.

De conclusie is dat een risicoverlaging te verwachten is van het eten van veel vis voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker.

Het is natuurlijk mogelijk dat het eten van veel vis voorkómt dat iemand veel vlees eet, welke laatste een risicoverhoger is voor slokdarmkanker (zie 2.1.2).

2.1.2 Risicoverhogers

Wetenschappers hebben niet minder dan 27 studies⁰²² gebruikt om het effect van **alcohol** op het optreden van het plaveiselcel type van slokdarmkanker bij meer dan negentigduizend gebruikers van alcohol te vergelijken met zestigduizend geheelonthouders. Het betreft geen zware drinkers, maar mensen die per dag gemiddeld niet meer dan één glas alcohol drinken. Gevonden is dat, in vergelijking met geheelonthouding, zelfs een licht gebruik van alcohol al een risicoverhoger is voor deze vorm van kanker met een sterkte van **30%**. De onderzoekers schatten dat, door het wijdverbreide lichte gebruik van alcohol—in het bijzonder door vrouwen -- er jaarlijks wereldwijd, bij benadering, vierentwintigduizend sterfgevallen door slokdarmkanker te betreuren zijn.

Voor een hoog gebruik van alcohol, in vergelijking met geheelonthouding, vinden onderzoekers²⁷⁴ een meer dan **verdubbelde** risicoverhoging voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker. Negen

onderzoeken hebben de gegevens geleverd voor deze vaststelling. Een over het algemeen hoger gebruik van alcohol kan mede verklaren waarom slokdarmkanker vaker bij mannen voorkomt dan bij vrouwen.

Hoewel de samenhang van slokdarmkanker met alcohol gehandhaafd zal blijven, zal deze in werkelijkheid minder sterk zijn dan deze cijfers suggereren: deelnemers aan dit soort van onderzoek onderschatten hun alcoholgebruik namelijk systematisch.

Medicatie die beoogt de onderste kringspier van de slokdarm te ontspannen, teneinde de luchtwegen meer ruimte te geven, blijkt een risicoverhoger voor het adenocel type van slokdarmkanker. Met bijna tienduizend deelnemers aan vier onderzoeken is vastgesteld⁰⁰⁴ dat medicijnen voor dit doel en die behoren tot de groep van de **anticholinergica** risico verhogend samenhangen met slokdarmkanker van het adenocel type met een sterkte van **66%**. Dit zou volgens de onderzoekers de verhoogde samenhang tussen de longziekte COPD (Chronical Obstructive Pulmonary Disease) en slokdarmkanker van het adenocel type kunnen verklaren: anticholinergica is een groep van medicijnen die voorgeschreven wordt om de spieren van de luchtwegen ontspannen.

Brandend maagzuur is een veel voorkomend ongemak, dat geenszins ongevaarlijk is voor de slokdarm. De bevindingen uit vijf studies¹⁰¹ met in totaal bijna tweeënhalfduizend deelnemende patiënten met slokdarmkanker onderbouwen het risico van brandend maagzuur. Mensen die met een frequentie van minstens **één keer per week** ongemak van opkomend maagzuur hebben, ondervinden een risicoverhoging voor slokdarmkanker, ten opzichte van mensen bij wie dit ongemak achterwege blijft, met een sterkte van **factor 3** als deze klachten **korter dan tien jaar** bestaan. Bij klachten die tussen de

tien en **twintig jaar** bestaan, is dit risico bijna **factor 4**. Bij klachten van brandend maagzuur die al **meer dan twintig jaar** bestaan, is, ten opzichte van het ontbreken van dit ongemak, het risico voor slokdarmkanker met een duizelingwekkende sterkte van **factor 6** verhoogd. Brandend maagzuur is eenvoudig met zelfzorgmedicijnen en het opvolgen van voedingsvoorschriften terug te dringen.

Ondergewicht, een BMI lager dan 18.5, **verdrievoudigt** het risico voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker. Dit is het resultaat van het volgen van meer dan 350 duizend Zweedse mannen gedurende bijna dertig jaar of korter, als ze overleden waren³⁴⁵.

Overgewicht -- een BMI tussen 25 en 30 — verhoogt, ten opzichte van een BMI lager dan 25, het risico voor slokdarmkanker met meer dan **50%**¹⁷⁴. Bij een BMI hoger dan 30-- men spreekt dan van obesitas -- is dit risico, in vergelijking met een BMI lager dan 25, met bijna **factor 3** verhoogd. De onderzoekers maken in de vermelding van hun bevindingen geen onderscheid tussen typen van slokdarmkanker.

Overgewicht verdrievoudigt ook specifiek het risico voor het adenocel type van slokdarmkanker. Dit is een resultaat van het volgen van meer dan 350 duizend Zweedse mannen gedurende bijna dertig jaar of korter, als ze overleden waren³⁴⁵. Met overigens slechts vier onderzoeken wordt voor vrouwen een iets meer dan verdubbelde risico verhogende samenhang tussen obesitas (BMI hoger dan 30) en slokdarmkanker gevonden¹¹⁷. Obese mannen lopen geen verhoogd risico voor deze vorm van kanker.

Als lichamelijke inspanning beschermend is voor slokdarmkanker, is het niet vreemd dat overgewicht een kanker bevorderend effect voor deze vorm van kanker heeft.

Zoals voor vele vormen van kanker, geeft **roken** ook voor slokdarmkanker een sterk verhoogd risico. Met 22 studies is een factor **2.5** risicoverhoging van roken, ten opzichte van nooit-roken,

voor slokdarmkanker gevonden¹⁴⁹. Alarmerend en bedroevend is dat ooit-rokers, ten opzichte van nooit-rokers, niettemin een **verdubbeld** risico verhogende samenhang met slokdarmkanker ondervinden.

Andere onderzoekers¹⁰² gebruiken 12 studies met zesduizend personen met slokdarmkanker om het verband tussen roken enerzijds en slokdarmkanker en kanker van de overgang tussen slokdarm en maag anderzijds vast te stellen. Uit hun mega-onderzoek blijkt, ten opzichte van afzien van roken, een bijna **verdubbeling** van het risico van roken voor slokdarmkanker en een meer dan **verdubbeling** van het risico voor kanker van de overgang tussen de slokdarm en de maag. Geruststellend is dat dit onderzoek ons leert dat na meer dan tien jaar gestopt te zijn met roken, het risiconiveau voor deze vormen van kanker wordt bereikt dat de nooit-roker geniet.

Alle onderzoeken die tot 2010 zijn uitgevoerd over de samenhang tussen roken van tabak en slokdarmkanker, namelijk drieëndertig, zijn in een mega-onderzoek⁴⁰⁵ samengevat. Voor huidige rokers is, ten opzichte van nooit-rokers, het risico voor slokdarmkanker meer dan verdubbeld. Voor ooit-rokers is, ten opzichte van nooit-rokers, het risico voor slokdarmkanker bijna **verdubbeld**. Voorts is er een samenhang tussen de risicosterkte voor slokdarmkanker en het aantal sigaretten dat iemand rookt. Meer dan **twintig sigaretten per dag**, ten opzichte van minder dan twintig, vergroot het risico voor deze vorm van kanker met factor **2.5**. Ook het aantal jaren dat iemand gerookt heeft, laat een samenhang zien met het risico voor slokdarmkanker: mensen die meer dan **veertig jaar roken**, hebben, in vergelijking met mensen die korter dan veertig jaar roken, een meer dan **verdubbeld** toegenomen risico.

Recent zijn de gegevens uit 15 studies, die verricht zijn onder de Japanse bevolking, in een mega-onderzoek samengebracht³¹⁶. Wanneer huidige rokers vergeleken worden met nooit-rokers, is de risicoverhoging van roken voor slokdarmkanker bijna **factor 4**. Naarmate iemand meer en langer rookt, neemt het risico evenredig toe.

Een effect van etniciteit op het risico van roken voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker is in mega-onderzoek ook aangetroffen³²⁵. Met 34 kwalitatief hoogwaardige studies is vastgesteld dat rokende Aziaten weliswaar een meer dan **verdubbeld** risico lopen ten opzichte van niet-rokende Aziaten, maar dat Europeanen in dit opzicht een risico van meer dan **factor 4** lopen van roken voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker.

Voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker is een wederzijdse versterking tussen roken en alcohol vastgesteld. Dit zogeheten synergetisch effect van roken en alcohol is met vijf studies, samengevat in een mega-onderzoek³²⁵, vastgesteld. Hangen in dit onderzoek roken en alcohol afzonderlijk risico verhogend samen met slokdarmkanker met respectievelijk **20** en **30%**, roken en alcohol tezamen hangt met **factor 3.5** samen met deze vorm van kanker.

Terwijl het verband van roken met slokdarmkanker zeker stand zal houden, zal deze in werkelijkheid iets minder sterk zijn dan de cijfers suggereren: deelnemers aan dergelijk onderzoek onderschatten hun rookgedrag namelijk systematisch, zoals dat ook voor de consumptie van alcohol het geval is.



Fig. 2.1.2.1 Niet veel mensen weten dat roken een risicoverhoger voor slokdarmkanker is en dat vooral de combinatie van roken en alcohol deze ziekte bevordert.

Hoewel een niet voor de hand liggende samenhang, zoals dat bijvoorbeeld voor roken en longkanker wel is, is er verband tussen een hoge consumptie van bepaalde soorten van **vlees** en slokdarmkanker. Nederlandse onderzoekers hebben het voedingspatroon van ruim 120 duizend mensen tussen de 55 en 69 jaar in kaart gebracht met een lijst van honderdvijftig vragen²²³. Met een risicoverhoging van maar liefst **factor 3.5** vinden ze voor *mannen* -- niet voor vrouwen -- een verband tussen een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van vleeswaren met slokdarmkanker van het adenocel type. Voor rood vlees is geen risicoverhoging gevonden.

In 35 onderzoeken, waaraan ongeveer zesduizend mensen met slokdarmkanker deelgenomen hebben, vindt een groep wetenschappers³⁴³ dat de hoogste, versus de laagste, consumptie van rood vlees, zoals rund-, varkens-, lamsvlees, hamburgers, gehakt, karbonaden en van vleeswaren, een risicoverhoging voor deze ziekte geeft met sterkten van respectievelijk **40** en **41%**. Iedere toename van de consumptie van gemiddeld **50 gram** per dag vleeswaren correspondeert met een toegenomen risico voor slokdarmkanker van steeds **57%**. Rood vlees hangt meer samen met het plaveiselcel type van slokdarmkanker, terwijl de consumptie van vleeswaren meer samenhangt met het adenocel type van deze kanker.

Tot een vergelijkbare bevinding komen wetenschappers met tien onderzoeken, die verricht zijn tot mei 2013, naar het verband tussen de consumptie van vlees en slokdarmkanker¹⁸⁸. Hieruit blijkt dat het risico voor het adenocel type van slokdarmkanker samenhangt met een hoge, in vergelijking met een lage of geen, consumptie van rood vlees met een sterkte van **30%**. Voor de consumptie van vleeswaren is de samenhang iets sterker, namelijk **41%**. Iedere toeneming van het eten van gemiddeld **100 gram** rood vlees **per dag** gaat gepaard met een toeneming van het risico voor slokdarmkanker van steeds **45%**. Voor vleeswaren is deze toeneming steeds **37%** voor iedere extra hoeveelheid van gemiddeld **50 gram** per dag.

Andere onderzoekers⁰⁸⁸ bevestigen bovengenoemde bevinding.

Ze vinden namelijk een toegenomen risico voor slokdarmkanker van een kleine **30%** bij een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van rood vlees. Voor vleeswaren vinden zij, in tegenstelling tot bovenstaand onderzoek, geen verband met slokdarmkanker. Ook het eten van veel kipproducten heeft geen invloed op slokdarmkanker. Meest recent vindt een weer andere groep wetenschappers in een mega-onderzoek met 35 studies⁵⁰⁵ een risico verhogend verband tussen een hoge, versus een lage of geen, consumptie van rood vlees en van vleeswaren met slokdarmkanker, met sterkten van respectievelijk **55** en **33%**. Voor het eten van veel vis is geen risicovolle samenhang met slokdarmkanker gevonden.

Menig lezer zal zich verbazen over het aantal risicoverhogers voor slokdarmkanker en de sterkte van deze verhogers. Ter geruststelling zij opgemerkt dat het risico voor slokdarmkanker veel lager ligt dan voor veel andere vormen van kanker, waardoor een risicoverhoging geen imposant getal oplevert. Is bijvoorbeeld iemands risico slokdarmkanker te krijgen 2%, dan levert een risicoverhoging van 50% een risico op van 3%: 50% van 2% is 1%, waarmee aan de bestaande 2%, 1% wordt toegevoegd en daarmee op 3% komt.

Fig. 2.1.a. (zie volgende pagina) geeft een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers en hun sterkten – bij benadering – voor slokdarmkanker.

2.1.3 Onvermijdbare risico's

Dat iemands **bloedgroep** samenhangt met een bepaalde vorm van kanker -- anders dan met leukemie--zal veel lezers verrassen. Maar onderzoekers⁴³⁵ dragen gegevens voor een dergelijk verband aan: de door hen getraceerde studies op dit gebied laten een verhoogd risico

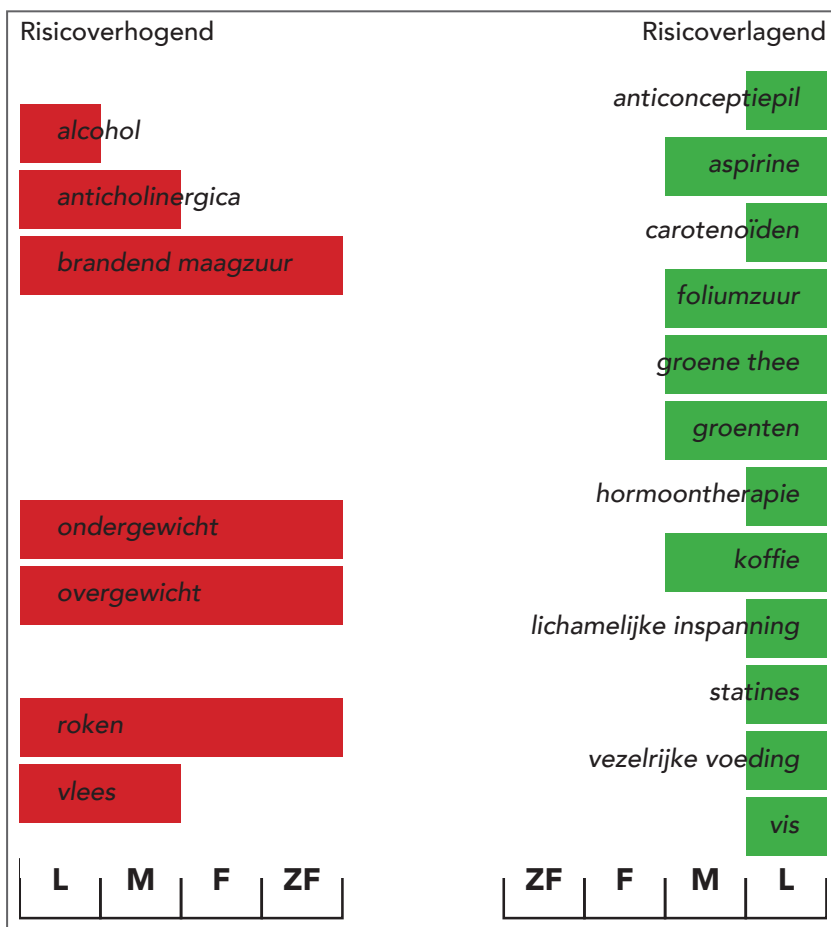


Fig. 2.1.a. De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor slokdarmkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

met een sterkte van **20%** voor slokdarmkanker zien voor mensen met bloedgroep B, ten opzichte van hen met andere bloedgroepen.

Diabetes type 2 hangt risico verhogend samen met slokdarmkanker, althans voor *mannen* en wel met een sterkte van iets minder dan **30%**. Dit is het resultaat van mega-onderzoek dat gebruik maakt van 17 studies¹⁸⁹. Voor slokdarmkanker van het adenocel type,

zo vinden deze onderzoekers, is de risicoverhoging voor diabetes iets meer dan verdubbeld, ten opzichte van degenen die voor deze ziekte gespaard blijven.

Besmetting met de **helicobacter pylori** bacterie lijkt, merkwaardig genoeg, bescherming te bieden tegen slokdarmkanker. Dit blijkt uit een analyse van 12 studies⁵¹⁰, met als resultaat een risico verlagende samenhang van deze besmetting met slokdarmkanker met een sterkte van **42%**.

Andere onderzoekers²⁰² hebben 840 mensen met het adenocel type van slokdarmkanker en bijna drieduizend mensen zonder kanker, deelnemers aan 13 studies, met elkaar vergeleken. Gevonden is dat de aanwezigheid, ten opzichte van de afwezigheid, in het lichaam van het helicobacter pylori bacterie risico verlagend samenhangt met het adenocel type van slokdarmkanker met een sterkte van **44%**. Voor het plaveiselcel type van slokdarmkanker is geen samenhang gevonden met besmetting door de helicobacter pylori bacterie.

Recent onderzoek⁴⁵⁵ leert dat besmetting met de helicobacter pylori bacterie weliswaar niet risico verlagend samenhangt met het plaveiselceltype van slokdarmkanker, maar wél risico verlagend is met een sterkte van **34%** voor de Aziatische deelnemers aan dit onderzoek. Deze onderzoekers stellen ook vast dat deze bacterie bescherming lijkt te bieden tegen het adenocel type van slokdarmkanker met een sterkte van **41%**. Dit resultaat is verkregen door het uitvoeren van een mega-onderzoek van alle gekwalificeerde studies die in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen tot juni 2013.

2.2 Maagkanker

Tot zo'n zestig jaar geleden behoorde maagkanker tot een van de meest voorkomende vormen van kanker in de westerse wereld. De tweede helft van de 20^e eeuw laat wereldwijd een scherpe daling zien van het optreden van en sterfte aan deze vorm van kanker. Er zijn

opmerkelijke verschillen in het voorkomen van maagkanker, met hoge voorkomens in Aziatische landen en een laag voorkomen bij mensen van het blanke ras in de Verenigde Staten. Emigratie van Japan naar de V.S. laat, vanaf de tweede generatie, een overeenkomst in optreden van maagkanker met de inwoners van het nieuwe land zien. Voor borstkanker en prostaatkanker wordt overigens een risicoverandering in omgekeerde richting gevonden, wat voor deze drie vormen van kanker een samenhang met leefstijl en voedingspatroon doet vermoeden.

Ondanks een wereldwijde trend van afname blijft maagkanker in de westerse wereld een belangrijke oorzaak van sterfte, met in Nederland zo'n tweeduizend nieuwe gevallen per jaar. Ongeveer negentig procent van de gevallen van maagkanker zijn van het adenocel type.

Er zijn meer mogelijkheden voor de preventie van maagkanker dan men voor mogelijk houdt. Het naleven van een **mediterraan voedingspatroon**, het liefst in combinatie met een hoge consumptie van **fruit, knoflook, kruisbloemige groenten en tomaten** en het gebruik van **aspirine, NSAID's, statines** en **vitamine A** zijn allemaal preventief voor maagkanker. Ook het consumeren van **ongefermenteerde sojavoeding** en het vaak leveren van sterke **lichamelijke inspanning** zijn risicoverlagers voor maagkanker.

Hoewel de samenhang van **roken** met maagkanker vaak wordt onderschat, beschouwen deskundigen het dé factor voor preventie. Er is ook een samenhang van het drinken van veel **alcohol** en veel **koffie** met maagkanker. Het gebruik van **zout**, een hoge consumptie van **rood vlees, vleeswaren** en van **gefermenteerde sojavoeding** zijn andere, vermijdbare, risicoverhogers. Het gebruik van een **maagzuurremmer** als risico voor maagkanker verdient de aandacht. **β-caroteen** als voedingssupplement is, vanwege zijn kanker bevorderende eigenschap, uit de gratie geraakt. **Chroom VI** staat als kanker bevorderend voor de maag in de belangstelling.

2.2.1 Risicoverlagers

Omdat het regelmatig en langdurig gebruik van dit middel gepaard gaat met een afnemende van het risico voor slokdarmkanker, darmkanker en andere vormen van kanker, zijn onderzoekers ook geïnteresseerd in het effect van aspirine op maagkanker. Onderzoekers hebben alle studies, verricht tot september 2011, naar het verband tussen het gebruik van **aspirine** en kanker onderzocht⁰⁴⁷. Voor maagkanker vinden ze met 13 studies, waaraan zo'n vierenhelfduizend mensen met deze vorm van kanker deelgenomen hebben, van het veelvuldig en langdurig gebruik van aspirine, ten opzichte van het afzien van dit middel, een risicoverlaging met een sterkte van **33%**. Bij een gebruik korter dan vijf jaar vindt men een risicoverlaging van **20%**, terwijl de bescherming bij een gebruik van aspirine langer dan **vijf jaar** toeneemt tot **38%**.

Dit betekent dat bij een individueel risico voor maagkanker van bijvoorbeeld 3%, het regelmatig – ten minste 1 à 2 tabletten per week - en langdurig gebruik van aspirine dit risico vermindert tot om en nabij de 2%.

Onderzoekers hebben 15 studies, die zijn uitgevoerd tussen 1993 en 2012, onder de loep genomen die het verband tussen ooit geslikt hebben van aspirine, versus altijd afgezien hebben van aspirine, en maagkanker onderzoeken⁴⁷⁵. Ze vinden een risicoverlaging van het gebruik van aspirine voor maagkanker met een sterkte van **29%**. De sterkte van de verlaging hangt eveneens samen met de frequentie van het gebruik van aspirine: gebruik van gemiddeld minder dan **één keer per week** zorgt al voor een verlaging van ongeveer **10%**. Een risicoverlaging voor maagkanker met een sterkte van **19%** wordt bereikt bij **twee keer per week** gebruik van aspirine en een risicoverlaging van **29%** bij **vier tot vijf keer per week**. Ook de duur van het gebruik

van aspirine hangt samen met de sterkte van de risicoverlaging. Een gebruik van **vier jaar** is risico verlagend voor maagkanker met een sterkte van **10%**; met een sterkte van **19%** bij **acht jaar** gebruik en **28%** bij een gebruik van aspirine gedurende **twalf jaar** en langer.

Het zal geen verrassing zijn dat een hoge consumptie van **fruit** risico verlagend samenhangt met maagkanker. Met meer dan zeshalf duizend patiënten met en meer dan 2.5 miljoen deelnemers zonder maagkanker, toegewezen aan 24 studies, is gevonden dat een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van fruit risico verlagend is voor maagkanker met een sterkte van **10%**⁴³⁴. Voor een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van groenten is geen samenhang met maagkanker gevonden.

Een groep wetenschappers vindt in 18 onderzoeken¹⁴⁰ dat het consumeren van gemiddeld meer dan 28.5 gram **knoflook** per week, versus gemiddeld minder dan 3.5 gram per week— *niet in de vorm van supplementen* – risico verlagend samenhangt met maagkanker met een sterkte van **47%**. Ruim een decennium later wordt met ruim een half miljoen deelnemers, toegewezen aan 21 onderzoeken, bevestigd⁵⁰¹ dat een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van groenten die tot zogeheten alliumgroep behoren, een risicoverlaging geeft voor maagkanker met een sterkte van **46%**. Behalve knoflook behoren ook bieslook, prei en ui tot deze groep van groenten. Consumptie van gemiddeld iedere **20 gram per dag** van dit type groente geeft een beschermend effect voor maagkanker van steeds **9%**.

Zeventien studies²³² tekenen ook voor de bevinding dat een hoge consumptie van knoflook, ten opzichte van het zich onthouden van deze groente, een risicoverlaging voor maagkanker geeft met een sterkte van **50%**. Overtuigend van het effect van knoflook is dat, ongeacht de hoeveelheid die men van deze groente consumeert, het risico verlagend effect overeind blijft.



Fig. 2.2.1.1 Het toevoegen van veel knoflook aan het eten is risico verlagend voor maagkanker.

Er zijn aanwijzingen dat een hoge consumptie van een andere groep van groenten, namelijk **kruisbloemige groenten**, eveneens risico verlagend is voor maagkanker. Tot de kruisbloemige groenten behoren broccoli, spruiten, bloemkool en rode kool. Wetenschappers hebben 21 studies, waaraan iets meer dan zevenenhalfduizend mensen met en 1.4 miljoen mensen zonder maagkanker hun medewerking verleend hebben⁴⁴⁷, aan een mega-onderzoek onderworpen. De bevinding is een risico verlagende samenhang van maagkanker met een veelvuldige consumptie van deze groep van groenten, ten opzichte van het midden van deze groenten, met een sterkte van **19%**. Dit heeft

in het bijzonder betrekking op kanker die niet het overgangsgebied tussen maag en slokdarm betreft. Hoewel gebaseerd op een geringer aantal studies geeft een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van kool ook bescherming tegen maagkanker en wel met een sterkte van **32%**.

Lichamelijke inspanning gaat gepaard met een risicoverlaging voor maagkanker, zoals het dat ook doet voor slokdarmkanker. Mega-onderzoek dat ruim elfduizend patiënten met maagkanker en een grotere vergelijkingsgroep omvat³⁷⁴, laat zien dat de fysiek meest actieve, in vergelijking met de fysiek minst actieve, personen **21%** verminderd risico voor maagkanker genieten. Deze risicoverlaging betreft de zogeheten cardiale vorm van maagkanker: de overgang tussen slokdarm en maag. Met 15 studies, waaraan iets meer dan zeventienduizend patiënten met maagkanker meegewerkt hebben, vinden andere onderzoekers⁰⁸⁰ dat een hoge mate van, ten opzichte van zeer weinig of geen lichamelijke inspanning, risico verlagend samenhangt met deze vorm van kanker met een sterkte van **13%**.

Een mega-onderzoek is verricht met 24 studies, waaraan bijna zestienduizend mensen met maagkanker deelgenomen hebben⁰³². Onderzoekers treffen een risicoverlaging aan van intense, in vergelijking met geen of lage, lichamelijke inspanning voor het adeno type van de cardiale vorm van maagkanker met een sterkte van **17%**. Voor het adeno type van de niet-cardiale vorm van maagkanker vinden ze een risicoverlaging van **28%**. De risicoverlaging is het sterkst bij intense inspanning van minstens vijf keer per week.

Deze bevindingen tonen dat forse lichamelijke inspanning een lichte bescherming biedt tegen maagkanker.

Al lange tijd bestaat de indruk dat zich in landen rond de Middellandse zee aanzienlijk minder gevallen van maagkanker voordoen dan in andere landen. Dit wordt toegeschreven aan het naleven van een **mediterraan voedingspatroon**. Dit patroon

wordt gekenmerkt door een hoge consumptie van fruit, groenten, knoflook, noten, vis, olijfolie, een matige consumptie van alcohol en zuivelproducten en een lage consumptie van rood vlees en vleeswaren. Het is nauwelijks te geloven, maar onderzoek bevestigt dat het strikt naleven van een mediterrane voedingspatroon risico verlagend samenhangt met maagkanker met een sterkte van **31%**. Onderzoekers vinden dit bij een groep van bijna een half miljoen deelnemers in de leeftijd van 35 tot 70 jaar⁰⁶¹, die gedurende bijna negen jaar gevolg konden worden en bij wie zich bij 450 van hen maagkanker ontwikkelde.

Een kanttekening bij deze bevinding is dat hoge temperaturen, kenmerkend voor een mediterrane klimaat, het immuunsysteem versterken, althans dat is aangetoond bij muizen. Voor zover de deelnemers aan deze onderzoeken woonachtig zijn in gebieden met hoge temperaturen, kan een warm klimaat net zo goed een verklaring zijn voor een lager voorkomen van maagkanker als het volgen van een mediterrane voedingspatroon. Ook kan verschil in blootstelling aan zonlicht in landen op lagere breedtegraden van de aardbol dit effect (deels) verklaren.

Het gebruik van **NSAID's**, zoals ibuprofen en naproxen, blijkt risico verlagend samen te hangen met maagkanker. In een al wat ouder onderzoek uit 2003 zijn alle op dat moment bestaande negen studies, waaraan bijna drieduizend patiënten met maagkanker deelgenomen hebben, in een mega-onderzoek⁴³⁶ samengebracht. Daaruit blijkt dat regelmatige gebruikers van ibuprofen en naproxen, ten opzichte van niet-gebruikers, een risicoverlaging voor maagkanker ondervinden met een sterkte van ruim **40%**. Dit geldt vooral voor kanker die niet het overgangsgebied tussen slokdarm en maag betreft.

Zeven jaar later publiceren andere wetenschappers een mega-onderzoek⁴⁰² van 21 studies, waaraan bijna dertigduizend mensen deelgenomen hebben, naar de samenhang van het gebruik van NSAID's en maagkanker. Gevonden is dat het gebruik van NSAID's, ten

opzichte van het zich onttrekken van deze middelen, risico verlagend samenhangt met maagkanker met een sterkte van ongeveer **15%**.

Het gebruik van ibuprofen en vooral van naproxen doet de kans op een maagbloeding toenemen: het voordeel van deze middelen moet daarom wel opwegen tegen dit ernstige nadeel.

Van **sojavoeding** is bekend dat het de kans op maagkanker doet afnemen. Echter, zowel de Japanse als de Koreaanse bevolking kennen een hoog voorkomen van deze vorm van kanker, terwijl de consumptie van sojavoedsel in die landen die van het westen overtreft. Onderzoekers schrijven deze verhoging – op basis van hun mega-onderzoek van 37 studies²³¹ -- toe aan de consumptie van zogeheten gefermenteerde (gegiste) soja, waartoe tempeh, miso soep en natto behoren. Een hoge consumptie van *ongefermenteerde* soja, zoals sojamelk, tofoe, sojabonen, sojanoten, doet daarentegen het risico voor maagkanker afnemen met een sterkte van **36%**.

Het gebruik van **statines** hangt risico verlagend samen met slokdarmkanker. Mensen die dit medicijn voorgeschreven krijgen en om enige reden, bijvoorbeeld vanwege aanhoudende spierpijn -- een bekende bijwerking van statines -- overwegen het gebruik ervan te stoppen, dienen te weten dat het gebruik van statines ook het risico voor maagkanker verlaagt. Een onderzoeksgroep²³⁵ vindt bij gebruikers, ten opzichte van niet-gebruikers van statines, een risico verlagende samenhang met maagkanker met een sterkte van **41%**. De gegevens voor deze berekening zijn ontleend aan 42 onderzoeken. De sterkte van deze risicoverlaging hangt overigens wel af van het type statine dat men gebruikt.

Voor maagkanker zijn 11 studies, waaraan meer dan vijfenzeventig honderd patiënten met maagkanker deel hebben genomen en een groot aantal personen zonder deze vorm van kanker, nader

onderzocht⁴⁵⁰. Uit de vergelijking van deze twee groepen blijkt dat het gebruik van statines een risicoverlaging voor maagkanker geeft met een sterkte van **27%**. Weer een andere groep onderzoekers³⁶⁶, strenger dan anderen op dit gebied in de toelating van studies tot hun mega-onderzoek, onderzoeken ruim vijfduizend patiënten met maagkanker die zijn toegewezen aan 26 studies. Zij vinden eveneens dat het gebruik, ten opzichte van geen gebruik, van statines risico verlagend samenhangt met maagkanker en wel met een sterkte van **16%**. Aziatische gebruikers ondervinden met een risicoverlaging van **40%** een sterkere beschermende werking van statines dan gebruikers van andere etniciteit.

Ten slotte, met bijna zesduizend mensen met en 155 duizend vergelijkbare mensen zonder maagkanker vindt een onderzoeksgroep²⁸⁶ in zes studies dat gebruik, ten opzichte van afzien van gebruik, van statines een risicoverlaging voor maagkanker geeft met een sterkte van **44%**. Verschil in duur van gebruik geeft geen verschil in het beschermend effect van het gebruik van statines voor maagkanker.

Bovenstaande bevindingen zijn van betekenis gegeven het hoge voorkomen van maagkanker in bepaalde delen van de wereld.

Statines worden in de regel voorgeschreven aan mensen die lijden, of risico lopen te gaan lijden, aan hart- en vaatziekten. Zij zullen zich wellicht een gezondere leefstijl en voedingspatroon aanmeten dan anderen. Dit zou de risicoverlaging van statines voor maagkanker gedeeltelijk kunnen verklaren, hoewel wetenschappelijk onderzoek in de regel met de invloed van zulke effecten rekening houdt.

De consumptie van grote hoeveelheden **tomaten** lijkt risico verlagend samen te hangen met maagkanker. Wetenschappers⁴⁶⁶ schatten, met 21 onderzoeken, dat een hoge, in vergelijking met

een lage of geen, consumptie van tomaten een risicoverlaging voor maagkanker geeft met een sterkte van **27%**. De inname van lycopene – een anti-oxidant in spinazie, witte kool, maar vooral in tomatensap en ketchup en ook als voedingssupplement verkrijgbaar -- en de concentratie lycopene in het bloed hangen overigens volgens dit mega-onderzoek niet samen met de kans op maagkanker.

Eenendertig studies verschaffen het materiaal voor een mega-onderzoek⁴⁵² naar de samenhang tussen de inname van **vitamine A** en maagkanker. Een risicoverlaging van **34%** wordt bereikt voor mensen die een hoge inname van vitamine A hebben, ten opzichte van degenen die dit niet hebben. Vitamine A komt voor in zuivel, vis en vlees, vooral in lever. Helaas laat de inname van deze vitamine via de voeding zich moeilijk sturen.

Een opvallend mega-onderzoek is recent verschenen dat ons laat zien dat een overmatige en langdurig inname van vitamine A, C en E eerder risico verhogend, dan risico verlagend is voor maagkanker. Daarentegen zijn lage doses van deze vitamine beschermend tegen maagkanker. Een dagelijkse inname van 1.5 mg vitamine A, 100 mg vitamine C en 10 mg vitamine E hangen samen met een risicoverlaging van respectievelijk **36**, **35** en **32%**. De onderzoekers merken op dat deze concentraties al bereikt worden door een regelmatige consumptie van groenten en fruit. Ze ontraden het gebruik van supplementen als risicoverlagger voor maagkanker. Deze bevinding is gebaseerd op de samenvoeging van 47 studies met 1.2 miljoen deelnemers en meer dan elfduizend deelnemers met maagkanker^{233a}.

2.2.2 Risicoverhogers

Bij gemiddeld vier of meer glazen **alcohol** per dag ondervindt de gebruiker een risico verhogende samenhang met maagkanker met een sterkte van **20%**. Dit is het resultaat van een mega-onderzoek bij in totaal bijna vijfendertig duizend patiënten met maagkanker, deelnemers aan 59 onderzoeken⁴⁰⁶. Blijkt de consumptie van

gemiddeld **één glas** alcohol (10 gram) **per dag** nog licht risico verlagend samen te hangen met maagkanker met een sterke van **5%**, bij een consumptie van gemiddeld **50 gram** alcohol **per dag** -- ongeveer vijf consumpties -- geeft dit een risicoverhoging van **14%**. Met toenemende consumptie, ten opzichte van onthouding, van alcohol neemt het risico voor maagkanker verder toe: voor een dagelijkse consumptie van gemiddeld **75, 100 en 125** gram alcohol per dag is de risicoverhoging respectievelijk **30, 45 en 62%**.

Wellicht is de risicoverlaging van gemiddeld één glas alcohol toe te schrijven aan het volgende: de laatste decennia is het verhaal de wereld in geholpen als zou een weinig alcohol, vooral van rode wijn, gezond zou zijn. Mensen die zich beperken tot weinig alcohol leggen wellicht gezondheid bevorderende activiteiten aan de dag, die dit "beschermend" effect van alcohol effect kunnen verklaren.

Is het goede nieuws dat een lichte en matige consumptie van alcohol op een, weliswaar slechts lichte wijze samenhangt met maagkanker, het slechte nieuws is dat stoppen met alcohol het risico voor maagkanker niet doet afnemen. Dit vinden onderzoekers aan de hand van vijf onderzoeken, waaraan overigens slechts een kleine tweeduizend mensen met maagkanker deel genomen hebben²⁰⁴. De onderzoekers manen dan ook tot voorzichtigheid met veralgemenisering van deze resultaten. Een andere groep onderzoekers⁴⁰⁷ vindt voor lichte, matige en zware drinkers van alcohol geen samenhang met de cardiale vorm van het adenocel type van maagkanker.

Het laatste wat men van het slikken van voedingssupplementen mag verwachten is dat het gevaar voor de gezondheid oplevert. Voor **β-caroteen** lijkt dit het geval te zijn. Onderzoekers, gebruik makend van negen onderzoeken met bijna 180 duizend deelnemers¹²³, laten

zien dat het **dagelijks** gebruik van gemiddeld **20 tot 30 mg** β -caroteen een risicoverhoger is voor maagkanker met een sterkte van **34%**. Voor rokers en werknemers in de asbestindustrie is deze samenhang zelfs **54%**. Deze bevinding verschilt echter met een studie die acht jaar eerder is gepubliceerd in het gezaghebbende tijdschrift *Lancet*⁰⁴¹. Met ruim 170 duizend deelnemers, toegewezen aan 14 studies, is hierin, evenwel zonder de dosering te specificeren, **geen effect** gevonden van het gebruik van het voedingssupplement β -caroteen voor maagkanker.

In het najaar van 2014 is Nederland opgeschrikt door het bericht dat langdurige blootstelling aan **chroom VI** defensiemedewerkers een ernstig gezondheidsrisico zou hebben opgeleverd. Deze stof zit in camouflageverf. Met vierenzeventig onafhankelijke bepalingen, resultaat van een mega-onderzoek⁴³⁹ is een risicoverhoging van **27%** gevonden voor een hoge, ten opzichte van geen, blootstelling aan chroom VI voor maagkanker.

Dat het drinken van veel koffie de maag ongemak kan bezorgen is genoegzaam bekend. Maar dat **koffie** risico verhogend voor maagkanker is, zullen niet velen weten. Drie mega-onderzoeken zijn onlangs verschenen naar deze samenhang.

Onderzoekers uit Shanghai⁴⁷⁸ hebben met 59 studies, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, de samenhang van het drinken van **koffie** met verschillende vormen van kanker vastgesteld. Gevonden is dat het drinken, versus het zich onthouden, van koffie **niet** in verband staat met maagkanker.

In 12 studies is in ander onderzoek⁴⁵⁴ gevonden dat mensen met de hoogste consumptie van koffie, zo'n acht tot tien kopjes per dag gedurende een periode van meer dan tien jaar, een risicoverhoging voor maagkanker ondervinden ten opzichte van mensen die geen of nauwelijks koffie drinken met een sterkte van **24%**. Omdat het

drinken van veel koffie nogal eens samengaat met roken is ook de combinatie van deze twee factoren onderzocht, met als resultaat een risicoverhoging voor maagkanker van bijna **50%**.

Met ruim 300 duizend deelnemers aan acht afzonderlijke studies vinden weer andere onderzoekers³⁵⁹ een zelfde risicoverhoging van het drinken van veel, ten opzichte van het afzien van het drinken van, koffie voor maagkanker. De deelnemers konden gedurende een periode van tien tot achttien jaar gevolgd worden en bij minder dan vijftienhonderd mensen trad maagkanker op, hetgeen de kans op deze vorm van kanker in dit tijdvenster brengt op één op de tweehonderd.

Gebruik van **maagzuurremmers**, zogeheten proton pump inhibitors, hangt risico verhogend samen met maagkanker-- vooral van het niet-cardiale type-- ten opzichte van niet-gebruik, met een sterkte van iets meer dan **40%**. Bijna honderdduizend deelnemers, waarvan een kleine zesduizend gediagnosticeerd met maagkanker en toegewezen aan 11 studies, verschaffen ons deze bevinding⁰⁰¹. Dit is een alarmerende vaststelling, aangezien maagzuurremmers tot een van de meest voorgeschreven medicijnen behoren. Het kan ook zijn dat de risicoverhoging veroorzaakt wordt doordat gebruikers van maagzuurremmers zich beschermd wanen tegen voor de maag riskante voeding. Nochtans is het gebruik van maagzuurremmers onontbeerlijk voor degenen die ten behoeve van bloedverdunding aspirine voorgeschreven krijgen.

Een verband tussen **roken** en maagkanker lijkt niet voor de hand te liggen. Echter, wetenschappers beschouwen roken als dé vermijdbare risicoverhoging voor maagkanker. Zij doen deze uitspraak met gebruik van 42 studies²³⁷, waaruit blijkt dat rokende mannen, in vergelijking met niet-rokende mannen, een risicoverhoging ondervinden voor maagkanker van **62%**. Voor vrouwelijke rokers is in dit mega-onderzoek een risicoverhoging van roken voor maagkanker met een sterkte van **20%** vastgesteld. Mensen die **dagelijks** gemiddeld **dertig**

of meer sigaretten roken, lopen een bijna **90%** hoger risico voor de cardiale vorm van maagkanker en een **60%** hoger risico voor de niet-cardiale vorm dan niet-rokers. In een ander onderzoek¹⁴⁹ wordt voor huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers, een risicoverhoging voor maagkanker met een sterkte van **64%** gevonden. Ook ooit-rokers lopen, ten opzichte van nooit-rokers, een verhoogd risico voor maagkanker met een sterkte van **30%**. Tweeëndertig studies verschaffen de gegevens voor deze vaststelling.

Weer ander mega-onderzoek, waaraan ruim veertien duizend patiënten met en bijna vierenzeventig duizend mensen zonder maagkanker deelgenomen hebben²³⁶, leert ons dat huidige rokers en ooit-rokers tezamen, in vergelijking met nooit-rokers, een verhoogd risico voor maagkanker ondervinden van bijna **50%**. Voor huidige rokers apart neemt, in vergelijking met nooit-rokers, het risico voor deze vorm van kanker tot bijna **70%** toe.

In het derde te vermelden mega-onderzoek wordt voor de cardiale vorm van het adenocel type van maagkanker voor ooit-rokers, ten opzichte van nooit-rokers, een bijna **verdubbeld** risico gevonden⁴⁰⁵. In vergelijking met nooit-rokers ondervinden huidige rokers een risico verhogende samenhang met maagkanker met een sterkte van bijna **factor 2.5**. Zelfs ooit-rokers ondervinden, ten opzichte van nooit-rokers, een risicoverhoging voor maagkanker van nog ruim **60%**. Er is eveneens een verband met het aantal sigaretten: bij gemiddeld **meer dan twintig sigaretten per dag** is, in vergelijking met een lager aantal, roken een risicoverhoger voor maagkanker met een sterkte van **factor 2.5**. Er is ook een verband tussen het aantal jaren dat men rookt: bij meer dan veertig jaar roken is er een meer dan **verdubbeld** toegenomen risico.

Mega-onderzoek van 37 studies²³¹ laat zien dat een hoge consumptie van *gefermenteerde sojavoeding*, ten opzichte van het afzien van dit type van sojavoeding, het risico voor maagkanker verhoogt met een sterkte van **22%**. Hoge concentraties zout, nitriet en

nitraat in gefermenteerde sojavoeding zou kanker bevorderend zijn. De synergie van gefermenteerde sojavoeding en roken is een mogelijke verklaring voor het hoge voorkomen van deze vorm van kanker bij de Japanse en Koreaanse bevolking.

Met de bevinding dat een hoge consumptie van vleeswaren risico verhogend samenhangt met slokdarmkanker, ligt het voor de hand deze samenhang ook voor maagkanker te onderzoeken. Met deelname van bijna vijfduizend patiënten met maagkanker hebben wetenschappers²⁴¹ de samenhang tussen de consumptie van **vleeswaren** en de kans op maagkanker onderzocht. Het resultaat is dat met iedere toeneming van de consumptie van vleeswaren met gemiddeld **30 gram per dag** het risico voor maagkanker met **15** tot **38%** toeneemt. Een hoge, in vergelijking met afzien van of een lage, consumptie van **spek** hangt risico verhogend samen met maagkanker met een sterkte van **37%**. Een hoge consumptie van **worst** is risico verhogend voor maagkanker met een sterkte van bijna **40%**.

Een volgend mega-onderzoek, waarin bijna zeventien duizend mensen met maagkanker zijn toegewezen aan 42 studies⁵⁰⁴, toont ons dat een hoge, in vergelijking met een lage, consumptie van vleeswaren risico verhogend samenhangt met maagkanker met een sterkte van **45%**. Voor **rood vlees** is deze risicoverhoging eveneens **45%**. Voor de vleessoorten **rundvlees**, **spek**, **ham** en **worst** zijn deze verhoogde risico's respectievelijk **28**, **37**, **44** en **33%**.

Een omvangrijk onderzoek met meer dan 1 miljoen deelnemers³⁷⁸ laat zien dat consumenten die aangeven tot de hoogste 20% van gebruikers van rood vlees te behoren, ten opzichte van degenen die aangeven tot de laagste 20% te behoren, een risicoverhoging voor maagkanker ondervinden met een sterkte van **37%**. Toename van de consumptie van rood vlees met gemiddeld iedere **100 gram per dag** hangt samen met een toename van het risico voor maagkanker met steeds **17%**.

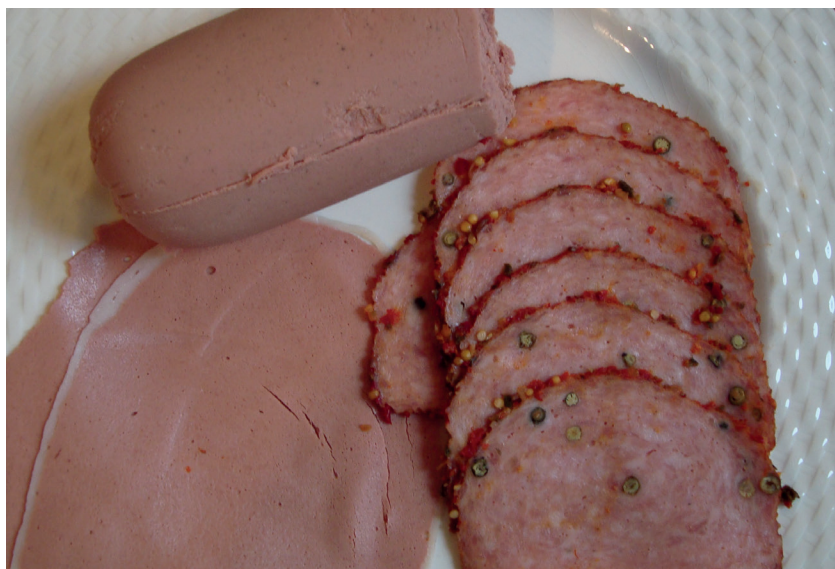


Fig. 2.2.2.1 Het eten van veel vleeswaren, vooral van worst, spek en ham, is risico verhogend voor maagkanker, maar ook voor andere vormen van kanker.

Wetenschappers hebben in een mega-onderzoek¹¹² tien studies naar de samenhang tussen **zout**gebruik en maagkanker bijeengebracht. Bij de kwart miljoen mensen die er aan deelgenomen hebben, is gedurende een periode van zes tot vijftien jaar in iets minder dan vijftienhonderd gevallen maagkanker geconstateerd. Het laat zien dat een hoog, ten opzichte van een laag, gebruik van **zout** risico verhogend samenhangt met maagkanker met een sterkte van **68%**. Zelfs een matig, ten opzichte van een laag, gebruik van zout draagt al een risicoverhoging voor maagkanker met zich mee met een sterkte van **40%**. Bij de bereiding van vlees en vleeswaren wordt veel zout gebruikt. Deelnemers aan onderzoeken van Japanse origine lijken meer ontvankelijk voor zout als risicoverhoger voor maagkanker dan deelnemers van westerse origine.

Fig. 2.2.a toont een overzicht van de risicoverlayers en risicoverhogers en hun sterkten – bij benadering – voor maagkanker.

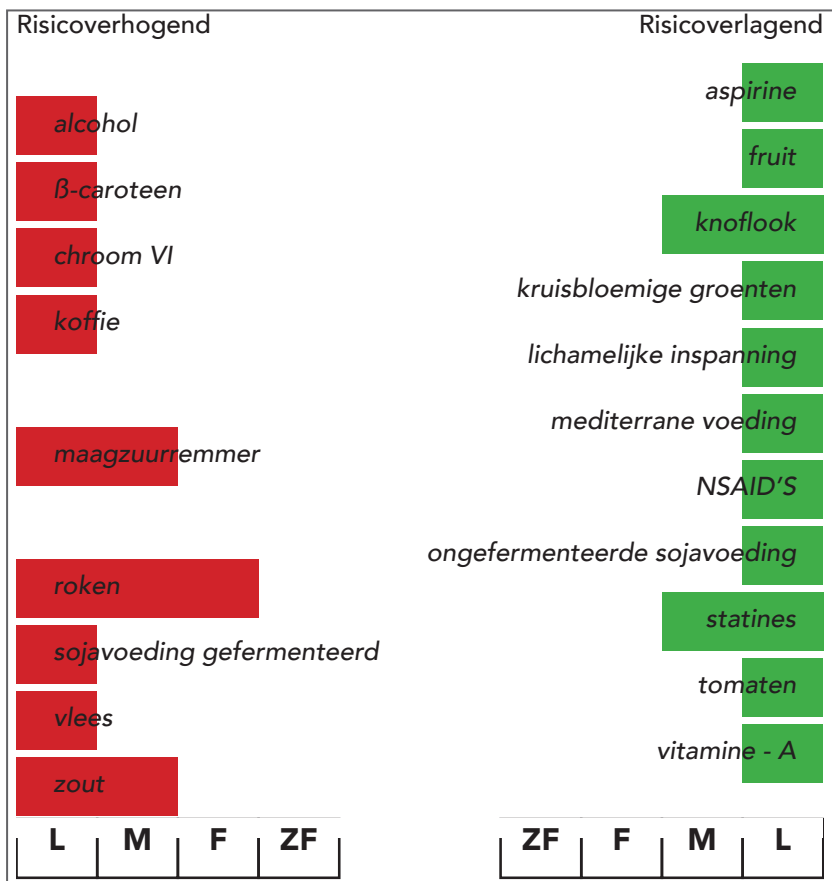


Fig. 2.2.a. De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor slokdarmkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

2.2.3 Onvermijdbare risico's

Al decennia lang bestaat vermoeden dat er een verband bestaat tussen **bloedgroep** en maagkanker, hoewel afzonderlijke onderzoeken hiernaar een wisselend beeld laten zien. Onderzoekers vinden met 36 studies⁴⁸³, waaraan ruim eenendertig duizend patiënten met maagkanker deelgenomen hebben, voor mensen met bloedgroep

0, ten opzichte van mensen met andere bloedgroepen, een risico verlagende samenhang van **16%**. Voor bezitters van bloedgroep A, daarentegen, is een risico verhogende samenhang met maagkanker gevonden met een sterkte van **18%**.

Eenentwintig studies, verricht tussen 1966 en 2011, die de samenhang van het lijden aan **diabetes type 2** met maagkanker als onderwerp hebben, zijn onderworpen aan een mega-onderzoek¹⁶². Er lijkt voor vrouwen met diabetes type 2—niet voor mannen met deze ziekte -- een risico *verhogende* samenhang met maagkanker te zijn met een sterkte van **18%**.

Een Japanse onderzoeker³⁶² heeft 12 studies naar de samenhang tussen diabetes type 2 en maagkanker tegen het licht gehouden. Hierbij is gevonden dat vrouwen met, ten opzichte van vrouwen zonder, diabetes type 2 een risicoverdubbeling voor maagkanker ondervinden. Mannen met, ten opzichte van mannen zonder, diabetes type 2 ondervinden met **24%** een risico dat lager is dan voor vrouwen. Overigens beperkt deze samenhang zich tot niet-westerse deelnemers aan de studies.

Ander mega-onderzoek op dit gebied⁴⁷⁷ vindt voor patiënten met, ten opzichte van mensen zonder, diabetes type 2 een risicoverhoging voor maagkanker met een sterkte van bijna **20%**. In tegenstelling tot de eerdere bevinding³⁶² vinden zij ook bij westerse patiënten een samenhang van diabetes type 2 met maagkanker en wel met een sterkte van **18%**. Bovengenoemde onderzoekers⁴⁷⁷ vinden voor vrouwen een **24%** hogere samenhang van diabetes met maagkanker dan voor mannen.

Lijkt besmetting met de *helicobacter pylori* bacterie bescherming te geven tegen slokdarmkanker, voor maagkanker is dit geenszins het geval. Besmetting met **helicobacter pylori** bacterie erkent de IARC al sinds 1994 als maagkanker bevorderend. Bovengenoemde onderzoekers⁴⁷⁷ hebben patiënten met diabetes type 2, die bovendien

besmet zijn met de helicobacter pylori bacterie, vergeleken met onbesmette diabetes patiënten en vinden voor eerstgenoemden een meer dan **verdubbeld** verhoogd risico voor maagkanker.

Meest recent vinden onderzoekers¹⁴³ dat studies die voldoen aan de allerhoogste eisen **geen** bescherming laten zien van metformin voor maagkanker. Studies die voldoen aan iets lagere eisen, en waarin in totaal iets meer dan honderdduizend deelnemers lange tijd gevolgd konden worden, laten zien dat voor mensen die lijden aan diabetes type 2 het gebruik van **metformin**, ten opzichte van het zich onthouden van deze medicatie, een risicoverlaging voor maagkanker geeft met een sterkte van **17%**.

2.3 Darmkanker

Het Integraal Kanker Centrum stelt vast dat in Nederland jaarlijks bij ongeveer dertienduizend mensen darmkanker wordt gediagnosticeerd. Wereldwijd sterven jaarlijks meer dan zeshonderd duizend mensen aan darmkanker. Darmkanker is de tweede meest voorkomende oorzaak van sterfte aan kanker in de V.S. Vijf tot 6% van alle mensen krijgt ooit darmkanker. Mannen hebben twee keer grotere kans door darmkanker getroffen te worden dan vrouwen. De prognose van niet-uitgezaaide darmkanker is gunstig, maar de gevolgen van de behandeling boeten de kwaliteit van het leven in.

Darmkanker is ongelijk over de wereld verdeeld, met een hoog voorkomen in Europa en de Verenigde Staten en een laag voorkomen in Afrika, China en Japan. Dat voeding met darmkanker samenhangt, is af te leiden uit de veranderende risico's bij migratie van bevolkingsgroepen. Bijvoorbeeld, emigreert een Japanner naar de V.S., dan wordt zijn risico voor darmkanker binnen twee tot drie generaties gelijk aan dat van de autochtone bevolking.

Achttien risicoverlagers voor darmkanker zijn vastgesteld, met het gebruik van **NSAID's**, **aspirine** en **vitamine D** als meest effectieve middelen. Een beschermend effect voor darmkanker is, voor vrouwen, het gebruik van de **anticonceptiepil** en het ondergaan van **hormoontherapie**. **Bisfosfonaten**, **lichamelijke inspanning**, **magnesium** en **statines** zijn wellicht risicoverlagend. Consumptie van **zuivelproducten** en daarmee van **calcium**, van **folaat**, **koffie**, **kruisbloemige groenten**, **olijfolie**, **sojavoeding** en **zink** leveren een lichte risicoverlaging voor het ontstaan van darmkanker. Het volgen van een **mediterraan voedingspatroon** zou eveneens risico verlagend zijn. Twijfels zijn er over het beschermend effect van **knoflook**, **omega-3** vetzuren en **vezelrijke voeding**.

Met het eten van **vleeswaren** en vooral van **rood vlees** is men een vermijdbare risicoverhoger van grote betekenis voor darmkanker op het spoor gekomen. Waarschijnlijk gaat het vooral om het gehalte **heemijzer** in rood vlees, maar ook de manier van vleesbereiding speelt een rol. Voor een risico verhoging van **alcohol** voor darmkanker bestaan sterke aanwijzingen, terwijl het risico van **roken** onmiskenbaar is. **Overgewicht**, al dan niet veroorzaakt door een hoog **glycemische lading** van de voeding, is een andere vermijdbare risicoverhoger. Een licht risico voor dikkedarmkanker is verbonden met een hoge consumptie van **ei**.

2.3.1 Risicoverlagers

Het gebruik van de **anticonceptiepil** hangt licht risico verhogend samen met borstkanker (zie 5.1). Voor baarmoederkanker lijkt het gebruik van "de pil" weer juist een risicoverlaging te geven (zie 5.2). Hoe

staat het met de samenhang tussen het gebruik van de anticonceptiepil en darmkanker? Met gegevens uit twintig onderzoeken, die tussen 1981 en 2000 verricht zijn en waaraan meer dan tweehonderd duizend vrouwen deelgenomen hebben¹³⁶, laten onderzoekers al begin van deze eeuw zien dat ooit-gebruik, ten opzichte van nooit-gebruik, van de anticonceptiepil risico verlagend samenhangt met darmkanker met een sterkte van **18%**. Voor dikkedarmkanker en voor rectale kanker is deze risicoverlaging respectievelijk **17** en **26%**. De grootste bescherming tegen darmkanker genieten vrouwen die de anticonceptiepil sinds kort gebruiken.

Recent is met 11 studies¹⁶⁵ gevonden dat gebruikers, ten opzichte van de vrouwen die om enige reden afzien van het gebruik, van de anticonceptiepil een risicoverlaging voor darmkanker genieten met een sterkte van **14%**. Ooit gebruik van de anticonceptiepil, ten opzichte van het afzien hiervan, brengt een risicoverlaging voor darmkanker tot stand met een sterkte van **18%**. Bijna zestienduizend vrouwelijke patiënten met darmkanker, toegewezen aan 29 studies, zorgen voor deze bevinding²⁸⁰. De sterkste risicoverlaging voor darmkanker wordt verkregen als "de pil" gedurende een periode van ongeveer drieënhalve jaar gebruikt wordt, een bevinding die overigens strijdig is met eerder onderzoek¹³⁶.

Veel mensen gebruiken **aspirine** voor pijnbestrijding. Aspirine wordt ook voor bloedverdunding gebruikt om daarmee (herhaling van) hartproblemen te voorkomen. Mensen die regelmatig aspirine, ibuprofen of naproxen gebruiken, lopen een geringer risico darmkanker te ontwikkelen dan mensen die afzien van deze zelfzorgmedicijnen. De sterkte van de risicoverlaging verschilt van onderzoek tot onderzoek, maar wijzen allemaal wel in dezelfde richting. Onderzoekers vinden in acht studies³⁴⁰, waaraan iets meer dan vijfentwintig duizend mensen met de diagnose darmkanker deelgenomen hebben, een risico verlagende samenhang van het gebruik, ten opzichte van het afzien van het gebruik, van aspirine met darmkanker met een sterkte van

54%. Van deze preventieve samenhang is pas sprake na minimaal **vijf jaar** gebruik, een termijn die we ook voor de preventieve werking van aspirine voor slokdarmkanker vinden.

Andere wetenschappers vinden in een mega-onderzoek van 17 studies⁰⁰⁶ dat het regelmatig gebruik, ten opzichte van het afzien van het gebruik, van aspirine het risico voor darmkanker verlaagt met een sterkte van **38%**. Twintig jaar of langer gebruik van aspirine verlaagt het risico verder tot **42%**. De Italiaanse groep onder leiding van professor Bosetti⁰⁴⁷ vindt in een mega-onderzoek van de tot 2011 verschenen 32 studies, met bijna achtentwintig duizend deelnemers met darmkanker, een risico verlagende samenhang tussen het gebruik van aspirine en darmkanker met een sterkte van **27%**. Dit effect neemt toe met de duur van het gebruik.

Weer andere onderzoekers⁰⁵² vinden bij bijna vijfenzeestig duizend deelnemers in de leeftijd tussen de vijftig en zesenzeventig jaar, bij wie zich bij een kleine zesduizend van hen gedurende de periode van zeven jaar die ze gevolgd zijn darmkanker openbaarde, dat langdurig gebruik -- tien jaar of langer--van een *lage* dosering aspirine samenhangt met een risicoverlaging voor darmkanker met een sterkte van **45%**, zowel voor vrouwen als voor mannen. Waarschijnlijk remt aspirine de ontwikkeling van darmpoliepen, die goedaardige voorboden zijn van darmkanker.

Terwijl onderzoekers het er over eens zijn dat het risico voor darmkanker afneemt met het gebruik van aspirine, is onbekend welke dosering en welke frequentie van gebruik het beste resultaat geven. Twaalf onderzoeken zijn getraceerd, waaraan bijna negentienduizend patiënten met darmkanker deelgenomen hebben, die pogen antwoord op deze vragen te geven⁴⁷⁶. Voor doseringen van **75, 325 en 650 mg per dag** wordt een risico verlagende samenhang van het gebruik, ten opzichte van het afzien van het gebruik, van aspirine met darmkanker gevonden met sterkten van respectievelijk **10, 20 en 26%**. Bij gemiddeld twee keer per week gebruik van aspirine vinden ze een

risicoverlaging met een sterkte van slechts **8%**. Bij een gebruik van aspirine iedere dag van de week vinden deze wetenschappers⁴⁷⁶ een risicoverlaging van **18%**. Voor een gebruik van aspirine gedurende perioden van **5, 10 en 20 jaar** vinden ze een risicoverlaging voor darmkanker met sterkten van respectievelijk **8, 18 en 33%**.

Nog een andere groep onderzoekers³⁸⁷ vindt in 27 studies een risico verlagende samenhang van het gebruik van aspirine voor het optreden van darmkanker met een sterkte van **34%**. Het beschermend effect van aspirine treedt echter pas na een gebruik van **vijf jaar** op. Ze vinden ook dat wanneer je aspirine om de dag gebruikt, in plaats van iedere dag, de risicoverlaging voor darmkanker verloren gaat, een bevinding die verschilt met die van eerder onderzoek⁴⁷⁶. Deze onderzoekers merken evenwel op dat het voordeel van aspirine voor preventie van kanker niet opweegt tegen het nadeel van de risico's voor een maag- en hersenbloeding³⁸⁷.

Omdat aspirine veelvuldig onderwerp van onderzoek is bij mensen met hart- en vaatziekten, is het op een kwalitatief hoog wetenschappelijk niveau onderzocht. Aspirine is misschien wel de meest effectieve risicoverlager voor darmkanker. Omdat darmkanker tot een van de meest voorkomende vormen van kanker behoort, kan een breed gebruik van dit middel in Nederland honderden mensenlevens per jaar sparen en duizenden nieuwe gevallen van kanker voorkómen.

Bisfosfonaten vormen een groep medicijnen die het verlies van botmassa tegengaan. Deze medicijnen zijn bekend onder de namen alendronaat (Fosamax) en risedronaat (Actonel). Een welkom bijeffect van deze medicijnen is dat ze de kans op darmkanker mogelijk licht doen afnemen. Dit soort bevindingen worden min of meer toevallig

ontdekt als een soort bijvangst van onderzoek met een ander doel. Bisfosfonaten hangen risico verlagend samen met darmkanker met een sterkte van **13%** bij een gebruik van **minimaal één jaar**. Het risico voor darmkanker neemt verder af bij een hogere dosering en bij een langer gebruik. Dit zijn de resultaten van een mega-onderzoek⁴⁰⁰ met in totaal bijna honderdtien duizend mensen die behandeld zijn met bisfosfonaten en bijna driehonderd duizend mensen met wie ze vergeleken zijn.

Met iets meer dan twintigduizend mensen met darmkanker vinden andere onderzoekers³⁶⁸ een risicoverlaging van het gebruik, in vergelijking met het afzien van bisfosfonaten, voor darmkanker met een sterkte van **17%**. Het effect van bisfosfonaten voor deze vorm van kanker beperkt zich echter tot mannelijke gebruikers. Ook vinden deze onderzoekers een risicoverlaging van bisfosfonaten voor rectale kanker. In tegenstelling tot de hierboven vermelde positieve bevindingen, vinden weer andere wetenschappers³¹¹ met bijna twaalfduizend patiënten met en bijna zestigduizend vergelijkbare personen zonder darmkanker, toegewezen aan zes studies, **geen risicoverlaging** van het gebruik van bisfosfonaten voor darmkanker.

Met deze tegenstrijdige bevindingen verdient het gebruik van bisfosfonaten in samenhang met risicoverlaging voor darmkanker hooguit het voordeel van de twijfel.

Bij dit soort van bevindingen dient men te bedenken dat mensen die bisfosfonaten gebruiken misschien ook veranderingen in hun leefstijl en voedingspatroon aanbrengen. Hiermee oefenen zij, vanwege de behandeling die ze ondergaan, eveneens invloed uit op hun risico voor kanker.

Dit betekent dat er nu, mede in het licht van de tegenstrijdige resultaten, geen uitspraak gedaan kan worden over de risicoverlaging van bisfosfonaten voor darmkanker.

Er is de afgelopen jaren discussie geweest over de samenhang van de inname van **calcium**, aanwezig in zuivelproducten, met

kanker. Onderzoekers hebben 16 hoogwaardige studies getraceerd naar het effect van het dagelijks gebruik van calcium in de vorm van supplementen van 500 mg of meer gedurende een periode van gemiddeld vier jaar op darmkanker⁰⁵⁷. In vergelijking met het afzien van het gebruik van calciumsupplementen, vinden ze **geen** risicoverandering. De onderzoekers melden wel dat deze conclusie gebaseerd is op betrekkelijk weinig gegevens, waardoor een meer definitieve conclusie over deze samenhang op zich moet laten wachten.

Andere onderzoekers²²⁴ vinden **wél** een risico verlagende samenhang tussen het gebruik van calcium, zowel via de voeding als via voedingssupplementen, en darmkanker. Voor wat de inname van calcium via de voeding betreft, omvat hun mega-onderzoek 15 studies, waaraan iets minder dan anderhalf miljoen mensen deelgenomen hebben, waarvan meer dan twaalfduizend mensen met darmkanker. De gemiddelde dagelijkse inname van calcium via de voeding varieerde van 250 tot 1900 mg. De deelnemers zijn van drie tot zestien jaar in de onderscheiden studies gevolgd. De bevinding is dat een gemiddelde dagelijkse inname van iedere **300 mg calcium per dag** risico verlagend samenhangt met darmkanker met een sterkte van steeds **8%**. Inname van dezelfde hoeveelheid calcium via *voedingssupplementen*, waarvan het resultaat is gebaseerd op zes studies met in totaal bijna negenduizend mensen met darmkanker, heeft met een risicoverlaging van steeds **9%** een vergelijkbaar effect. De gemiddelde dagelijkse inname van de deelnemers aan de studies van calcium via supplementen varieerde van nul tot 1150 mg. Vergeleken met een inname van calcium van gemiddeld 250 mg per dag, neemt, bij een gemiddeld gebruik van **1000 mg** per dag, de beschermende werking voor darmkanker toe tot **18%** en tot **26%** bij een gemiddeld gebruik van **1750 mg** per dag. De deelnemers aan deze zes studies zijn gedurende een periode van vijf tot tien jaar gevolgd.

Een voedingssupplement kan wel eens een averechts effect hebben. Zo vinden Britse wetenschappers in 16 onderzoeken³⁴⁷ dat een hoge—gemiddeld meer dan 422 µgr per dag -- ten opzichte van een lage—gemiddeld minder dan 103 µgr per dag—consumptie van **folaat** via de voeding risico verlagend samenhangt met darmkanker met een sterkte van **25%**. Maar de bescherming tegen darmkanker verdwijnt als de consumptie van folaat opgeteld wordt bij het gebruik van folaat in de vorm van het voedingssupplement foliumzuur. Vitamine B11 is als folaat in de meeste groenten aanwezig. Overigens laat het aandeel van folaat in de voeding zich moeilijk inschatten met voedingsvragenlijsten, een veelgebruikte methode bij dit type van onderzoek.

Het ondergaan van **hormoontherapie** is niet alleen een risicoverlager voor slokdarmkanker, maar ook voor darmkanker. In dertig studies waaraan in totaal een kleine vierduizend vrouwen tussen de 50 en 64 jaar met darmkanker hebben deelgenomen, is gevonden¹⁶⁹ dat vrouwen die ooit, ten opzichte van vrouwen die nooit, hormoontherapie hebben ondergaan een risicoverlaging voor darmkanker ondervinden met een sterkte van **28%**.

Knoflook is niet alleen een risicoverlager voor maagkanker, maar mogelijk ook voor darmkanker. Italiaanse wetenschappers hebben zeven studies aangetroffen die deze samenhang bestudeerd hebben⁴¹⁹. Een risicoverlaging voor darmkanker is te verwachten van de hoogste, versus de laagste, consumptie van knoflook met een sterkte van **15%**. Van een hoge consumptie van ui, behorende tot dezelfde familie van groente, valt geen bescherming tegen darmkanker te verwachten. Merkwaardig is dat in hetzelfde jaar onderzoekers⁵⁰², met meer dan zesentwintig honderd patiënten, voor knoflook als *voedingssupplement* een risico *verhogende* samenhang met darmkanker vinden met een sterkte van **18%**. Eerder is gevonden¹⁴⁰ dat consumenten van gemiddeld 28.5 gram knoflook per

week, versus consumenten van gemiddeld 3.5 gram per week—niet in de vorm van supplementen-- een risicoverlaging voor darmkanker met een sterkte van **31%** genieten.

De meest recente update van onderzoek¹⁸⁵ stelt vast dat een hoge consumptie van knoflook of knoflooksupplementen **niet** in verband staat met darmkanker. Met meer dan drieëndertig duizend deelnemers, van wie iets meer dan vierenzestig honderd gediagnosticeerd met darmkanker en toegewezen aan vijf hoogwaardige studies, lopen fanatieke gebruikers van knoflook niet meer of minder risico voor darmkanker.

In 2009 vinden onderzoekers²⁰⁶ met gegevens van ruim zesenhalf duizend deelnemers, van wie er vierenvijftig honderd met de diagnose darmkanker, dat het drinken van **koffie** op geen enkele wijze in verband staat met darmkanker. Een jaar later, in 2010, vindt een onderzoeksgroep¹⁴⁶ met bijna vijftienduizend patiënten met



Fig. 2.3.1.1 Slechts weinigen weten dat het drinken van (veel) koffie bescherming biedt tegen darmkanker en tegen een aantal andere vormen van kanker, maar een risicoverhoger is voor maag- en longkanker.

darmkanker en toegewezen aan 24 studies dat koffiedrinkers, in vergelijking met incidentele drinkers en onthouders van koffie, een risicoverlaging voor darmkanker mogen ervaren van **17%**. Met gemiddeld ieder **kopje koffie per dag** brengt men het risico voor darmkanker, dikkedarmkanker en rectale kanker terug met respectievelijk **6**, **5** en **3%**. Koffiedrinkers met gemiddeld **zes à zeven kopjes per dag** genieten ten opzichte van onthouders van koffie, een risicoverlaging voor darmkanker met een sterkte van **30%**.

Andere onderzoekers⁴⁷⁸ hebben, met niet minder dan 59 onderzoeken, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim

vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, de samenhang van het drinken van koffie met verschillende vormen van kanker vastgesteld. Gevonden is dat voor *mannen* het drinken, ten opzichte van het zich onthouden, van koffie een risicoverlager voor darmkanker is met een sterkte van **13%**.

De mogelijkheid bestaat natuurlijk dat mensen bij wie darmklachten zich op een later tijdstip manifesteren in de vorm van darmkanker, zich onthouden van het drinken van koffie, omdat het hen een bepaald ongemak geeft. Hiermee zou de bescherming van koffie voor darmkanker feitelijk een artefact zijn.

De consumptie van **kruisbloemige groenten**, zoals van broccoli, is in Nederland de laatste decennia toegenomen. Dat is goed nieuws, want het eten van broccoli, die samen met onder meer spruitjes en bloemkool tot de familie van de kruisbloemigen behoren, lijkt risico verlagend samen te hangen met darmkanker.

Wetenschappers⁴⁴⁶, die 35 studies onder de loop hebben genomen,



Fig. 2.3.1.2 Het vaak eten van broccoli en spruitjes geeft bescherming tegen darmkanker.

vinden dat een hoog, in vergelijking met een laag of geen, gebruik van groenten uit de familie van de kruisbloemigen een risicoverlaging voor darmkanker geeft met een sterkte van **18%**.

Met recent mega-onderzoek⁴¹² wordt de twijfel weggenomen als zou de risico verlagende samenhang tussen een

hoge consumptie van kruisbloemige groenten, in het bijzonder van broccoli, en darmkanker op toeval berusten. Met 33 studies schatten de onderzoekers de sterkte van de risicoverlaging van een hoge,

versus een lage of geen, consumptie van dit type groenten voor dikkedarmkanker op **16%** en van broccoli in het bijzonder op **20%**.

De bescherming van hoge lichamelijke inspanning, bijvoorbeeld regelmatig hardlopen, tegen slokdarmkanker laat zich ook zien voor darmkanker. Hoewel het risico verlagend effect van **22%** van een hoge, ten opzichte van een lage en geen, **lichamelijke inspanning** voor mannen niet spectaculair te noemen is, is het alleszins eenvoudig te realiseren. Vrouwen ondervinden met een risicoverlaging van **30%** een iets sterkere bescherming van hoge lichamelijke inspanning tegen darmkanker dan mannen. Negentien studies, in een mega-onderzoek³⁴⁴ bijeengebracht, verschaffen de gegevens voor deze bevinding.

Met iedere toename van gemiddeld 50 mg **magnesium** per dag neemt het risico voor dikkedarmkanker met steeds **7%** af. Dit wordt gevonden in een mega-onderzoek van acht studies^{077a} waarin in totaal achtduizend mensen met darmkanker vergeleken zijn meer dan driehonderd duizend mensen zonder deze ziekte. Bij een dagelijkse inname van magnesium uit voeding van **200 mg** wordt de sterkste risicoverlaging voor vooral dikkedarmkanker bereikt, ongeveer **20%**, althans voor *vrouwen*. Dit wordt gevonden door uit een groep van driehonderdveertig duizend mensen, hen met de hoogste inname van magnesium te vergelijken met hen met de laagste inname^{330a}.

Het grootste onderzoek op dit gebied met 1.2 miljoen deelnemers^{231a} bevestigt de preventieve werking van magnesium voor darmkanker, maar inderdaad alleen voor vrouwen. Magnesium *uit de voeding* is een risicoverlager voor darmkanker met een sterkte van iets meer dan **20%**, vastgesteld door mensen met de hoogste te vergelijken met mensen met de laagste inname van deze stof.

Het mediterrane voedingspatroon biedt bescherming tegen maagkanker. Dit effect heeft het eveneens voor darmkanker. Met 1.4

miljoen deelnemers aan 33 studies vinden onderzoekers³⁵² dat de meest fanatieke volgers van het **mediterrane voedingspatroon**, ten opzichte van hen die een dergelijk voedingspatroon schuwen, een risico verlagende samenhang met darmkanker ondervinden met een sterkte van **14%**.

Andere onderzoekers³³³ hebben in een studie bijna een half miljoen mensen in de leeftijd van 50 tot 71 jaar gedurende zeven jaar gevolgd. Voor mannen is een risico verlagende samenhang van het naleven, ten opzichte van het schuwen, van een mediterraan voedingspatroon met darmkanker gevonden met een sterkte van **28%**. Voor rectale kanker in het bijzonder is deze risicoverlaging **31%**.

Er zijn aanwijzingen dat een hoge consumptie van **melk** en andere zuivelproducten, en daarmee van calcium, de ontwikkeling van darmkanker remt. Wetenschappers hebben 15 studies samengebracht met meer dan een half miljoen deelnemers, die ze tussen de zes en zestien jaar hebben kunnen volgen⁰⁸⁵. Bijna vijfduizend mensen hebben in die periode darmkanker gekregen. Het blijkt dat naarmate men meer melk consumeert de kans op het ontwikkelen van darmkanker, vooral in het gebied van de dikke darm en het rectum, afneemt. Bij een gebruik van gemiddeld **250 gram** melk of meer per dag, ten opzichte van het afzien van melk, is deze afname **15%**.

Noord-Amerikaanse onderzoekers vinden in zestig onderzoeken¹⁹⁴, waaraan ruim zesentwintig duizend mensen met darmkanker hun medewerking hebben verleend, dat een hoge, in vergelijking met een lage of geen, consumptie van melk en zuivelproducten risico verlagend samenhangt met dikkedarmkanker met een sterkte van **22%** voor melk en **16%** voor andere zuivelproducten. Voor rectale kanker vinden deze onderzoekers geen risicoverlaging.

Een derde mega-onderzoek in deze reeks laat zien dat een consumptie van melk van gemiddeld **400 gram** of meer per dag, ten opzichte van het afzien van melk, risico verlagend samenhangt met dikkedarmkanker met een sterkte van **17%**. Dit is het resultaat

van een mega-onderzoek met 19 studies die verricht zijn tot 2010 en waaraan bijna twaalfduizend mensen met darmkanker hebben deelgenomen⁰¹⁷. Deze bescherming gaat niet op voor de consumptie van kaas en melk met een hoeveelheid van minder dan gemiddeld 200 gram per dag.



Fig.2.3.1.3 Een halve liter melk per dag vermindert het risico voor dikkedarmkanker enigszins.

Er is overeenstemming tussen de mega-onderzoeken naar de beschermende samenhang tussen de consumptie van zuivelproducten en darmkanker. Zoals te constateren, is voor deze voeding slechts een bescheiden rol weggelegd is bij de preventie van darmkanker. Voor de volledigheid zij opgemerkt dat in de V.S. melk verrijkt wordt met vitamine D.

Wetenschappers presenteren gegevens over het gebruik van **NSAID's** -ibuprofen, naproxen- in samenhang met darmkanker bij bijna een miljoen mensen in de leeftijd van 40 tot 79 jaar¹⁵⁷. Het risico

voor darmkanker, zo vinden ze, neemt af met om en nabij **50%** bij een ononderbroken gebruik van ibuprofen of van naproxen gedurende minstens zes maanden. Een jaar nadat men hiermee gestopt is, is deze winst echter verdwenen.

Een andere groep wetenschappers heeft bijna vijfenzeftig duizend deelnemers in de leeftijd tussen de 50 en 76 jaar, bij wie zich bij een kleine zesduizend van hen darmkanker openbaarde, gedurende een periode van gemiddeld zeven jaar gevolgd⁰⁵². Langdurig gebruik -- **tien jaar** of langer -- van ibuprofen of naproxen hangt risico verlagend samen met darmkanker voor mannen en vrouwen met een sterkte van **40%**. Waarschijnlijk remmen ibuprofen, naproxen en ook aspirine de ontwikkeling van darmpoliepen, die goedaardige voorboden zijn van darmkanker.

Het gebruik van ibuprofen en naproxen kan, net zoals van aspirine, negatieve bijwerkingen veroorzaken, zoals een maagbloeding en een bloeding van de twaalfvingerige darm. Het is daarom van belang de voordeel-nadeel verhouding bij de keuze van dergelijke middelen in overweging te nemen.

Olijfolie, een ingrediënt uit het mediterrane menu, is afzonderlijk onderzocht met betrekking tot het risico voor darmkanker. Achtendertig studies zijn getraceerd³²⁷, waaraan bijna veertienduizend mensen met kanker en ruim drieëntwintig duizend mensen zonder kanker hebben deelgenomen. Voor kanker van het spijsverteringssysteem, inclusief darmkanker, ondervinden degenen die zich tot de 20% hoogste gebruikers van olijfolie rekenen, ten opzichte van de 20% laagste gebruikers, een risicoverlaging met een sterkte van ongeveer **30%**.

Het gebruik van **omega-3** vetzuren als voedingssupplement is populair. Omega-3 vetzuren komen op een natuurlijke wijze in vis

voor. Hoewel de consumptie van vis in Nederland niet tot de hoogste van de wereld behoort, is het van belang te weten wat het effect is van omega-3 voor de eventuele preventie van darmkanker. Ondanks het wereldwijde gebruik van omega-3 vetzuren zijn er betrekkelijk weinig studies uitgevoerd die de samenhang van de inname van deze stof met darmkanker onderzocht hebben.

Nederlands onderzoek¹⁶³ laat zien dat mensen die veel, in vergelijking met degenen die nauwelijks of geen, vis eten een risicoverlapping voor darmkanker genieten met een sterkte van **12%**. Deze vaststelling is afkomstig van een mega-onderzoek van 14 studies. Bovendien is gevonden dat een toename van de consumptie van vis, en daarmee van omega-3 vetzuren, min of meer rechtlijnig samenhangt met een afnemend risico voor darmkanker: dit versterkt de betrouwbaarheid van deze bevinding. De onderzoekers merken op dat minstens zeven of meer keer per maand vis eten een merkbaar effect sorteert op de preventie van darmkanker. Ten slotte vinden de onderzoekers dat het gezondheidseffect van het eten van veel vis meer uitgesproken is voor vrouwen dan voor mannen.

Chineze onderzoekers hebben zeven studies naar de samenhang tussen de inname van omega-3 of visolie en darmkanker opgespoord, waaraan bijna een half miljoen mensen deelgenomen hebben³⁵⁸. Bij iets meer dan zesenvertig honderd van hen is darmkanker vastgesteld. Gevonden is dat een hoog, in vergelijking met een laag of geen, gebruik van omega-3 vetzuren **geen** invloed heeft op het risico voor darmkanker. Evenwel, wanneer mannelijke met vrouwelijke gebruikers van omega-3 worden vergeleken, blijken alleen mannen een risicoverlapping voor darmkanker te ondervinden en wel met een sterkte van **13%**. Deze bevinding verschilt daarmee van wat de Nederlandse onderzoekers¹⁶³ vinden.

Geheel onverwacht komt een groep wetenschappers met de bevinding uit 14 studies⁰⁷⁶ dat een hoge, ten opzichte van een lage, inname van omega-3 vetzuren afkomstig van het eten van veel vis een **risicoverhoging** geeft voor kanker in het onderste deel van de

dikkedarm met een sterkte van **38%**, maar niet voor darmkanker. Bijna negenduizend patiënten met deze vorm van kanker hebben aan deze studies meegewerkt.

Onderzoek naar de preventieve werking van omega-3 voor darmkanker levert tegenstrijdige resultaten op.

Aan een ingrediënt van **sojavoeding**, isoflavonen, kan een beschermend effect tegen darmkanker worden toegeschreven. Met ruim zeshonderd duizend mensen zonder en bijna veertienduizend mensen met darmkanker, toegewezen aan veertig studies, vinden onderzoekers⁴¹⁴ dat een hoge, ten opzichte van een lage, inname van dit ingrediënt van soja risico verlagend samenhangt met darmkanker met een sterkte van **24%**. Ook de dikkedarm profiteert in dit opzicht van een hoge consumptie van isoflavonen.

Vanwege het wijdverbreide gebruik van **statines** zijn er de laatste jaren veel gegevens beschikbaar gekomen over de samenhang van deze medicatie met andere ziekten dan hart- en vaatziekten, waarvoor statines bedoeld zijn. Onderzoekers³⁹⁷ laten een risico verlagende samenhang zien tussen het gebruik van statines en dikkedarmkanker met een sterkte van **11%**. Dit is het resultaat van een omvattend onderzoek naar het verband tussen het gebruik van statines en het risico voor kanker, waaraan meer dan honderdduizend mensen met en een vergelijkbaar aantal mensen zonder kanker hebben deelgenomen.

Met 42 studies vinden andere onderzoekers²⁷⁵ dat het gebruik van statines een risicoverlaging geeft voor darmkanker met een sterkte van **10%**. Een **verdubbeling** van risicoverlaging is te verwachten is voor de rectale vorm van darmkanker. Voorts is er alleen voor simvastatine, atorvastatine en lovastatine een samenhang, maar niet voor rosuvastatine en pravastatine. Opmerkelijk is dat deze onderzoekers vinden dat een gebruik van statines gedurende een periode langer

dan vijf jaar geen bescherming meer geeft tegen darmkanker.

De preventieve werking van statines tegen darmkanker is niet spectaculair te noemen.

Men zou verwachten dat de consumptie van **vezelrijke voeding** een beschermende invloed heeft op darmkanker en op darmpoliepen, de voorbode van darmkanker. Echter, de feiten wijzen anders uit. Met 13 studies, waarin meer dan zeventhonderd duizend mensen gedurende een periode van 6 tot 20 jaar gevolgd konden worden, is bij ruim achtduizend van hen darmkanker geconstateerd. Wanneer men de mensen met de 20% hoogste vezelinname vergelijkt met de mensen met de laagste 20% vezelinname, wordt **geen verschil** in risico voor darmkanker gevonden³¹⁹.

Met gegevens uit onderzoek, waaraan meer dan driekwart miljoen mensen deel hebben genomen en gedurende 6 tot 20 jaar gevolgd zijn, vinden andere onderzoekers²³⁴ ook geen samenhang tussen een hoge, versus een lage, consumptie van fruit en groenten, vezelrijke voeding dus, en dikkedarmkanker. Wanneer mensen met de 20% hoogste consumptie van vezelrijke voeding vergeleken worden met mensen met de 20% laagste consumptie, vindt men eveneens **geen verschil** in risico voor dikkedarmkanker.

Evenwel, weer ander onderzoek⁰¹³, dat 25 studies omvat, waaraan vijftienenhalf duizend mensen met darmkanker hun medewerking verleend hebben, leert ons dat met iedere gemiddelde **dagelijkse** inname van **10 gram** vezels, afkomstig van granen, het risico voor darmkanker met steeds zo'n **10%** afneemt. De totale vezelinname van de deelnemers aan de onderzoeken varieerde van gemiddeld 6.3 tot 21.4 gram per dag. Ook uit dit onderzoek blijkt voor vezelrijke voeding afkomstig van fruit en groenten geen verband te bestaan met het risico voor darmkanker.

Een risicoverlaging van **28%** risicoverlaging voor darmkanker voor hen die veel en vaak, ten opzichte van hen die geen of zeer weinig, vezelrijke voeding gebruiken. Dit is vastgesteld in een mega-

onderzoek van twintig studies⁰³⁵, waaraan meer dan tienduizend mensen deelgenomen hebben. Voorts blijkt uit dit onderzoek dat met gemiddeld iedere **10 gram** vezelinname **per dag**, vooral van fruit en graan, het risico voor darmpoliepen met steeds **9%** afneemt.

De bevindingen uit onderzoek naar het verband tussen de consumptie van vezelrijke voeding en darmkanker spreken elkaar tegen. Wellicht is de samenhang ingewikkelder dan op het eerste oog lijkt. Enerzijds versnelt vezelrijk voedsel de doorlooptijd van de darminhoud, waardoor kanker bevorderende stoffen minder lang in het darmkanaal kunnen verblijven. Anderzijds is het denkbaar dat een hoge consumptie van vezelrijke voeding een té snel darmtransport bewerkstelligt, waardoor opname van kanker beschermende stoffen door de darmwand minder goed mogelijk is.

Met negen studies, uitgevoerd tot 2009, vindt een internationale groep van onderzoekers¹⁴⁸ bij een totaal van zesentwintig duizend mensen met darmkanker, dat iemands **vitamine D** bloedspiegel risico verlagend samenhangt met darmkanker: met iedere toename van **10 ng per milliliter (ml)** neemt het risico voor deze vorm van kanker met steeds **15%** verder af.

De inname van zink lijkt risico verlagend samen te hangen met het krijgen van kanker van het spijsverteringssysteem. Dit is het resultaat van het samenbrengen van negen onderzoeken²⁵⁹, waaraan in totaal bijna vierhonderd duizend mensen deelgenomen hebben. Degenen met de hoogste inname van zink lopen **20%** minder risico darmkanker te krijgen, dan zij met een zeer lage of geen inname van dit sporenelement. Direct zij er aan toegevoegd dat dit effect zich beperkt tot Aziatische deelnemers aan de studies en niet geldt voor de Europese en Amerikaanse deelnemers. Volgens andere wetenschappers³²⁸, die een vergelijkbaar onderzoek verricht hebben, geeft een gemiddelde **dagelijkse** inname van **5 mg** zink, ten opzichte van het ontbreken of een lage aanwezigheid van deze stof in de

voeding, een risicoverlaging voor darmkanker met een sterkte van **14%**. Extra zink kan men tot zich nemen door multivitaminen te slikken waarin deze stof aanwezig is. Ook rood vlees is een rijke bron van zink.

Een groot aantal risicoverlagers voor darmkanker is blootgelegd. Opvallend is dat de meeste van deze verlagers een lichte sterkte hebben.

2.3.2 Risicoverhogers

Het verband tussen de consumptie van **alcohol** en het risico voor darmkanker is niet eenduidig. In de 16 onderzoeken die tussen 1990 en 2005 hiernaar zijn uitgevoerd en waaraan drieënzestig honderd mensen met darmkanker hebben deelgenomen, zijn degenen met de hoogste consumptie van alcohol vergeleken met degenen met de laagste consumptie³⁰⁴. Gevonden is dat voor *mannen* – niet voor vrouwen – de hoogste consumptie gepaard gaat met een risicoverhoging voor darmkanker met een sterkte van **73%**. Ook alleen voor mannen gaat de hoogste consumptie van alcohol samen met een risicoverhoging voor dikkedarmkanker met een sterkte van **64%**. Eveneens alleen voor mannen gaat de hoogste, ten opzichte van geheelonthouding en laagste, consumptie gepaard met een risicoverhoging voor rectale kanker een sterkte van **79%**. Iedere toename van de consumptie van alcohol van gemiddeld **100 gram per week** gaat voor mannen gepaard met steeds een **19%** hogere kans op darmkanker, met steeds een **18%** hogere kans op dikkedarmkanker voor mannen en **14%** voor vrouwen. Voor rectale kanker, ten slotte, is er alleen voor mannen een risicoverhoging van iedere toename van de consumptie van alcohol van gemiddeld **100 gram per week** met steeds **19%**.

Andere wetenschappers laten in een mega-onderzoek

met 57 studies¹³⁴ zien dat voor mannelijke matige drinkers -- 1 tot 4 drankjes per dag -- ten opzichte van geheelonthouders, consumptie van alcohol risico verhogend samenhangt met darmkanker en wel met een sterkte van **21%**. Voor vrouwelijke matige drinkers is de sterkte van deze risicoverhoging met slechts **8%** verwaarloosbaar laag. Voor mannen, die gemiddeld vier of meer alcoholische drankjes per dag drinken is de risicoverhoging, vergeleken met geheel onthoudende mannen, **52%**. Het sterke punt van deze bevindingen is dat het risico ongeveer rechtlijnig toeneemt met de hoeveelheid alcohol die men dagelijks consumeert. Vergeleken met geheelonthouding zijn voor de gemiddelde consumptie van alcohol per dag van **10, 25, 50 en 100 gram** de sterkten van de verhoogde risico's voor darmkanker respectievelijk **7, 18, 38 en 82%**.

Zoals vaker bij dit type van onderzoek het geval is, verliezen deze bevindingen aan sterkte als vervolgens onderzoek verschijnt dat deze samenhang niet kan bevestigen. Zo kan men in een mega-onderzoek uit 2012 van 16 studies²⁸⁷, ten opzichte van geheelonthouding, noch een risicoverhoging van een hoge consumptie van alcohol voor dikkedarmkanker, noch een dergelijke effect voor rectale kanker vaststellen.

Het meer recente mega-onderzoek⁰²³ ontkracht evenwel bovenstaande vaststelling met de bevinding dat zware drinkers van alcohol (gemiddeld **≥ 5 glazen** per dag) een risicoverhoging van **44%** ondervinden voor darmkanker, met een duidelijk verband tussen hoeveelheid alcohol en risicosterkte. Bijna zeshonderd studies met in totaal ruim een half miljoen mensen met verschillende vormen van kanker hebben de gegevens verstrekt voor deze bevinding.

Helaas voor de bierdrinkers onder ons is in 12 studies gevonden⁴⁸¹ dat, vergeleken met geheelonthouders, bierdrinkers **20%** meer risico lopen voor darmkanker, in het bijzonder voor rectale kanker. Met gemiddeld ieder glas bier per dag neemt dit

risico met steeds **13%** toe.

Het zal velen bekend zijn dat darmpoliepen een voorstadium zijn van darmkanker. Het laat zich aanzien dat er een risicovol verband is tussen de consumptie van (veel) alcohol en deze darmpoliepen. Met 25 studies⁵⁰⁶ wordt bij mensen met een gemiddelde **dagelijkse** consumptie van **50 gram** alcohol, ten opzichte van geheelonthouders en mensen die zelden alcohol drinken, een risicoverhoging voor het ontstaan van darmpoliepen met een sterkte van **16%** gevonden. Bij een verdubbeling van deze consumptie moet men op een **verviervoudiging** van dit risico rekenen.



Fig. 2.3.2.1 Hoewel ei een belangrijke rol speelt in onze voeding, is het eten van meer dan vijf eieren per week een lichte risicoverhoger voor darmkanker.

Het eten van veel eieren wordt eerder in verband gebracht met hart - en vaatziekten dan met kanker. In mega-onderzoek⁴¹³

vindt men een risico verhogende samenhang van het consumeren van veel **eieren** voor darmkanker. Bijna negentienduizend mensen met darmkanker zijn vergeleken met bijna een half miljoen mensen zonder kanker in een totaal van 44 studies. Hieruit blijkt dat bij een gemiddelde consumptie van ei van **minder dan drie keer per week**, van **drie tot vijf keer per week** en van **meer dan vijf keer per week**, ten opzichte van degenen die afzien van het eten van ei, de verhoogde risico's voor dikkedarmkanker respectievelijk **13**, **14** en **19%** zijn.

De **glycemische lading** van voeding is een risicoverhoger voor darmkanker. In een mega-onderzoek zijn ruim achtendertig duizend mensen gedurende acht jaar gevolgd¹⁸¹. Bij 174 van hen is in die periode darmkanker gediagnosticeerd. Mensen die behoren tot de 20% met de hoogste, ten opzichte van mensen die behoren tot de 20% met de laagste, glycemische lading van hun voedingspatroon hebben een **factor 3** risicoverhoging voor deze vorm van kanker. Voor hen met een hoge glycemische lading én een BMI hoger dan 25 is dit risico nog iets sterker.

Heemijzer, een pigment in rood vlees, hangt risico verhogend samen met dikkedarmkanker. De hoogste, vergeleken met geen of een uiterst geringe, inname van heemijzer gaat gepaard met een risicoverhoging voor darmkanker met een sterkte van **18%**. Dit wordt aangetroffen in mega-onderzoek⁰²⁹, waaraan bijna vijfduizend mensen met en ruim vijfhonderd duizend mensen zonder dikkedarmkanker hebben deelgenomen. Aan de hand van acht studies, vinden wetenschappers³²⁸ dat de gemiddelde **dagelijkse** inname van **iedere mg** heemijzer een risicoverhoging voor darmkanker geeft met een sterkte van steeds **11%**.

Met 59 studies, waaraan ruim een half miljoen mensen zonder en bijna vijfduizend mensen met dikkedarmkanker zijn toegewezen, heeft een andere onderzoeksgroep¹⁴² eveneens de samenhang van

heemijzer met darmkanker bestudeerd. Gevonden is dat iedere inname van gemiddeld **1 mg** heemijzer **per dag** risico verhogend samenhangt met dikkedarmkanker met een sterkte van **12%**.

Gegeven de overeenstemming tussen de bevindingen van deze drie mega-onderzoeken is de kanker bevorderende samenhang tussen heemijzer in rood vlees en darmkanker overtuigend. Producenten van rood vlees zouden op hun product het gehalte heemijzer moeten vermelden.

Het kan bijna niet anders dan dat overgewicht ook risico verhogend samenhangt met darmkanker. Met 16 studies vinden onderzoekers¹¹⁹ voor mannen een risico verhogende samenhang tussen **overgewicht** in de categorie van obesitas (BMI hoger dan 30) en dikkedarmkanker met een sterkte van **57%**. Dit is aanzienlijk meer dan het risico van obesitas voor vrouwen, voor wie met 13 onderzoeken een risicoverhoging van **19%** gevonden is.

Verreweg het grootste onderzoek in zijn soort, met 5.24 miljoen deelnemers, van wie er bijna honderdzeventig duizend met kanker, heeft de samenhang tussen BMI en dertien vormen van kanker als onderwerp⁰⁴⁰. Met een toename van het risico voor dikkedarmkanker van steeds **10%** voor iedere toeneming van het BMI met **5 eenheden**, is overgewicht een heuse bedreiging van de gezondheid.

Wetenschappers gebruiken soms middelomtrek en middelomtrek in verhouding tot heupomtrek als maten van overgewicht in samenhang met de ontwikkeling van darmpoliepen. In zo'n onderzoek worden gegevens van 21 studies gebruikt¹⁸². Met een risico verhogende samenhang voor iedere **10 cm** middelomtrek van steeds bijna **20%** en voor iedere toename van **0.1** eenheden van middelomtrek in verhouding tot heupomtrek van steeds **16%** is overgewicht in de vorm van buikvet een vermijdbare risicoverhoger

bij uitstrek voor darmpoliepen. Middelomtrek en middelomtrek in verhouding tot heupomtrek oefenen hun invloed uit onafhankelijk van iemands alcoholgebruik, of iemand rookt of niet en of iemand een familiegeschiedenis heeft met darmkanker of niet.

In een vergelijking tussen nooit-rokers en ooit-rokers vindt een groep Italiaanse onderzoekers⁰⁴⁹ een risico verhogende samenhang voor het overlijden aan darmkanker voor ooit-rokers met een sterkte van **25%**. Zeventien studies hebben het materiaal geleverd voor dit mega-onderzoek. Bij bijna anderhalf miljoen mensen die gemiddeld dertien jaar gevolgd konden worden, wordt in een mega-onderzoek⁴¹⁶ vastgesteld dat **roken** een risicoverhoging geeft voor darmkanker met een sterkte van **38%** bij mannen, maar geen risicoverhoging bij vrouwen. Roken is meer risico verhogend voor de rectale vorm van darmkanker dan voor dikkedarmkanker. Helaas blijkt gestopt zijn met roken, ten opzichte van nooit gerookt hebben, nog steeds een risicoverhoging met zich mee te dragen.

Met 24 studies is de samenhang tussen huidig roken, ten opzichte van nooit-roken, en darmkanker onderzocht⁰⁸². De bevinding is een risicoverhoging van roken voor de rectale vorm van darmkanker met een sterkte van **24%** en voor darmkanker van **9%**.

Roken heeft via bevordering van darmpoliepen ook indirect een kanker bevorderend effect op de darmen. Onderzoekers laten met 42 studies, in een vergelijking van huidige rokers en ooit-rokers enerzijds ten opzichte van nooit-rokers anderzijds⁰⁵⁰, zien dat rokers een meer dan **verdubbeld** risico lopen voor darmpoliepen en ooit-rokers een risico van meer dan **80%**.

De risico verhogende samenhang van het eten van (veel) rood **vlees**, zoals rund-, kalfs-, lams-, en varkensvlees, inclusief hamburgers, gehakt en karbonaadjes, en van vleeswaren met darmkanker is boven iedere twijfel verheven. Aangezien bijna iedereen vlees eet en enorm

waardeert, kan het belichten van deze vermijdbare risicoverhoger voor darmkanker rekenen op scepsis van menig lezer. Met een gemiddelde consumptie van 120 gram per dag is vlees voor bijna iedere Nederlander een vanzelfsprekend, om maar niet te spreken van het meest appetijtelijke, onderdeel van de maaltijd. Uitbannen van vlees zal voor veel mensen dan ook geen overweging zijn. Het risico van het eten van veel rood vlees voor darmkanker neemt men daarbij maar voor lief. De individuele kans is natuurlijk groot dat je je



Fig. 2.3.2.2 Niet alleen voor slokdarmkanker en nog een aantal andere vormen van kanker is het eten van veel rood vlees risico verhogend, maar vooral voor dikkedarmkanker.

leven lang zonder gezondheidsproblemen vlees kunt eten.

Wetenschappers constateren dat met iedere toename van de consumptie van vlees van gemiddeld **100 gram per dag** het risico voor darmkanker met een sterkte van steeds **14%** toeneemt⁰⁷². Zij vinden, ten opzichte van vegetariërs en veganisten, voor iedere toeneming van het eten van gemiddeld **100 gram** rood vlees **per dag** en voor iedere toeneming van het eten van gemiddeld **50 gram** vleeswaren **per dag** een risicoverhoging voor darmkanker met sterkten van respectievelijk **17** en **18%**. Aan dit onderzoek hebben een kleine

dertigduizend mensen deelgenomen, verdeeld over 21 studies.

Volgens onderzoekers⁰⁰³ die een beroep kunnen doen op 25 studies, beperkt de samenhang van het eten van vlees met darmkanker zich tot mannen. In dit mega-onderzoek is voorts gevonden dat een hoge consumptie van rood vlees risico verhogend is voor dikkedarmkanker met een sterkte van **11%**, maar niet voor rectale kanker.

Een andere onderzoeksgroep⁰¹⁵ vindt voor de consumptie van rood vlees dat iedere toename van gemiddeld **100 gram per dag** risico verhogend samenhangt met darmkanker met een sterkte van steeds **27%**. Voor deze vaststelling hebben 26 studies getekend. Voor vleeswaren vinden deze onderzoekers voor iedere toeneming van de consumptie van gemiddeld **50 gram** vleeswaren **per dag** een risicoverhoging voor darmkanker met een sterkte van bijna **30%**.

De consumptie van rood vlees is een te vermijden risicoverhoger voor darmkanker.

Onderzoekers⁴⁶⁰ hebben ook de samenhang tussen de consumptie van vlees en het ontstaan van darmpoliepen bestudeerd. Met gegevens uit 21 onderzoeken laten zij zien dat iedere toeneming van de consumptie van gemiddeld **100 gram** rood vlees **per dag** risico verhogend samenhangt met deze darmpoliepen met een sterkte van steeds **36%**. Voor vleeswaren is de toeneming van het risico voor poliepen voor gemiddeld iedere **50 gram** consumptie **per dag** steeds **28%**. Deze verbanden blijven overeind ongeacht uit welke regio's van de wereld de deelnemers aan de onderzoeken afkomstig zijn. Hiermee wordt aangetoond dat er een samenhang is tussen het eten van rood vlees en vleeswaren en darmpoliepen en daarmee darmkanker. Onderzoekers⁴⁵⁶ vinden ook, gebruik makend van 21 studies, dat het eten van *wit vlees*, *vis* en *gevogelte*, ten opzichte van het zich onthouden hiervan, noch risico verhogend, noch risico verlagend voor darmpoliepen is.

Kenmerkend voor de risicoverlagers en risicoverhogers is dat hun afzonderlijke bijdragen weliswaar bescheiden zijn, maar dat door synergetische werking hun bijdrage aan het voorkómen van darmkanker waarschijnlijk groter is dan de risicoschattingen op het eerste oog suggereren. Met een uitgekiende combinatie van veranderingen van het voedingspatroon is al snel een risicoverlaging voor darmkanker te bereiken van tientallen procenten. Wat betekent dit? Loopt iemand bijvoorbeeld een kans van 20% om tijdens zijn leven met darmkanker gediagnosticeerd te worden, een risicovermindering tot zo'n 12% is, rekening houdend met wat dit hoofdstuk vermeldt, niet ondenkbeeldig.

In Fig. 2.3.a (zie volgende pagina) worden de risicoverlagers en risicoverhogers en hun sterkten – bij benadering -- weergegeven. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

2.3.3 Onvermijdbare risico's

Hoewel de opeenvolgende onderzoeken elkaar dikwijls tegenspreken, bestaat al decennia lang het vermoeden dat er een verband is tussen iemands **bloedgroep** en kanker. Voor darmkanker vinden wetenschappers met acht studies⁴⁸³, waaraan iets minder dan zeventuizend patiënten met kanker deelgenomen hebben, voor mensen met bloedgroep 0, ten opzichte van mensen met andere bloedgroepen, een risico verlagende samenhang met een lichte sterkte van **11%**.

Het is iedereen bekend dat darmkanker zich in gezinnen of **families** dikwijls herhaalt. Britse onderzoekers⁰⁶⁵ vinden in 47 studies dat met één familielid in de eerste graad met darmkanker de kans op darmkanker bij een ander familielid meer dan **verdubbeld** is, ten

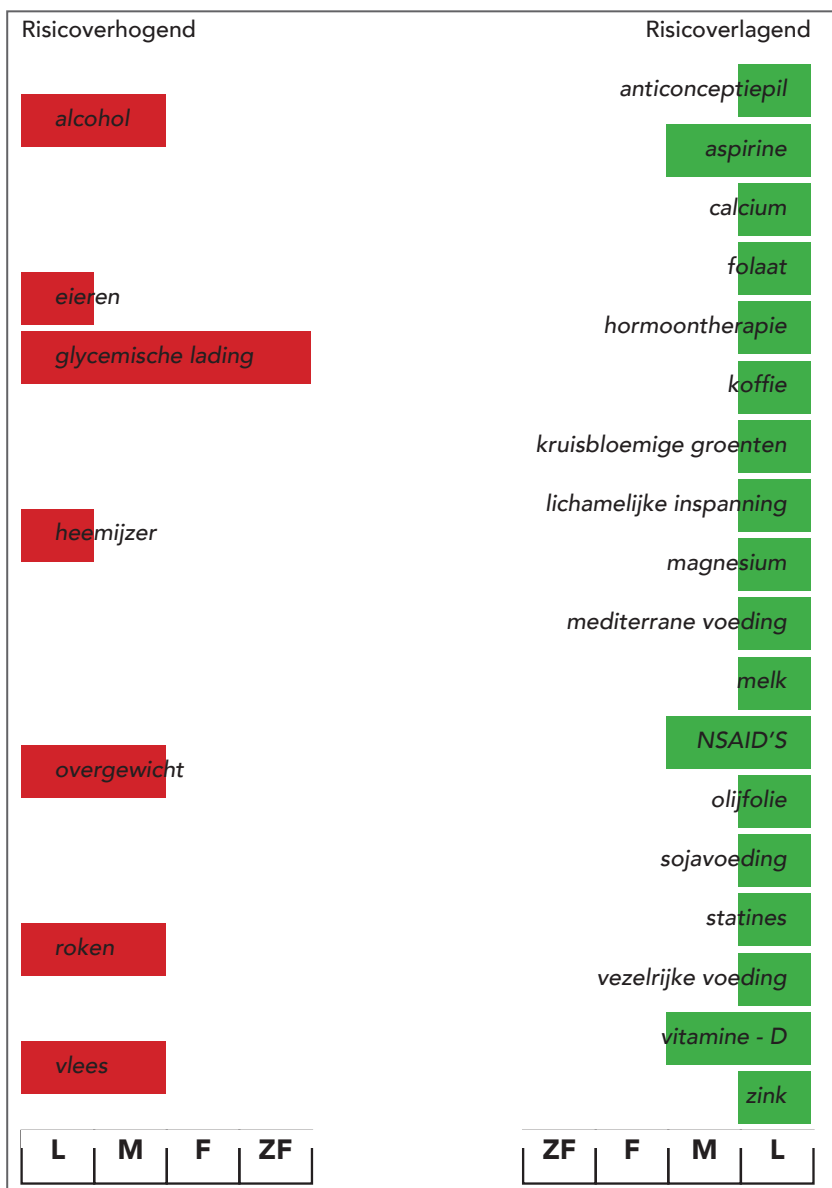


Fig. 2.3.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor darmkanker.
L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

opzichte van mensen die geen familielid met darmkanker hebben. Bij twee of meer familieleden met deze relatie neemt het risico toe tot **factor 4**.

Patiënten die lijden aan diabetes type 2 en daarvoor **insulinetherapie** ondergaan, lopen, ten opzichte van patiënten die geen insuline krijgen een verhoogd risico voor darmkanker. Het optreden van darmkanker bij ruim eenendertig honderd mensen, die langer dan een jaar insuline therapie ondergaan, is vergeleken met het optreden van darmkanker bij bijna tweeëntwintig duizend mensen die deze behandeling niet ondergaan. Voor eerstgenoemde groep van patiënten vinden onderzoekers een meer dan **verdubbeld** risico voor darmkanker⁴⁷⁹. Het voortzetten van insuline therapie gaat **jaarlijks** gepaard met een risico verhogende samenhang met darmkanker met een sterkte van steeds **21%**.

Recente gebruikers — zij die vermoedelijk al langer diabetes-achtige klachten hebben-- van **insuline** of **insuline glargine** voor de behandeling van diabetes type 2 ondervinden, ten opzichte van niet-gebruikers, een risicoverhoging voor darmkanker met een sterkte van **22%**. Met deze bevinding⁰⁹⁹ zijn 19 studies gemoeid, waaraan zo'n 1.3 miljoen mensen deelgenomen hebben en bijna tweeënveertig duizend mensen met diverse vormen van kanker, waaronder darmkanker. Hoewel deze onderzoekers op slechts vier studies kunnen steunen, vinden ze dat het gebruik, versus het afzien, van insuline risico verhogend samenhangt met darmkanker met een sterkte van **61%**⁴³¹.

Wetenschappers stellen in een mega-onderzoek³⁸⁵, waaraan bijna vierhonderd duizend mensen deelnemen en toegewezen aan zes studies, vast dat het gebruik van insuline, in vergelijking met metformin -- een ander medicijn voor de behandeling van diabetes type 2 -- een risicoverhoging geeft voor darmkanker met een sterkte van **37%**.

Onderzoekers¹⁶⁸ hebben bijna 1.3 miljoen vrouwen met een gemiddelde leeftijd van zesenvijftig jaar ingedeeld in klassen van **lichaamslengte**. Vrouwen met een klein postuur (kleiner dan 155 cm) zijn vergeleken met vrouwen met een groot postuur (groter dan 174 cm). Gevonden is dat met iedere toeneming van lichaamslengte van **10 cm** het risico voor darmkanker en rectale kanker toeneemt met respectievelijk **25** en **14%**. Zoals in het vervolg van dit boek zal blijken, hangt lichaamslengte bij vrouwen ook samen met een aantal andere vormen van kanker als dat van de darmen.

Sommige onderzoekers menen dat in een groot lichaam de kans op ontsporingen van de celdeling groter is dan in een klein lichaam.

Het metabool syndroom, ook wel insulineresistentie syndroom genoemd, omvat risicofactoren voor onder meer hartziekten en diabetes type 2. Vrouwen die lijden aan het **metabool syndroom** ondervinden, ten opzichte van vrouwen die gevrijwaard zijn voor deze ziekte, een risico verhogende samenhang voor darmkanker met een sterkte van **34%**. Vrouwen met het metabool syndroom ondervinden eveneens een risico verhogende samenhang voor rectale kanker en wel met een sterkte van **52%**. Vrouwen met dit syndroom lopen hierbij meer risico dan mannen met het metabool syndroom, welke laatsten een risicoverhoging voor darmkanker ondervinden met een sterkte van **25%**. Meer dan achtendertig duizend mensen, die deel uitmaken van 43 studies en die met een vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, hebben de gegevens geleverd voor deze bevinding¹²⁶.

Een punt van kritiek is dat, terwijl mega-onderzoek al dikwijls een onzekere bepaling geeft van risico's, deze onzekerheid versterkt wordt voor het metabool syndroom, dat door zijn combinatie van risico's onderhevig is aan tal van meet- en definitieproblemen.

Onderzoekers³⁷⁹ vinden met 17 studies, waaraan bijna achtendertig duizend mensen met verschillende vormen van kanker hebben deelgenomen, dat bij mensen met diabetes het gebruik van, in vergelijking met het afzien van, **metformin** risico verlagend samenhangt met darmkanker met een sterkte van **36%**. Andere onderzoekers³⁷⁰ vinden bij meer dan achthonderd duizend patiënten met diabetes type 2, die aan acht onderzoeken zijn toegewezen, een risicoverlaging van metformin voor darmkanker met een sterkte van **11%**. Met meer dan anderhalf miljoen deelnemers, toegewezen aan 37 onderzoeken, is vastgesteld⁴⁸⁷ dat gebruikers van metformin — patiënten met diabetes type 2 — in vergelijking met niet-gebruikers een risicoverlaging voor darmkanker ondervinden met een sterkte van **23%**.

Onderzoek dat voldoet aan de allerhoogste eisen laat **geen** bescherming zien van metformin voor darmkanker¹⁴³. Echter, studies waarin in totaal bijna negenhonderd duizend deelnemers lange tijd gevolgd konden worden, laten zien dat voor mensen die lijden aan diabetes type 2 het gebruik van metformin, ten opzichte van het zich onthouden van deze medicatie, een risicoverlaging voor darmkanker geeft met een sterkte van **17%**.

Metformin is wellicht een risicoverlager voor darmkanker.

3 Longkanker, hepatocellulaire kanker en alvleesklierkanker

3.1 Longkanker

Longkanker staat met bijna twaalfduizend gevallen per jaar op de vierde plaats van voorkomen van kanker in Nederland. Wereldwijd is longkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Terwijl bijna iedereen weet heeft van het verband tussen roken en longkanker, vergeet men licht dat er nog andere invloeden zijn die samenhangen met deze vorm van kanker, zoals langdurige blootstelling aan dieselmuitstoot, fijnstof, oplosmiddelen, asbest, rook van houtstook binnenshuis en het uitoefenen van bepaalde beroepen.

Het voorkomen van longkanker in de westerse wereld is de afgelopen decennia gestabiliseerd, maar de verwachting is een wereldwijde toeneming door de voortschrijdende verstedelijking. Tegelijkertijd heeft er een verschuiving plaatsgevonden van een toeneming van het zogeheten adenocel type van longkanker en een afnemning van het plaveiselcel type.

Een betrekkelijk groot aantal uiteenlopende invloeden kan het risico voor longkanker verlagen, zoals langdurig gebruik van **aspirine**, een hoge consumptie van **groene thee**, **kruisbloemige groenten**, een hoge **bloedconcentratie β -cryptoxanthine** (een stof in onder meer citrusfruit), **flavonoïden**, **sojavoeding** en **vitamine C**, alsmede forse **lichamelijke inspanning**. De sterkten van deze risicoverlagers zijn helaas over het algemeen gering. Ook het ondergaan

van **hormoontherapie** bij vrouwen is een risicoverlager voor longkanker. Onzekerheid bestaat er over risicoverlaging door het gebruik van **NSAID's**. **Overgewicht** en een geringe consumptie van **alcohol** zouden eveneens risicoverlagers voor longkanker zijn.

Verontreiniging van de ons omringende lucht door **fijnstof en organische stof** en blootstelling aan stoffen bij de uitoefening van een aantal beroepen, zoals dat van **beroepschauffeur, kapper, metselaar, schilder en lasser**, zijn risicoverhogers voor longkanker. **Roken** torent hoog boven de lijst van vermijdbare risicoverhogers voor longkanker uit. De consumptie van veel **rood vlees**, veel **alcohol**, **β -caroteen voor rokers**, veel **koffie** en **vleeswaren**, vooral van worst en gerookt spek, zijn eveneens risico verhogend voor longkanker.

3.1.1 Risicoverlagers

Onderzoek laat zien dat gemiddeld minder dan één consumptie **alcohol** per dag in de vorm van wijn en bier, ten opzichte van geheelonthouding, risico verlagend samenhangt met longkanker met een sterkte van **22%**. Gemiddeld één of meer glazen alcohol per dag geeft geen bescherming tegen longkanker. De gegevens voor deze vaststelling zijn afkomstig van tien studies, waaraan bijna vierenzeventig honderd mensen met en ruim tienduizend zonder longkanker meegewerkt hebben⁰⁷⁴.

De inname van **aspirine** hangt risico verlagend samen met slokdarm- maag- en darmkanker. Is dit ook voor longkanker het geval? Wetenschappers¹³⁸ vinden bij meer dan honderdduizend vrouwen die deelgenomen hebben aan de Nurses' Health study, dat het gebruik van aspirine van tussen de drie en veertien tabletten per week geen risicoverlaging voor longkanker geeft. Het gebruik van meer dan vijftien aspirines per week—wat op zich al niet zonder risico is -- hangt

zelfs risico *verhogend* samen met longkanker met een sterkte van **55%**, ten opzichte van het afzien van het gebruik van aspirine. Dit geldt zowel voor rokers en als voor nooit-rokers.

In een mega-onderzoek van 15 studies³¹⁰, waaraan een kleine tienduizend personen met longkanker deelgenomen hebben, is geen risicoverlaging van de inname van aspirine voor longkanker vastgesteld. Een andere groep wetenschappers³⁴⁰ vindt in hun mega-onderzoek naar de samenhang tussen aspirine en verschillende vormen van kanker weliswaar een risico verlagende samenhang van aspirine voor het adenocel type van longkanker met een sterkte van **34%**, maar dit effect treedt pas **na** een gebruik van ongeveer **vijf jaar** op.

Een inname van **zeven** aspirines **per week** geeft een risico verlagende samenhang met longkanker met een sterkte van **20%**. Dit vinden wetenschappers in een mega-onderzoek, dat 19 studies omvat en waaraan meer dan twintigduizend patiënten met longkanker hun gegevens beschikbaar gesteld hebben⁴⁵⁷. Van het gebruik van ibuprofen en naproxen, stellen deze onderzoekers, is geen risico verlagende samenhang met longkanker te verwachten.

Het regelmatig gebruik van aspirine gedurende een vrij lange periode geeft hoogst waarschijnlijk een beschermend effect tegen longkanker. Dit effect moet echter afgewogen worden tegen het gezondheidsrisico dat het veelvuldig en langdurig gebruik van aspirine met zich meebrengt.

De inname van β -cryptoxanthine, een stof behorende tot de groep der **carotenoïden**, blijkt niet alleen bescherming te bieden tegen slokdarmkanker, maar ook tegen longkanker. β -cryptoxanthine is een anti-oxidant dat in citrusfruit aangetroffen wordt. Met de antwoorden op een vragenlijst over hun voedingspatroon schatten onderzoekers²⁹⁰ in dat mensen die horen tot de categorie met de 20% hoogste inname

van β -cryptoxantine, ten opzichte van hen met de 20% laagste inname van deze stof, een risicoverlaging voor longkanker ondervinden met een sterkte van **24%**. Voor de groep van mannelijke niet-rokers is deze risicoverlaging zelfs **54%**. De gegevens zijn verkregen door een groep van ongeveer vierhonderd duizend mensen gedurende een periode van zeven tot zestien jaar te volgen. Voor de inname van andere vormen van carotenoïde is geen beschermend effect voor longkanker gevonden.

Rokers die niet van plan zijn met roken te stoppen of daarin niet slagen, lijken er baat bij te hebben voeding met **flavonoïden** te consumeren. Flavonoïden zijn stofjes die vooral in thee, appels en chocolade aanwezig zijn. Zuid-Koreaanse onderzoekers vinden bij bijna een miljoen deelnemers zonder en ruim achtduizend patiënten met longkanker, toegewezen aan 34 onderzoeken⁴⁴², dat zij die zich rekenen tot de 20% hoogste, in vergelijking met zij die zich rekenen tot de 20% laagste, gebruikers van flavonoïden een risicoverlaging voor longkanker met een sterkte van **16%** ondervinden. Dit effect beperkt zich tot rokers. Voor niet-rokers is geen samenhang van de inname van flavonoïden met longkanker gevonden.

Aan **groene thee** worden remmende eigenschappen voor slokdarmkanker bij vrouwen toegekend. Voor de risico verlagende samenhang tussen het drinken van groene thee en longkanker tekent een mega-onderzoek van 22 studies³⁹⁰. Mensen met de hoogste consumptie groene thee – gemiddeld meer dan **vijf kopjes per dag** -- genieten, in vergelijking met mensen met de laagste of geen consumptie, een risicoverlaging voor longkanker met een sterkte van **22%**. Iedere toename van gemiddeld **twee koppen** groene thee **per dag** geeft een risicoverlaging voor longkanker van steeds **18%**. Een hoge consumptie van zwarte thee geeft daarentegen geen bescherming tegen longkanker.



Fig. 3.1.1.1 Het drinken van groene thee – minstens vijf kopjes per dag – geeft enige bescherming tegen longkanker.

Vrouwen kunnen baat hebben bij **hormoontherapie** om de symptomen van de overgang te verlichten. In Hoofdstuk 5 wordt gemeld dat het ondergaan (hebben) van hormoontherapie risico verhogend samenhangt met borstkanker met meer dan een verdubbeling. Een groep van wetenschappers⁴⁷⁴ vindt bij ruim zeshonderdvijftig duizend vrouwen zonder en 1150 vrouwen met longkanker, verdeeld over 25 onderzoeken, een risico verlagende samenhang van hormoontherapie met longkanker met de geringe sterkte van **9%**. Vrouwen met een BMI lager dan 25 en niet-rokende vrouwen hebben met een risicoverlaging voor longkanker met sterkten van respectievelijk **35** en **14%** veel meer profijt van deze therapie dan vrouwen die roken en vrouwen met een BMI hoger dan 25.

De positieve invloed van de consumptie van **kruisbloemige**

groenten op het risico voor maag- en darmkanker is bekend. Met tien onderzoeken, waaraan ruim vierenzeventig duizend Chinese vrouwen in de leeftijd van 40 tot 79 jaar deelgenomen hebben, is gevonden⁴⁴⁸ dat zij die behoren tot de groep van 25% consumenten met de hoogste consumptie van groenten uit de categorie van de kruisbloemigen, in vergelijking met hen die tot de 25% consumenten behoren met de laagste consumptie van deze groenten, een risicoverlaging voor longkanker ondervinden met een sterkte van **27%**. Voor niet-rokende vrouwen hangt de hoogste, ten opzichte van de laagste, consumptie van deze groenten risico verlagend met longkanker samen met een sterkte van zelfs **41%**. Rokers moeten weten dat een verhoogde inname van kruisbloemige groenten, vooral van broccoli, hen enige bescherming biedt tegen longkanker.

Iedere bevinding op het gebied van de samenhang tussen voeding en leefstijl enerzijds en longkanker anderzijds moet met de invloed van roken rekening houden. Zo eten rokers gemiddeld ongezonder, drinken meer alcohol en bewegen en sporten minder dan ooit-rokers en nooit-rokers.

Sportbeoefening en andere vormen van forse **lichamelijke inspanning** kunnen voor rokers het risico voor longkanker eveneens enigszins terugdringen. Deze heugelijke vaststelling voor het rokende deel van de bevolking is ontleend aan een mega-onderzoek dat ruim anderhalf miljoen deelnemers omvat en bij wie in ruim veertienduizend gevallen longkanker is geconstateerd³⁸⁶. Hoge en matige niveaus van lichamelijke inspanning blijken, ten opzichte van weinig en geen lichamelijke inspanning, risico verlagend samen te hangen met longkanker met respectievelijke sterkten van **23** en **13%**, voor zowel mannen als vrouwen.

Een vergelijkbaar resultaat is recent met een mega-onderzoek van zeven studies gevonden⁰⁶². De gevonden risicoverlaging van **18%** voor de hoogste, in vergelijking met de laagste, categorie van lichamelijke inspanning is ongeacht of deelnemers aan de studies

zware rokers of lichte rokers zijn.

Hoewel deze bevinding hoop geeft voor hen die er niet in slagen het roken af te zweren, kan ook hier niet uitgesloten worden dat mensen die veel lichamelijke inspanning in de vorm van sporten realiseren ook nog andere gezondheid bevorderende activiteiten ontplooiën, waarmee het onderzoek geen rekening heeft gehouden. Hierdoor is het zuivere effect van deze invloed op het risico voor longkanker moeilijker in te schatten dan de cijfers suggereren.

Het gebruik van **NSAID's**, zoals ibuprofen en naproxen, blijkt een risicoverlager voor maag- en darmkanker te zijn. Voor longkanker wordt een risico verlagende samenhang van het gebruik van NSAID's en longkanker mogelijk geacht. Met 14 onderzoeken, waaraan meer dan zesduizend mensen met longkanker deelgenomen hebben, is het verband tussen het gebruik, ten opzichte van het afzien van het gebruik, van NSAID's en longkanker vastgesteld²²⁷. Met een risicoverlaging van **21%** zijn deze zelfzorgmedicijnen een interessante mogelijkheid voor degenen die niet willen of niet kunnen stoppen met roken, maar niettemin hun kans op longkanker willen verkleinen...en wie wil dit niet! De risicoverlaging van NSAID's voor longkanker is met **52%** het sterkst voor het zogeheten kleine cel type van longkanker. Voorts neemt de sterkte van de risicoverlaging toe naarmate men langer NSAID's gebruikt.

Risicoverlaging van NSAID's voor longkanker blijkt ook uit ander mega-onderzoek²⁹⁵. Dit onderzoek omvat meer dan vierduizend patiënten met en achteenvijftig duizend mensen zonder longkanker, van wie 34% van hen ooit enige tijd NSAID's, inclusief aspirine, gebruikt heeft. Vastgesteld is dat een regelmatig gebruik van NSAID's door mannen, ten opzichte van mannen die deze medicijnen niet gebruiken, een risicoverlager is voor longkanker met een sterkte van **35%** voor het plaveiselcel type. Voor vrouwen is geen samenhang gevonden. Deze samenhang is iets sterker voor huidige en ooit-rokers

dan voor nooit-rokers. Voor het adenocel type van longkanker is geen risicoverlaging gevonden van het gebruik van NSAID's. Aspirine en NSAID's zijn, zo laat dit mega-onderzoek zien, in dit opzicht even doeltreffend.



Fig. 3.1.1.2 Verstokte rokers vinden in het regelmatig gebruik van een aspirine en, wellicht, van ibuprofen en naproxen een risicoverlager voor longkanker.

Weer andere onderzoekers⁴⁵⁷ slagen er met hun mega-onderzoek, dat 19 studies omvat en waaraan meer dan twintig duizend patiënten met longkanker hun gegevens beschikbaar gesteld hebben, daarentegen **niet** in een risico verlagende samenhang van het gebruik van NSAID's met longkanker te vinden.

Er worden soms onverwachte, zelfs moeilijk verklaarbare verbanden gevonden tussen factoren van leefstijl en voedingspatroon enerzijds en kanker anderzijds. Terwijl overgewicht risico verhogend is voor onder meer slokdarm- en darmkanker, is de door mega-onderzoek aangetroffen risico *verlagende* samenhang tussen **overgewicht** en longkanker onverwacht te noemen. Onderzoekers hebben alle studies die tussen 1966 en 2011 verricht zijn naar dit verband met elkaar vergeleken⁴⁷⁰. Ze vinden in 31 studies dat een BMI van 25 of meer, in vergelijking met een BMI in de bandbreedte van 18.5 tot 24.9, voor

niet-rokers een risicoverlager is voor longkanker met een sterkte van **17%**. Voor huidige rokers en ooit-rokers is de sterkte van de risico verlagende samenhang tussen een verhoogd BMI met longkanker aanzienlijk sterker, namelijk tussen de **27** en **37%**. Veel roken geeft veel gewichtsverlies. Het is mogelijk dat voor rokers er feitelijk een risicoverhogende samenhang is van een laag BMI met veel roken. Dit blijft onopgemerkt zolang het gemiddeld aantal sigaretten dat men dagelijks rookt buiten beschouwing wordt gelaten.

De consumptie van **sojavoeding** of inname van **soja-isoflavonen** in de hoogste categorie heeft, in vergelijking met consumptie in de laagste categorie, een risico verlagende samenhang met longkanker. Onderzoek gebruikt vaak 5 categorieën: de hoogste en laagste 20% en drie tussenliggende categorieën: 20 tot 39.9%, 40 tot 59.9% en 60 tot 79.9%. Uit een totaal van 11 onderzoeken concluderen onderzoekers⁴⁶⁷ dat een hoge, vergeleken met geen of een lage, consumptie van soja een risicoverlaging voor longkanker bewerkstelligt voor nooit-rokers met een sterkte van **38%**, voor vrouwen met **21%** en voor mensen van Aziatische origine met **14%**. Verder vindt men dat een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van ongegiste sojavoeding -- tofoe, sojamelk — voor rokers een risicoverlager voor longkanker is met een sterkte van **17%**. Van een beschermend effect van gegiste sojavoeding, zoals miso en natto, voor longkanker zijn geen aanwijzingen. Nooit-rokers genieten van een hoge, ten opzichte van een lage of geen, inname van ongegiste soja een risico verlagende samenhang met longkanker met een sterkte van **38%**. Soja-isoflavonen kunnen ook als voedingssupplement ingenomen worden.

Wetenschappers hebben gedurende negen jaar ruim eenenzeventig duizend vrouwen gevolgd⁴⁶⁵ in het kader van de Shanghai Women's Health Study. Vrouwen die behoren tot de 20% van de consumenten met de hoogste consumptie van soja, ondervinden, in vergelijking met de 20% vrouwelijke consumenten met de laagste consumptie, een **37%** lager risico voor longkanker. Voor niet-rokers

in het bijzonder is voor de hoogste, in vergelijking met de laagste, gebruikers van soja of van soja-isoflavonen een risicoverlaging voor longkanker gevonden met een sterkte van **41%**. Een aanzienlijk geringere risicoverlaging van het gebruik van soja of soja-isoflavonen, namelijk slechts **2%**, wordt gevonden in een ander mega-onderzoek van 11 studies⁴⁴⁹. Hieraan hebben meer dan tweehonderd duizend mensen zonder en achtenzestig honderd mensen met longkanker deelgenomen. Niet-rokers hebben iets meer baat bij de consumptie van soja dan rokers.

Wetenschappers manen vrouwen voorzichtig te zijn met overmatige consumptie van sojavoeding.

De richting van het verband tussen de inname van soja en soja-isoflavonen en longkanker is eenduidig. De sterkte van de gevonden samenhang verschilt tussen de mega-onderzoeken en verschilt tussen vrouwen en mannen, rokers en nooit-rokers.

Veel mensen slikken dagelijks vitamine C. Met een mega-onderzoek van 21 studies, waaraan bijna negenduizend mensen met longkanker deelgenomen hebben, is een rechtlijnig verband aangetroffen tussen de gemiddelde dagelijkse inname van **vitamine C** met risicoverlaging voor longkanker²⁸³. Een gemiddelde inname van vitamine C van iedere **100 mg per dag** bewerkstelligt steeds een risicoverlaging van **7%**. Dit is aanzienlijk, omdat voedingssupplementen al gauw 500 tot 1000 mg vitamine C bevatten.

3.1.2 Risicoverhogers

Mega-onderzoek van tien studies⁰⁷⁴ laat zien dat voor *mannen* een gemiddelde **dagelijkse** consumptie van **één of meer glazen**

alcohol, in de vorm van bier, ten opzichte van geheelonthouding, risico verhogend samenhangt met longkanker met een sterkte van **25%**. Voor vrouwen treft men deze risicoverhoging niet aan. Voor sterke drank, zoals jenever, whisky en cognac laat dit onderzoek zien dat een gemiddelde dagelijkse consumptie van **één of meer glazen** voor mannen—niet voor vrouwen—risico verhogend samenhangt met longkanker met een sterkte van **33%**. Merk op dat het dagelijks gebruik van gemiddeld *minder dan één glas* alcohol juist een *risicoverlaging* voor longkanker geeft (zie 3.1.1).

Sommige beroepen brengen, door hun overmatige blootstelling aan bepaalde stoffen, een verhoogd risico voor longkanker of voor andere vormen van kanker met zich mee. Dit geldt onder andere voor **beroepschauffeurs**. Bij de interpretatie van deze samenhang is rekening gehouden met het betrekkelijk hoge aandeel dat de groep beroepschauffeurs levert aan de groep van mensen die rookt. Met 13 onderzoeken⁴¹⁵ wordt een risico verhogende samenhang van het uitoefenen van dit beroep, in vergelijking met het uitoefenen van andere beroepen, met longkanker met een sterkte van **18%** gevonden. Is men pas zes jaar in de bedrijfstak van chauffeur werkzaam, dan is er nog geen verhoogd risico voor longkanker. Maar na **tien of meer jaren** in deze bedrijfstak gewerkt te hebben, is dit risico al **19%**. De onderzoekers merken op dat het verhoogde risico voor longkanker bij beroepschauffeurs vermoedelijk samenhangt met een langdurige en veelvuldige blootstelling aan uitstoot van dieselmotoren. Taxichauffeurs die bij stations en andere wachtplaatsen langdurig hun dieselmotor laten draaien en tegelijkertijd buiten de auto met collega's een sigaret staan te roken, lopen extra risico.

Er zijn aanwijzingen dat de inname van **β-caroteen**, aanbevolen voor de verbetering van het zien, voor rokers een risicoverhoger is voor longkanker. Onderzoekers hebben vier studies, waaraan meer dan honderdduizend mensen deelgenomen hebben, van wie er bijna

vijftienhonderd met longkanker³⁹⁴, bestudeerd. Gevonden is dat de gemiddelde dagelijkse inname van β -caroteen met een dosering van 20 tot 30 mg, ten opzichte van het zich onthouden van deze inname, voor rokers risico verhogend samenhangt met longkanker met een sterkte van **24%**. Voor ooit-rokers en nooit-rokers wordt een dergelijke samenhang niet aangetroffen.

Uit een mega-onderzoek¹²³ dat negen onderzoeken bijeenbrengt blijkt dat het gebruik van β -caroteen als voedingssupplement in een dosering van 20 tot 30 mg per dag, ten opzichte van een neppil, voor mensen die met asbest werken of gewerkt hebben, het risico voor longkanker verhoogt met een sterkte van **54%**. Voor rokers wordt dit risico geschat op **20%**. Het gebruik van β -caroteen als voedingssupplement dient, in ieder geval voor rokers, afgeraden te worden.

Dameskapsters en **dameskappers** lopen, ten opzichte van mensen die dit beroep niet uitoefenen, een verhoogde kans op longkanker. Dit concluderen wetenschappers aan de hand van 18 studies³⁸⁹. Met een risico verhogende samenhang van dit beroep met longkanker met een sterkte van ongeveer **30%** is er sprake van een reële bedreiging van de gezondheid. Eenvoudige preventieve maatregelen kunnen getroffen worden, zoals adequate ventilatie en het dragen van handschoenen. Door tijdens het uitoefenen van de werkzaamheden niet te praten, kan voorkomen worden dat schadelijke stoffen en haardeeltjes via de mond in de longen komen. Overigens heeft de in de jaren zeventig van de vorige eeuw geëffectueerde ban op bepaalde kanker bevorderende stoffen die gebruikt worden in deze bedrijfstak geen verschil opgeleverd voor het risicoprofiel van dit beroep, zo stellen onderzoekers vast.

Kritiek op eerdere studies is dat kapsters en kappers bovengemiddeld veel roken, wat een andere verklaring kan zijn voor het hoge voorkomen van longkanker in deze beroepsgroep. Onderzoekers³¹² menen het risico van het beroep van kapper en

kapster voor longkanker onafhankelijk van het al dan niet roken te hebben kunnen bepalen. Bijna twintig duizend patiënten met longkanker zijn vergeleken met ruim drieëntwintig duizend gezonde mensen, deelnemers aan zestien studies, verricht in de periode van 1985 tot 2010. Deze onderzoekers vinden voor vrouwen geen verband tussen het beroep van kapster en longkanker. Voor vrouwen die dit beroep al decennia lang uitoefenen of uitgeoefend hebben is er een risicoverhoging van meer dan **factor 2.5**. Dus op *lange termijn* lopen kapsters een verhoogd risico voor longkanker. Ook herenkappers lopen, indien langer werkzaam dan 26 jaar, een meer dan **verdubbelde** risicoverhoging voor longkanker.

Over een periode van bijna twaalf jaar heeft een consortium van onderzoekers³³² in een groep van driehonderddertien duizend mensen in de leeftijd van 43 tot 73 jaar bij ruim tweeduizend mensen longkanker vastgesteld. De samenhang van longkanker met **fijnstofconcentratie** is bepaald voor deeltjes van twee grootten. Inademing van een toenemende hoeveelheid van **5 µgram per m³** van deeltjes met een doorsnede van minder dan **10 µmeter** (PM 10) hangt risico verhogend samen met het adenocel type van longkanker met een sterkte van steeds **51%**. Inademing van een toenemende zelfde hoeveelheid van dergelijke deeltjes met een doorsnede van minder dan **2.5 µmeter** (PM 2.5) hangt risico verhogend samen met dit type van longkanker met een sterkte van steeds **55%**. Afzien van roken, zo merken de onderzoekers op, vormt helaas geen buffer tegen het risico van fijnstof voor longkanker. De cijfers laten zien dat zelfs mensen die in gebieden wonen waar luchtverontreiniging door fijnstof onder de Europese norm blijft, niet gevrijwaard blijven voor deze oorzaak van longkanker. De toegenomen wereldwijde verstedelijking en het gebruik van kolencentrales in opkomende economieën, zoals China en India, zal gevolgd worden door een toeneming van sterfte aan het adenocel type van longkanker.



Fig. 3.1.2.1 Niet alleen roken is een risicoverhoger voor longkanker.

Er is geen overeenstemming tussen de gevonden resultaten van het risico van fijnstofconcentratie voor de longen. Zo vinden wetenschappers¹⁰⁵ in 19 studies van kwalitatief hoog niveau dat bij blootstelling aan fijnstof van PM 2.5 de kans op longkanker met steeds **9%** toeneemt bij iedere toename van **10 µgram per m³**. Bij fijnstof met een doorsnede van PM10 neemt de kans op longkanker met steeds **5%** toe bij iedere toename van **10 µgram per m³**. Deze onderzoekers maken in de presentatie van hun bevindingen geen

onderscheid tussen typen van longkanker.

Van **koffie** zou je niet gauw een risico verhogende samenhang met longkanker verwachten, te meer daar het drinken van veel koffie risico verlagend is voor onder meer slokdarm- en darmkanker. Dertien studies, waaraan meer dan honderdduizend mensen zonder en iets meer dan drieënvijftig honderd mensen met longkanker deelgenomen hebben, zijn in een mega-onderzoek³⁹¹ samengevat. Het resultaat wijst op een risico verhoging voor hen die behoren tot de 20% hoogste gebruikers, ten opzichte van hen die behoren tot de 20% laagste gebruikers en niet-gebruikers, van koffie met longkanker met een sterkte van **27%**. Met iedere toename van gemiddeld **twee kopjes koffie per dag** neemt het risico voor longkanker met **14%** toe.

Omdat het drinken van (veel) koffie gedeeltelijk samengaat met roken, is de invloed van koffie *per se* op longkanker moeilijk in te schatten, hoewel onderzoekers wel rekening houden met zo'n samenhang.

Lassers beschermen bij het uitoefenen van hun werk hun ogen. Echter, aan inademing van de tijdens laswerkzaamheden vrijkomende rook wordt doorgaans weinig aandacht besteed. De in deze rook aanwezige en vervolgens ingeademde ijzerdeeltjes worden als oorzaak gezien van het verhoogde voorkomen van longkanker onder **lassers**. Ten opzichte van mannen die vergelijkbare beroepen uitoefenen, maar geen lasser, wordt in een mega-onderzoek van zestig studies⁰⁰⁹ gevonden dat lassers een risico verhogende samenhang ondervinden van hun beroep voor longkanker met een sterkte van **26%**. Het gegeven dat lassers vaak roken is in deze bevinding meegenomen. Met alle beroepsmatig actieve mannen in Finland, die geboren zijn tussen 1906 en 1945, vinden onderzoekers³⁶⁴ dat laswerkzaamheden samenhangen met een **verdubbelde** risicoverhoging voor vooral het plaveiselcel type van longkanker.

Met vijftienenhalf duizend mannen met longkanker en ruim

achtduizend mannen zonder deze ziekte vindt een grote groep van voornamelijk Duitse onderzoekers²²² dat mannen die ooit als lasser gewerkt hebben een risicoverhoging voor longkanker met een sterkte van **44%** ondervinden ten opzichte van mannen die dit beroep niet uitgeoefend hebben. Met de duur van het uitoefenen van dit beroep neemt ook het risico voor longkanker toe.

Metselaars lopen eveneens een verhoogd risico voor longkanker. Uit een omvangrijk mega-onderzoek¹⁰⁰, waaraan bijna zestien duizend mannen met en achttien duizend mannen zonder longkanker hun medewerking gegeven hebben, blijkt dat **metselaars** een tussen de **25** en **55%** verhoogd risico voor longkanker hebben, ten opzichte van mannen die andere beroepen uitoefenen. Alarmerend is dat, net zoals bij lassers, met de duur van het uitoefenen van dit beroep ook de kans op longkanker toeneemt. Vooral de plaveiselcellen en de kleine cellen van de longen moeten het hierbij ontgelden. Blootstelling aan kwartsstof in cement is vermoedelijk de oorzaak.

Beroepsmatige blootstelling aan **organische stof**, een complex mengsel van stoffen van plantaardige en dierlijke oorsprong, hangt eveneens risico verhogend samen met longkanker. Met 11 studies,



Fig. 3.1.2.2 Verhoogde blootstelling aan kwartsstof in cement is voor metselaars een risicoverhoging voor longkanker.

waaraan meer dan dertienduizend mensen uit Europa en Canada met en ruim zestienduizend mensen zonder longkanker deelgenomen hebben, schatten wetenschappers³²¹ de risicoverhoging van beroepsmatige blootstelling aan organische stof voor longkanker op een kleine **20%**, voor rokers en voor niet-rokers. In het bijzonder werknemers in de landbouw worden in hoge mate blootgesteld aan dergelijke stoffen. Wellicht, zo merken de onderzoekers op, zijn COPD en astma aanjagers voor het ontwikkelen van longkanker bij een dergelijke blootstelling.

Van het gevaar van blootstelling aan **polycyclische aromatische koolstofverbindingen** (PAK's), stoffen die ontstaan bij onvolledige verbranding van koolstof bevattende materialen, is bijna iedereen op de hoogte. Productiemedewerkers in de asfaltindustrie zouden, als de uitkomsten van het mega-onderzoek met 39 studies⁰¹² betrouwbaar zijn, een risicoverhoging ondervinden voor longkanker met een duizelingwekkende sterkte van **factor 17**. Dit is iets meer dan het **zestienvoudige** risico die schoorsteenvegers lopen, ten opzichte van vergelijkbare mensen die andere beroepen uitoefenen. Een groep van Italiaanse wetenschappers³³⁸ schrijft de verhoogde kans op longkanker bij productiemedewerkers in ijzergieterijen ook aan de blootstelling aan PAK's toe. Met 16 onderzoeken schatten ze dit risico voor longkanker op iets meer dan **30%**, ten opzichte van vergelijkbare productiemedewerkers die niet in deze industrie werkzaam zijn.

Roken staat, wat sterkte betreft, onbetwist op de eerste plaats als het gaat om de oorzaken van longkanker. Alle onderzoek –zo'n 250 studies -- dat wereldwijd tussen 1961 en 2003 naar de samenhang van roken met longkanker verricht is, is in een mega-onderzoek opgenomen¹⁴⁹. Het laat, ten opzichte van niet-roken, een **factor 9** verhoogde samenhang van roken met longkanker zien. Roken is ook een sterke risicoverhoging voor mond- en keelkanker. Duur van roken en aantal sigaretten per dag hangen beide nauw samen met de sterkte

van het risico voor longkanker.

Een mega-onderzoek²⁵¹ met bijna driehonderd studies laat ons zien dat ooit-roken, ten opzichte van nooit-roken, een **factor 5.5** verhoogd risico voor longkanker geeft. Huidig roken geeft, ten opzichte van nooit-roken, een **factor 8.5** verhoogd risico voor longkanker, waarmee stoppen met roken op iedere leeftijd een enorme risicoverlager is voor longkanker. Pijp- en sigaarrokers lopen, in vergelijking met nooit-rokers, een bijna **factor 3** hoger risico. Er is een **factor 17** verhoogd risico voor het plaveiselcel type van longkanker voor huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers. Dit risico is meer dan **factor 4** verhoogd voor het adenocel type van longkanker. Bij pijp- en sigaarrokers is er, in vergelijking met nooit-rokers, geen risico verhogende samenhang voor het adenocel type van longkanker aangetroffen. Rokende mannen en rokende vrouwen verschillen niet in het risico dat ze ondervinden voor deze beide typen van longkanker.

Hoewel de samenhang met roken gestand zal blijven, is deze in werkelijkheid iets minder sterk dan deze cijfers suggereren: deelnemers aan dergelijk onderzoeken onderschatten, desgevraagd, namelijk bijna altijd het aantal sigaretten dat ze dagelijks roken.

Roken door de partner geeft vanzelfsprekend een intense en langdurige blootstelling aan de schadelijke effecten van tabaksrook. Met 55 onderzoeken is aangetoond³⁹⁸ dat nooit-rokende vrouwen door hun rokende man (of partner), ten opzichte van nooit-rokende vrouwen die een nooit-rokende man (of partner) hebben, een risicoverhoging voor longkanker ondervinden met een sterkte van **27%**. Waarschijnlijk is het risico even groot voor de nooit-rokende man met een rokende vrouw (of partner).

De kans op longkanker voor een nooit-roker is, zoals we weten, niet afwezig, maar wel uiterst gering. Risicoverhoging door meeroken met bovengenoemde sterkte geeft

daardoor nog steeds een zeer gering risico.

Het beroep van **schilder** hangt risico verhogend samen met longkanker. Het risico zit niet alleen in het inademen van stoffen die verf afgeeft aan de lucht, maar ook in het inademen van minuscule hout- en verfdeeltjes die vrijkomen tijdens schuurwerkzaamheden. Met meer dan elfduizend gevallen van longkanker bij huisschilders, toegewezen aan 47 studies, laat mega-onderzoek¹⁷¹ ons een **verdubbeling** van het risico voor longkanker voor nooit-rokende schilders zien, ten opzichte van nooit-rokers werkzaam in andere beroepen. Voor alle huisschilders, rokers en niet-rokers, vindt men, ten opzichte van vergelijkbare mensen die andere beroepen uitoefenen, een risicoverhoging voor longkanker met een sterkte van **35%**. Vrouwelijke huisschilders lopen, ten opzichte van mannelijke huisschilders, een **verdubbeld** risico. Voor alle schilders neemt in de loop der jaren het risico voor longkanker toe. Het betreft in het bijzonder het kleine cel type van deze ziekte. Waarschijnlijk lopen ook kunstschilders een verhoogd risico voor longkanker.

Het verband tussen een hoge consumptie van **vlees** en longkanker kan op zijn minst verrassend genoemd worden. Zo toont een mega-onderzoek van 34 studies⁴⁶⁹ aan dat een hoge, ten opzichte van een lage en geen, consumptie van rood vlees risicoverhogend is voor longkanker met een sterkte van **34%**. Een miljoen achthonderd duizend mensen hebben aan deze onderzoeken deelgenomen en meer dan dertig duizend mensen met longkanker. Een risico verhogende samenhang ontbreekt voor vleeswaren en vis. Deze cijfers zijn ontdaan van verstrengeling met het al dan niet roken van de onderzochte consument en is daarmee een onafhankelijke bijdrage aan het risico voor longkanker.

Dat deze samenhang niet op toeval berust, kan geconcludeerd worden uit de resultaten van recent mega-onderzoek⁴⁶³. Met 33 studies vinden onderzoekers dat een hoge consumptie van rood vlees een

risicoverhoging geeft voor longkanker met een sterkte van ruim **40%**. Voor vleeswaren wordt – met 23 studies -- een risicoverhoging voor longkanker met een sterkte van **23%** gevonden en verschilt hiermee van de bevindingen van eerder onderzoek⁴⁶⁹. De geloofwaardigheid van deze bevinding wint aan kracht doordat er een rechtlijnige samenhang is tussen dagelijks gebruik en toenemend risico: met gemiddeld iedere **120 gram** rood vlees **per dag** neemt het risico voor longkanker met steeds **35%** toe. Voor vleeswaren is deze toename **20%** voor iedere gemiddelde toename van **50 gram per dag**. Met een risico verhogende samenhang van **67%** scoren worst en gerookt spek het hoogst. Bij de bereiding van vlees op een barbecue komen PAK's vrij, die waarschijnlijk onafhankelijk van de consumptie van vlees hun schadelijke invloed uitoefenen. Het gezondheidsrisico van PAK's is al eerder vermeld.

Het bovenstaande kan gevolgen hebben voor iedereen die dagelijks vlees op het menu heeft staan. Daarom is verder onderzoek nodig naar het effect van de verschillende bereidingswijzen, concentraties van het pigment heemijzer in vlees en graden van gaarheid van vlees op het risico voor longkanker en andere vormen van kanker. Deze en andere invloeden maken duidelijk waarom mensen die nooit gerookt hebben tóch longkanker kunnen krijgen. Fig. 3.1.a (zie volgende pagina) toont ons de risico's voor longkanker.

3.1.3 Onvermijdbare risico's

Er is een samenhang tussen **astma** en longkanker. Wetenschappers hebben vijf onderzoeken getraceerd, waaraan alleen nooit-rokers deelgenomen hebben³⁵⁰. Ze vinden bij hen die aan astma lijden, in vergelijking met degenen die voor deze aandoening gespaard gebleven zijn, een bijna **verdubbeling** van het risico voor longkanker. Echter, aangezien de kans op longkanker voor nooit-rokers uiterst gering is, is ook de kans voor mensen die aan astma lijden, in absolute zin, eveneens uiterst gering.



Fig. 3.1.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor longkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

In het International Lung Cancer Consortium, waaraan nog eens zesendertig andere studies zijn toegevoegd—dat daarmee op een respectabel aantal van bijna zeshonderd duizend deelnemers komt – vinden andere onderzoekers³³⁷ een risicoverhoging van astma voor het plaveiselcel type van longkanker met een sterkte van **70%**. Het

risico is met een **verdubbeling** het sterkst binnen twee jaar na de diagnose van astma, ten opzichte van mensen die deze longziekte niet hebben.

Mensen die al tien jaar of langer met astma gediagnosticeerd zijn, lopen niet meer of minder risico voor longkanker als mensen zonder astma. Dit kan betekenen dat in een klein aantal gevallen astma een voorstadium van longkanker is.

Vrouwen die aan **diabetes type 2** lijden, lopen, onafhankelijk van roken, een verhoogd risico voor longkanker met een sterkte van **14%**. Dit ondoorzichtige verband vinden onderzoekers met 34 studies²⁴⁹. Voor mannen met diabetes type 2 treft men een dergelijk verband niet aan. Diabetes is, zoals in voorgaand hoofdstuk vermeld, ook een risico voor slokdarm, maag- en darmkanker.

Familiegeschiedenis lijkt een voorspeller voor longkanker te zijn. Met 28 studies, waaraan bijna zestienduizend patiënten met longkanker deelgenomen hebben, tonen onderzoekers²⁹² aan dat één gezinslid met longkanker een bijna **verdubbeld** risico geeft voor longkanker bij andere gezinsleden, ten opzichte van hen die in een gezin zonder een lid met longkanker leven. De 11 onderzoeken die zich uitsluitend bezig gehouden hebben met het effect van één gezinslid met longkanker op een niet-rokend familielid laten een risicoverhoging zien van meer dan **50%**. Wanneer het meer dan één gezinslid met longkanker betreft, dan neemt de risicoverhoging voor rokers en niet-rokers gezamenlijk toe tot een sterkte van **factor 2.5**.

Een ander mega-onderzoek dat 41 studies, voornamelijk uitgevoerd in Midden- en Oost-Europese landen, telt²⁶⁷, laat een **factor 3.5** risico verhogende samenhang tussen twee of meer gezinsleden met longkanker en het optreden van longkanker bij andere gezinsleden zien. Vooral personen jonger dan 50 jaar lopen, ongeacht het aantal getroffen familieleden, een sterk verhoogd risico

voor longkanker, maar dit kan een selectie-effect zijn.

Ook andere **longziekten** dan astma verhogen het risico voor longkanker. Onderzoekers zijn nagegaan in hoeverre chronische bronchitis, longemfyseem of COPD en longontsteking samenhangen met dit risico⁰⁵⁶. Het mega-onderzoek omvat 17 studies met ruim vierentwintig duizend mensen met, en ruim eenentachtig duizend mensen zonder, een longziekte. Rokers die aan longemfyseem lijden, hebben een meer dan **verdubbeld** risico voor longkanker, rokers met bronchitis een verhoogd risico van **63%** en rokers die longontsteking hebben gehad, ondervinden een **55%** verhoogd risico voor longkanker, ten opzichte van rokers die deze longziekten niet hebben (gehad). Voor mensen die nooit gerookt hebben, is het risico van het lijden aan longemfyseem voor longkanker meer dan **verdubbeld**, ten opzichte van het bespaard blijven voor emfyseem. Voor nooit-rokers is het risico van longontsteking voor longkanker verhoogd met een sterkte van **35%**, ten opzichte van bespaard blijven voor longontsteking.

Aangezien het hier samenhangen betreft, dient de suggestie als zou de longziekte de *oorzaak* zijn van longkanker met kracht van de hand gewezen te worden: longziekte kan een voortijdige uiting zijn van longkanker.

Het kan geruststellend zijn deze cijfers in het juiste perspectief te zien. Als een nooit-roker het risico heeft van 2% om longkanker te krijgen, dan neemt dit risico tot ongeveer 2.75% toe, als deze zelfde persoon één keer of vaker longontsteking heeft gehad.

3.2 Hepatocellulaire kanker

In veel gevallen is leverkanker het resultaat van kanker dat zijn

oorsprong vindt in een ander orgaan van het lichaam. Wanneer kanker in de lever ontstaat, spreekt men van primaire leverkanker of van hepatocellulair carcinoom (HCC). HCC staat op de derde of vierde plaats wat de oorzaak van overlijden aan kanker betreft. Noord- en Midden-Europa kennen een stijgende trend van het aantal patiënten met deze vorm van kanker.

Er zijn vijf vermijdbare risicoverlagers voor HCC: het eten van veel **groenten**, **kip** en **vis**, het drinken van veel **koffie** en het gebruik van **statines**.

Overmatig alcoholgebruik, overgewicht, roken en blootstelling aan **trichloorethyleen** zijn de weinige risicoverhogers met een behoorlijke sterkte voor HCC. Vergeleken met de risico's voor andere vormen van kanker zijn de sterkten van de risico's voor het ontwikkelen van HCC aanzienlijk.

3.2.1 Risicoverlagers

Er zijn niet veel risicoverlagers voor HCC. Echter, het eten van veel **groenten** is er één. Onderzoek toont bij bijna 1.3 miljoen deelnemers, van wie er iets minder dan vierduizend met de diagnose HCC en toegewezen aan 19 studies⁴⁷¹, aan dat met gemiddeld iedere **100 gram** groente **per dag** de gebruiker kan rekenen op een risicoverlaging voor HCC van steeds **8%**. Het al dan niet onderhevig zijn aan andere risicoverhogers, zoals hepatitis, roken en overmatig alcoholgebruik brengen geen verandering in het beschermende effect van groenten voor HCC.

Terwijl een hoge consumptie van rood vlees en van vleeswaren niet risico verhogend is voor HCC -- zoals dat wel het geval is voor veel andere vormen van kanker -- is een hoge consumptie van **kip**

een lichte risicoverlager voor HCC. Zeventien studies verschaffen de gegevens voor deze bevinding²⁸⁴. Het eten van veel kippenvlees geeft een risicoverlaging voor HCC van ruim **30%**. Onderzoekers tasten in het duister aangaande de verklaring van deze samenhang.

Het drinken van veel **koffie** hangt risico verlagend samen met slokdarm- en darmkanker, maar is risico verhogend voor longkanker. Voor HCC vinden Zweedse onderzoekers in alle negen studies die deel uitmaken van hun mega-onderzoek²⁴³, een risicoverlaging van de consumptie van veel, ten opzichte van weinig of geen koffie. Ruim tweeëntwintig honderd mensen met en bijna tweehonderd duizend mensen zonder HCC hebben hun medewerking aan dit onderzoek verleend. Een toename van gemiddeld iedere **twee koppen koffie per dag** hangt samen met een risicoverlaging voor HCC van steeds **43%**.



Fig. 3.2.1.1 Koffie is ook een risicoverlager voor leverkanker.

Mensen zonder een geschiedenis van leverziekten profiteren sterker van het beschermende effect van koffie dan mensen met een dergelijke geschiedenis.

Enige consumptie van koffie hangt, blijkens ander mega-onderzoek dat tien studies omvat en waarbij ruim tweeëntwintig honderd patiënten met HCC betrokken zijn geweest⁰⁵³, risico verlagend samen met HCC met een sterkte van **40%**. De consumptie van gemiddeld **iedere kop** koffie **per dag** gaat gepaard met een risicoverlaging voor HCC van steeds **23%**. Weer andere wetenschappers⁴⁷⁸ hebben, met niet minder dan 59 onderzoeken, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, eveneens de samenhang van het drinken van koffie met verschillende vormen van kanker vastgesteld. Ze tonen aan dat het drinken, versus het zich onthouden, van gemiddeld ieder kopje koffie per dag een risicoverlaging voor HCC geeft met een sterkte van steeds **17%**.

Een groep Italiaanse onderzoekers⁰⁵⁴ vindt in 16 studies, waaraan ruim drieduizend mensen met HCC meegewerkt hebben, eveneens een risico verlagende samenhang van koffie met HCC en wel met een sterkte van **36%**. Hoe meer kopjes koffie per dag, des te groter de risicoafname voor HCC: iedere toename van gemiddeld **één kop** koffie **per dag** bewerkstelligt een afname van het risico voor HCC met steeds **20%**.

Een addertje onder het gras bij de interpretatie van de samenhang tussen koffie en HCC is dat mensen met leverziekten -- als mogelijke voorloper van HCC -- hun consumptie van koffie opzettelijk laag zouden houden om een bepaald lichamelijk ongemak te vermijden.

Omdat roken en koffie drinken dikwijls samen gaan—en roken risico verhogend is voor HCC—kan het beschermende effect van koffie *per se* voor HCC in werkelijkheid sterker zijn dan de cijfers suggereren. Met de samenhang tussen

roken en koffie drinken houdt men in onderzoek weliswaar rekening, maar is vaak niet afdoende onder controle te houden.

Het gebruik van **statines** hangt risico verlagend samen met slokdarm- maag- en darmkanker. Een mega-onderzoek met 42 studies²³⁵ toont eveneens een risicoverlaging aan van het gebruik van statines voor HCC, met een sterkte van **38%**. Uit ruim 1.4 miljoen gebruikers van statines voor cholesterolverlaging zijn de mensen geselecteerd die aan HCC lijden, namelijk bijna drieënveertig honderd. Dit zijn deelnemers aan tien onderzoeken, ondergebracht in een ander mega-onderzoek³⁷³. Geconstateerd wordt dat gebruikers van statines, wanneer ze vergeleken worden met niet-gebruikers, een risicoverlaging voor HCC genieten met een sterkte van **37%**. Mensen van Aziatische afkomst ondervinden een iets sterker beschermend effect van statines tegen HCC dan westerse mensen. Een hoge dosering en een langdurig gebruik van statines bieden sterkere bescherming dan een lage dosering en een kortdurend gebruik.

Andere wetenschappers bevestigen in hun mega-onderzoek de bevinding dat statines risico verlagend zijn voor HCC³²⁶. Met vijf onderzoeken, waaraan in totaal ruim vijfentwintig honderd mensen met HCC deelgenomen hebben, vinden ze dat het gebruik, ten opzichte van het afzien van dit gebruik, van statines risico verlagend is voor HCC met een sterkte van **42%**. Degenen die statines al het langst gebruiken, vergeleken met niet-gebruikers, verlagen hun risico voor HCC met een sterkte van **34%**. Een risicoverlaging van het dagelijks gebruik, ten opzichte van het verstoken zijn, van statines met een sterkte van eveneens **42%** vindt ook een andere onderzoeksgroep³⁶⁰. Ruim vijfendertig duizend patiënten met HCC zijn hierbij vergeleken met 5.5 miljoen deelnemers zonder HCC. Alle typen van statines blijken in dit opzicht even effectief.

De sterkte van de uitkomsten van deze vier mega-onderzoeken

neemt de twijfel weg als zou de beschermende samenhang tussen het gebruik van statines en HCC op toeval berusten.

Een punt van kritiek is ook hier op zijn plaats. Mensen die statines gebruiken zullen veelal trachten hun risico voor hart- en vaatziekten ook op andere manieren te verlagen als met statines alleen, manieren die ook de kans op HCC verlagen. Hierdoor is de zuivere bijdrage van statines aan de preventie van deze vorm van kanker moeilijk in te schatten.

Met tien studies, waaraan iets meer dan zesendertig duizend patiënten met HCC zijn toegewezen, vinden onderzoekers¹⁸⁶ dat **iedere maaltijd met vis per week** een risicoverlaging voor HCC teweegbrengt met een sterkte van steeds **6%**. Zeventien studies, bijeengebracht in een ander mega-onderzoek, verschaffen de gegevens voor de bevinding²⁸⁴ dat het eten van veel vis een risicoverlager is voor HCC met een sterkte van iets meer dan **20%**.

Een derde mega-onderzoek^{155a} bevestigt de conclusie van de beide voorgaande onderzoeken: een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van vis zorgt voor een risicoverlaging van **35%** voor HCC.

3.2.2. Risicoverhogers

Bijna iedereen weet dat overmatig gebruik van **alcohol** samenhangt met leverziekten en HCC. Gevonden is dat **ieder jaar** langer **afzien** van alcohol na een periode van overmatig alcoholgebruik het risico voor HCC met steeds **6** tot **7%** doet afnemen¹⁷⁸. Deze risicovermindering is niet rechtlijnig en het duurt gemiddeld drieëntwintig jaar, voordat het risico voor HCC van een overmatige alcoholgebruiker vergelijkbaar is met dat van een geheelonthouder. Alle zes hiervoor geraadpleegde onderzoeken laten zien dat stoppen met alcoholgebruik, ten opzichte van voortzetten van alcoholgebruik, in eerste instantie zelfs een **toeneming** van het risico voor HCC geeft. Pas na vier jaar onthouding

komt het risico voor HCC in de buurt van wat een geheelonthouder ook ondervindt: dit gebeurt overigens iets eerder voor vrouwen dan voor mannen.

Gegeven het schaarse onderzoek naar het verband tussen afzien van alcohol en risicoverandering houden de onderzoekers een slag om de arm voor betreft de veralgemenisering van deze bevinding.

Het tegengaan van **overgewicht** is een risicoverlager voor HCC. Wetenschappers hebben 17 onderzoeken getraceerd, waaraan ruim vijfduizend mensen met overgewicht en ruim zesduizend mensen met obesitas hebben deelgenomen²⁴². In vergelijking met mensen met een normaal gewicht, ondervinden mensen met overgewicht een risico verhogende samenhang met HCC met een sterkte van **17%**. *Mannen* met obesitas—een BMI hoger dan 30—ondervinden een risicoverhoging voor HCC met de sterkte van **factor 2**; voor vrouwen is dit risico iets geringer. Andere onderzoekers bevestigen met acht studies, waaraan bijna 1.8 miljoen mensen deelgenomen hebben, deze bevinding³⁴². Ze vinden voor een BMI van 30 een risico verhogend verband met HCC met een sterkte van **35%** en meer dan een **verdubbeling** van het risico voor HCC voor een BMI van 35.

Met een derde mega-onderzoek, waarin richting en sterkte van het gevonden risico overeenkomt met de vorige onderzoeken, is geen twijfel mogelijk dat overgewicht een risicoverhoger is voor HCC. Dit mega-onderzoek gebruikt de gegevens van 21 studies, waaraan zeventienenhalf duizend mensen deelgenomen hebben en bij wie HCC is vastgesteld⁴³⁷. Gevonden is dat iedere **5-punts toename** van het BMI een risicoverhoging geeft voor HCC met een sterkte van steeds **39%**. Beide onderzoeken vinden een niet-rechtlijnig verband tussen BMI en HCC, met dien verstande dat het risico scherp toeneemt voor mensen met een BMI gelijk aan of hoger dan 32. Laatste onderzoekers merken nog op dat het risico van overgewicht voor HCC versterkt wordt voor mensen die lijden aan hepatitis C en aan levercirrose.

Verreweg het grootste onderzoek⁰⁴⁰ in zijn soort—5.24 miljoen

deelnemers, van wie bijna honderdzeventig duizend met kanker— heeft de samenhang tussen BMI en 13 vormen van kanker als onderwerp. Met een toename van het risico van steeds **19%** voor iedere toeneming van het BMI met **5 eenheden**, vormt overgewicht een bedreiging voor de ontwikkeling van HCC.

Het is bijna een cliché, maar **roken** hangt eveneens risico verhogend samen met HCC. Wetenschappers vinden in hun mega-onderzoek dat de samenhang tussen roken en bijna alle vormen van kanker berekent¹⁴⁹ een risicoverhoging voor HCC voor huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers met een sterkte van iets meer dan **50%**. Verontrustend is dat ooit-rokers in dit opzicht nauwelijks een lager risico lopen dan huidige rokers. Gegevens uit 12 studies zorgen voor deze jammerlijke vaststelling.

Vergeleken met nooit-rokers lopen huidige rokers een **50%** verhoogd risico voor HCC. Zesennegentig studies, in een ander mega-onderzoek²⁵² ondergebracht, tekenen voor deze bevinding. Stoppen met roken geeft in dit mega-onderzoek wél een risicoverlaging voor HCC, omdat ooit-rokers geen risicoverschil ondervinden met nooit-rokers. Deze bevinding is daarmee strijdig met wat in het bovenstaande onderzoek¹⁴⁹ gevonden wordt.

De IARC heeft al enige jaren geleden verklaard dat de samenhang tussen het roken van sigaretten en HCC voldoende is aangetoond om de alarmbellen te doen rinkelen.



Fig. 3.2.2.1 Hoewel niet de sterkste risicoverhogers, zijn overgewicht en obesitas een gevaar voor het ontwikkelen van HCC.

Van beroepsmatige blootstelling aan **trichloorethyleen** (TCE)

vermoedt men al jaren dat het de gezondheid aantast. Onderzoekers³⁵³ vinden een verband tussen blootstelling aan TCE en HCC, waarbij werkers met deze stof gemiddeld **29%** meer kans lopen deze vorm van kanker te krijgen dan vergelijkbare mensen die beroepsmatig nooit aan TCE zijn blootgesteld. Het verband is echter niet overtuigend, gegeven de bevinding dat de hoogste beroepsmatige blootstelling aan TCE niet gepaard gaat met een verhoogd risico; maar dit kan ook een kwestie van selectie zijn.

Figuur 3.2.a geeft een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers voor HCC.

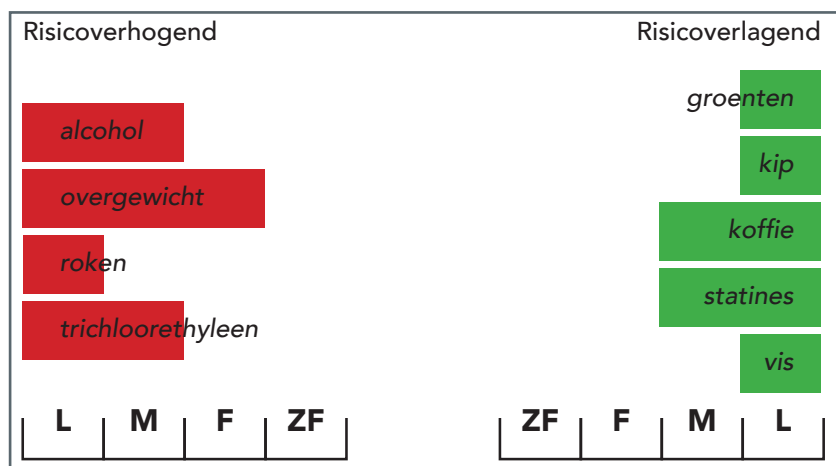


Fig. 3.2.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor HCC. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

3.2.3 Onvermijdbare risico's

Met 26 studies, verenigd in een mega-onderzoek¹²⁵, is getracht het risico van **diabetes type 2** voor HCC te schatten. Ongeacht het type onderzoek waarmee de gegevens verzameld zijn, is een **factor 2.5** risico verhoogde samenhang gevonden tussen diabetes type 2 en HCC. Met 28 studies vinden andere onderzoekers⁴⁶⁸ een

risicoverhoging van bijna **90%** van deze ziekte voor het optreden van en sterfte aan HCC, vergeleken met hun niet-diabetische tegenhangers.

Weer ander mega-onderzoek⁴³² onderschrijft bovenstaande bevinding grotendeels. Deze onderzoekers hebben de hand weten te leggen op 49 studies en vinden een ruim **verdubbelde** risicoverhoging voor het lijden aan, in vergelijking met het verschoond blijven van, diabetes type 2 met het optreden van HCC en de sterfte eraan. In het kader van een langlopend onderzoek vindt een Scandinavisch-Nederlandse onderzoeksgroep³⁸¹ eveneens een **meer dan verdubbelde** samenhang tussen diabetes en HCC.

Er bestaat geen twijfel dat er een risico verhogende samenhang tussen diabetes type 2 en HCC is. De explosieve wereldwijde groei van het aantal diabetes type 2 patiënten onderschrijft het belang van kankerpreventie bij mensen die met deze aandoening gediagnosticeerd zijn.

HCC herhaalt zich vaak binnen **families**, vooral in Zuidoost-Aziatische landen: vermoedelijk vanwege de daar veel voorkomende hepatitis B virus infectie. Wetenschappers⁴¹⁷ hebben, voornamelijk onder mensen van niet-Aziatische origine, het familiair voorkomen van HCC onderzocht. Met negen studies als onderzoeksmateriaal, waaraan ongeveer zesendertig honderd mensen met HCC hun medewerking verleend hebben, hangt familiaal voorkomen van HCC, ten opzichte van mensen zonder zo'n familiale situatie, **meer dan verdubbeld** samen met HCC. Vergeleken met mensen zonder chronische hepatitis B of hepatitis C virus infectie en zonder familiäre situatie van HCC, verhogen deze twee invloeden het risico voor HCC met een ongekende sterkte van **factor 72**.

Besmetting met het **helicobacter pylori** bacterie hangt risico verhogend samen met maagkanker. Daarmee is interesse is gewekt

ook het verband tussen besmetting met deze bacterie van de lever en HCC te bestuderen. Met tien studies is in een mega-onderzoek⁴⁶² een **factor 14** risico verhogende samenhang aangetoond tussen deze besmetting en HCC, wat daarmee een ernstig risico aangeeft.

Veel gevallen van HCC hangen, via levercirrose, samen met chronische **hepatitis B** virus of **hepatitis C** virus infectie. Sluimerende hepatitis B infectie is in sterke mate geassocieerd met HCC. Een **factor 6** risico verhogende samenhang van dergelijke sluimerende hepatitis B infectie met HCC vinden onderzoekers³⁶¹ ten opzichte van niet-geïnfekteerde tegenhangers met HCC. Zestien onderzoeken hebben hiervoor de gegevens verschaft.

Mannen -- niet vrouwen -- die lijden aan het **metabool syndroom** ondervinden, ten opzichte van mannen die voor deze ziekte gevrijwaard blijven, een risico verhogende samenhang met HCC met een sterkte van **43%**. Bijna negendertig duizend mensen, die deel uitmaken van 43 studies¹²⁶ en die met een bepaalde vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, hebben de gegevens verstrekt voor deze bevinding. Met vier onderzoeken, waaraan meer dan achthonderd duizend mensen in de leeftijd van 30 tot 84 jaar hebben deelgenomen, vinden andere onderzoekers²¹¹ een risicoverhoging van het lijden aan het metabool syndroom voor HCC met een sterkte van **80%**.

Als iemand de kans heeft van 10% op enig moment de diagnose HCC te krijgen, dan neemt dit risico toe tot 18% bij het gelijktijdig lijden aan het metabool syndroom.

Metformin, medicijnen uit de groep van sulfonylureas, TZD's, insuline en insuline glargine, zijn medicijnen voor de behandeling van diabetes. Het gebruik van **metformin** laat voor darmkanker een risico verlagende samenhang zien. Dit is mogelijk ook het geval voor HCC. Dat zou een welkome vorm van preventie zijn, aangezien het lijden aan

diabetes type 2 een risicoverhoger voor HCC is met een sterkte van bijna een **verdubbeling**. Met iets meer dan honderdduizend patiënten met diabetes type 2, toegewezen aan vijf studies, is gevonden⁴⁹⁵ dat het gebruik van metformin, versus het gebruik van andere typen van antidiabetica, risico verlagend samenhangt met HCC met een sterkte van **60 tot 70%**.

Ruim tweeëntwintig duizend mensen met HCC, afkomstig uit een groep van driehonderdvierendertig duizend patiënten met diabetes type 2 en toegewezen aan tien onderzoeken, verschaffen de gegevens voor een ander mega-onderzoek naar deze samenhang³⁷². Gevonden is dat mensen die metformin gebruiken, ten opzichte van mensen die andere typen van antidiabetica gebruiken, een risicoverlaging voor HCC met een sterkte van **50%** genieten. Weer andere onderzoekers⁴⁸⁴ vinden met zeven studies dat het gebruik, in vergelijking met afzien van het gebruik, van metformin door diabetici risico verlagend is voor HCC met een sterkte van **76%**.

Met een vierde mega-onderzoek¹⁴³ in korte tijd wordt het preventieve effect van metformin voor HCC bevestigd. Terwijl voor alle andere vormen van kanker metformin een twijfelachtige mate van preventie geeft, zo toont dit mega-onderzoek aan, ondervindt de lever een ondubbelzinnige bescherming voor kanker. Mensen met



Fig. 3.2.3.1 Metformin is een medicijn voor diabetes dat ook een risicoverlager is voor HCC en vermoedelijk ook voor maag- en darmkanker.

diabetes type 2 die metformin voorgeschreven krijgen, ondervinden, ten opzichte van mensen die voor deze ziekte geen medicijn gebruiken, een risicoverlaging voor HCC met een sterkte van **64%**. Als het gebruik van metformin vergeleken wordt met het gebruik van sulphonylureas, levert eerstgenoemde medicatie een risicoverlaging van **34%** op. Negen studies met ver over de driehonderd duizend patiënten met diabetes maken deel uit van de mega-analyse.

Er bestaat weinig twijfel dat metformin mensen die lijden aan diabetes bescherming geeft tegen HCC.

Vier studies, ondergebracht in een mega-onderzoek⁰⁴⁸, stellen een risico verlagende samenhang vast tussen het gebruik van **pioglitazon**, ten opzichte van het gebruik van andere typen van antidiabetica, met HCC met een sterkte van **35%**.

Het gebruik van medicijnen uit de groep van **sulfonylureas** en van **insuline** hangt, ten opzichte van het gebruik van andere typen van antidiabetica, risico *verhogend* samen met HCC met sterkten van respectievelijk **62%** en **meer dan een verdubbeling**³⁷². Voor een samenhang tussen HCC en het gebruik van TZD's zijn geen aanwijzingen.

3.3 Alvleesklierkanker

Ofschoon wereldwijd alvleesklierkanker slechts 3% van alle gevallen van kanker voor zijn rekening neemt, zet het slechte vooruitzicht deze ziekte op de 8^e plaats van het aantal door kanker veroorzaakte gevallen van overlijden. Het is één van de, zo niet dé meest agressieve vorm van kanker. In 2008 is in de V.S. bij bijna achtendertig duizend mensen alvleesklierkanker vastgesteld en waren er iets meer dan vierendertig duizend patiënten die hieraan stierven.

Alvleesklierkanker komt vaker voor bij oude mensen dan bij jonge. De vijfjaars overlevingskans voor alvleesklierkanker is niet meer dan 5%. Omdat de kans op genezing van alvleesklierkanker erg laag is, is er veel aan gelegen de risicoverlagers en de risicoverhogers voor

deze vorm van kanker bloot te leggen.

Onderzoek maakt pijnlijk duidelijk dat het aantal vermijdbare risicoverlagers voor alvleesklierkanker gering is. **Groenten** en uit groenten verkregen **foliumzuur**, een hoge consumptie van **koffie** en van **fruit** en het gebruik van veel **vitamine E** heeft een beschermende werking tegen alvleesklierkanker. Het slikken van **aspirine** lijkt geen bescherming te geven.

Voor alvleesklierkanker zijn de vermijdbare risicoverhogers **alcohol**, **overgewicht**, **roken**, het eten van veel **vleeswaren** en het uitoefenen van het beroep van **dameskapster** of – **kapper**. Alarmerend is dat een hoge bloedconcentratie **vitamine D** een risico voor deze vorm van kanker lijkt te zijn. Met veel van deze risicoverhogers kan zonder moeite rekening gehouden worden voor wat betreft leefstijl en voedingspatroon.

De lezer zal beseffen dat de kans op het ontwikkelen van alvleesklierkanker, ten opzichte van andere vormen van kanker, uiterst gering is, wat het gewicht van deze risicofactoren in een bepaald perspectief plaatst.

3.3.1 Risicoverlagers

De eerdergenoemde groep van Italiaanse onderzoekers⁰⁴⁷ vindt aan de hand van al het tot het jaar 2011 verrichte onderzoek, dat het regelmatig slikken van een **aspirine** niet risico verlagend samenhangt met alvleesklierkanker. Andere onderzoekers¹⁰⁷, daarentegen, claimen in hun mega-onderzoek dat meer dan honderdtwintig duizend deelnemers en ruim zeventuizend patiënten met alvleesklierkanker toegewezen aan tien studies omvat, dat inname van hoge doses aspirine risico verlagend samenhangt met deze ziekte. De wetenschappelijke onderbouwing van deze bevinding kan deze claim

echter niet staande houden. Deze twee onderzoeken, alsmede eerder mega-onderzoek²⁴⁰ wijzen het bestaan van een risicoverlaging van het gebruik van aspirine voor alvleesklierkanker van de hand.

Folaat is in water oplosbare vitamine B11, die in groenkleurige bladgroenten, citrusvruchten, tomaten en kruisbloemige groenten aangetroffen wordt. **Folaat** beschouwt men als gezondheid bevorderend en als beschermend tegen slokdarmkanker. Onderzoek naar de samenhang van de inname van het voedingssupplement **foliumzuur** met alvleesklierkanker levert echter geen duidelijk beeld op. Wetenschappers hebben, met 14 onderzoeken, ruim driehonderd duizend mannen en bijna vijfhonderdvijftig duizend vrouwen gedurende een periode van zeven tot twintig jaar kunnen volgen⁰²⁸. Bij tweeëntwintig honderd van hen is in die periode alvleesklierkanker geconstateerd. De hoogste gebruikers van foliumzuur, versus de laagste gebruikers, verschillen, zo is in deze mega-analyse gevonden, **niet** in het risico voor alvleesklierkanker.



Fig. 3.3.1.1 Foliumzuur is weliswaar wellicht een risicoverlager voor alvleesklierkanker en voor melanoom, maar is een risicoverhoger voor prostaatkanker.

Andere onderzoekers²⁶⁴ vinden daarentegen dat het gebruik, ten opzichte van geen of laag gebruik van folaat uit voeding en foliumzuur als voedingssupplement, risico verlagend samenhangt met alvleesklierkanker met een sterkte van **34%**. Iedere extra inname van folaat via de voeding van gemiddeld **100 µgram per dag** hangt samen met een risicoverlaging voor alvleesklierkanker met een sterkte van steeds **7%**. Hiervoor is beroep gedaan op tien studies met in totaal bijna honderdduizend deelnemers.

Een derde groep wetenschappers vindt, met acht studies als materiaal voor hun mega-onderzoek⁴⁰², een risico verlagende samenhang van uit voeding verkregen folaat met alvleesklierkanker van de hoogste, ten opzichte van de laagste, gebruikers met een sterkte van eveneens **34%**.

Een Poolse onderzoeksgroep toont met 11 studies, die in een mega-onderzoek zijn verwerkt³¹⁷, aan dat een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van **groenten** en **fruit** risico verlagend samenhangt met alvleesklierkanker met sterkten van respectievelijk **38** en **29%**. Ondanks deze verbanden, houden de onderzoekers een slag om de arm, omdat niet alle typen van onderzoek, die ze geraadpleegd hebben, een vergelijkbare uitkomst geven.

Een hoge consumptie van groente en fruit gaat vaak gepaard met het naleven van een gezonde leefwijze en een gezond voedingspatroon: invloeden waarvoor wetenschappelijke onderzoek wellicht geen afdoende maatregelen heeft getroffen om ze als andere verklaring voor de aangetroffen samenhang uit te sluiten.

Koffie heeft een slechte reputatie voor wat alvleesklierkanker betreft, een reputatie die teruggaat tot 1981. Toen werd de gezondheidszorg opgeschrikt door een publicatie als zou er een risico verhogend verband bestaan tussen het drinken van (veel) koffie en alvleesklierkanker. Al gauw werd deze samenhang in de beleving van velen verheven tot een oorzakelijk verband. Wetenschappers

hebben, met maar liefst 59 onderzoeken, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben⁴⁷⁸, de samenhang tussen het drinken van koffie met verschillende vormen van kanker vastgesteld. Dit levert de bevinding op dat het drinken, versus het zich onthouden van koffie, risico verlagend samenhangt met alvleesklierkanker met een sterkte van **18%**.

Ook andere onderzoekers¹²⁰ vinden, bij bijna zevenhonderd duizend deelnemers, onder wie zo'n vijftien honderd mensen met alvleesklierkanker en toegewezen aan 14 studies, een risicoverlaging van het drinken van koffie voor alvleesklierkanker. Deze enorme groep van deelnemers is bijna 15 jaar gevolgd. Vergeleken met mannen die nooit of zelden koffie drinken, genieten mannen die regelmatig koffie drinken een risicoverlaging voor alvleesklierkanker met een sterkte van **28%**. Mannen die veel koffie drinken—meer dan gemiddeld **vijf tot zes koppen per dag** -- ondervinden, in vergelijking met mannen die geen koffie drinken, een risicoverlaging voor alvleesklierkanker met een sterkte van **32%**. Voor vrouwen is geen samenhang tussen het drinken van koffie en alvleesklierkanker gevonden.

Weer een andere groep van wetenschappers⁴¹⁸ slaagt er met 54 onderzoeken, waaraan ruim tienduizend mensen met alvleesklierkanker hun medewerking verleend hebben, echter **niet** in een samenhang tussen het drinken van koffie en het risico voor alvleesklierkanker aan te tonen, zelfs niet van het drinken van grote hoeveelheden.

Er zijn twee mega-onderzoeken die een risicoverlaging van de consumptie van koffie voor alvleesklierkanker aantonen en één mega-onderzoek, het meest recente, met de bevinding dat koffie in dit opzicht niets doet.

De laatste risicoverlaging voor alvleesklierkanker is **vitamine E**, ook wel α -tocoferol genoemd. De resultaten van tien studies op dit gebied laten een redelijke mate van overeenstemming zien dat er van

een hoge, ten opzichte van een lage, inname van deze vitamine een risicoverlaging voor alvleesklierkanker met een sterkte van bijna **20%** te verwachten is^{320a}. De onderzoekers merken op dat deze vitamine een bescherming kan geven aan degenen die een verhoogd risico voor alvleesklierkanker lopen.

3.3.2 Risicoverhogers

In tegenstelling tot wat velen denken, bestaat er een behoorlijk aantal vermijdbare risicoverhogers voor alvleesklierkanker. Met 32 studies, die tot 2009 uitgevoerd zijn, is mega-onderzoek⁴⁰⁹ uitgevoerd naar het verband tussen de consumptie van **alcohol** en alvleesklierkanker. Het resultaat is een licht risico verlagend verband tussen de consumptie van gemiddeld **minder dan drie** alcoholische drankjes **per dag** en alvleesklierkanker met een sterkte van iets minder dan **10%**. Voor gemiddeld **drie** of **meer** alcoholische drankjes **per dag** is er daarentegen een risico verhogende samenhang met alvleesklierkanker met een sterkte van tussen de **20** en **30%**, voor zowel mannen als voor vrouwen.

Een andere groep wetenschappers vindt in tien onderzoeken, waaraan iets meer dan vijfenvijftig honderd mensen met en bijna twaalfduizend mensen zonder alvleesklierkanker deelgenomen hebben²⁸², bij een consumptie van gemiddeld minstens **zeven** alcoholische drankjes **per dag** voor mannen een risicoverhoging voor alvleesklierkanker met een sterkte van **27%**. Vergeleken met geheelonthouders en gebruikers van gemiddeld minder dan één alcoholisch drankje per dag, is er voor matige drinkers – zij die gemiddeld vier of minder alcoholische drankjes per dag nuttigen -- geen verband van alcohol met alvleesklierkanker. Voor drinkers van gemiddeld **negen of meer** alcoholische drankjes per dag – zeer zware drinkers dus – is alcohol een risicoverhoger voor alvleesklierkanker met een sterkte van **60%**. Het drinken van gemiddeld **vier of meer** glazen wijn **per dag** blijkt, met een risicoverhoging van **50%**, niet

ontbloot van gevaar voor alvleesklierkanker.

Dit alles overziend lijkt overmatig alcoholgebruik een risicoverhoger voor alvleesklierkanker.



Fig. 3.3.2.1 Gemiddeld vier of meer glazen alcohol per dag is risico verhogend voor alvleesklierkanker.

Dameskapsters en **dameskappers** lopen, ten opzichte van mensen met vergelijkbare kenmerken die een ander beroep uitoefenen, enig verhoogd risico alvleesklierkanker te krijgen. Dit concluderen wetenschappers in een mega-onderzoek met 18 studies³⁸⁹. Met een risico verhogende samenhang van dit beroep met alvleesklierkanker met een sterkte van iets meer dan **20%**, zijn maatregelen, zoals adequate ventilatie, het dragen van handschoenen en een mondkapje, geen overbodige luxe. De in de jaren zeventig van de vorige eeuw ingevoerde ban op bepaalde stoffen, die gebruikt worden in deze bedrijfstak, heeft overigens geen resultaat opgeleverd

voor de preventie van alvleesklierkanker.

Voor zover **overgewicht** te beïnvloeden is, kan het als een vermijdbare risicoverhoger voor alvleesklierkanker beschouwd worden. Achthonderd duizend mensen, van wie er iets meer dan tweeduizend gediagnosticeerd met alvleesklierkanker, hebben, door hun bijdrage aan 14 onderzoeken, de gegevens geleverd voor deze vaststelling¹⁶⁴. In een vergelijking van mensen met een BMI tussen 21 en 23 met mensen met een BMI gelijk aan of meer dan 30, wordt voor de laatsten een risico verhogende samenhang met alvleesklierkanker met een sterkte van bijna **50%** aangetroffen. Een BMI hoger dan 30 is vooral voor jong volwassenen een risicoverhoger van betekenis voor alvleesklierkanker, zo toont dit mega-onderzoek aan. Stabiliteit van een normaal BMI blijkt een voorspeller voor het voorkómen van deze vorm van kanker.

Ander mega-onderzoek⁰¹⁶ op dit gebied neemt de twijfel over een risico verhogende samenhang tussen overgewicht en alvleesklierkanker weg. Drieëntwintig studies, met in totaal vijfennegentig honderd mensen met alvleesklierkanker, tonen aan dat iedere toename van **5-eenheden** BMI gepaard gaat met een toenemend hoger risico voor alvleesklierkanker met steeds **10%**. Deze samenhang blijft overeind ongeacht of het mannen of vrouwen betreft en ongeacht de geografische regio, waaruit de deelnemers aan de studies afkomstig zijn. Niet alleen overgewicht uitgedrukt in BMI, maar ook uitgedrukt in gemeten buikvet, is, blijkens dit onderzoek, een risicoverhoger voor alvleesklierkanker.

Met negen onderzoeken¹¹⁹ wordt voor mannen een risico verhogende samenhang tussen obesitas (BMI hoger dan 30) en alvleesklierkanker met een sterkte van **36%** gevonden. Het verhoogde risico voor deze vorm van kanker die vrouwen met, ten opzichte van vrouwen zonder, obesitas ondervinden, schatten deze onderzoekers op **34%**.

Met de bevindingen uit drie mega-onderzoeken lijkt het bereiken en handhaven van een normaal BMI een risicoverlager te zijn voor alvleesklierkanker.

Roken is verreweg de sterkste risicoverhoger voor alvleesklierkanker, zoals het deze positie ook heeft voor long- en blaaskanker. Wetenschappers vinden in hun mega-onderzoek¹⁴⁹ voor huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers, een risicoverhoging voor alvleesklierkanker met een sterkte van **70%**. Positief is dat ooit-rokers, ten opzichte van nooit-rokers, hun verhoogde risico voor alvleesklierkanker teruggebracht zien tot **18%**. Achttien en 22 onderzoeken voor respectievelijk huidige en ooit-rokers verschaffen de gegevens voor deze vaststelling.

Met 12 onderzoeken uit de PanC4-studie is een mega-onderzoek uitgevoerd naar het verband tussen roken en alvleesklierkanker⁰⁴⁴. De gegevens hebben betrekking op zesenvijftig honderd mensen met alvleesklierkanker en bijna dertienduizend mensen zonder deze vorm van kanker. In vergelijking met nooit-rokers ondervinden ooit-rokers een **20%** risico verhogende samenhang met alvleesklierkanker. Zoals te verwachten, ondervinden huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers een sterker, namelijk een **factor 2.2** verhoogd risico voor alvleesklierkanker. Het zullen er tegenwoordig niet veel meer zijn, maar rokers die gemiddeld meer dan 35 sigaretten per dag opsteken, hebben, in vergelijking met nooit-rokers, een bijna **factor 3.5** verhoogd risico voor alvleesklierkanker. Het duurt bijna twintig jaar, zo melden deze onderzoekers, voordat ooit-rokers een risico voor alvleesklierkanker hebben dat vergelijkbaar is met dat van nooit-rokers.

Het is van belang de samenhang van het aantal sigaretten dat men per dag rookt met alvleesklierkanker bevestigd te zien. Een onderzoeksgroep⁵¹² heeft 42 studies gebruikt om dit in te schatten. Ze stellen vast dat, in vergelijking met niet-rokers, het roken van gemiddeld **tien** sigaretten **per dag** een risicoverhoging geeft voor alvleesklierkanker met een sterkte van **50%**. Met gemiddeld **twintig**

sigaretten **per dag verdubbelt** men het risico. Gemiddeld **dertig** sigaretten **per dag** geeft een iets meer dan **factor 2** verhoogd risico en voor het onwaarschijnlijk hoge aantal van gemiddeld **veertig** sigaretten **per dag** is er een **nog hoger** risico voor alvleesklierkanker. Een dergelijk verband is ook voor vrouwen gevonden voor de duur van het roken en het totaal aantal sigaretten dat iemand tot nu toe gerookt heeft.

Dat een verband bestaat tussen roken en alvleesklierkanker kan niet betwijfeld worden. Ook hier geldt dat rokers de neiging hebben de ernst van hun rookverslaving te onderschatten, wat de samenhang met het risico voor alvleesklierkanker vertekent.

Onverwacht is de bevinding van een Noord-Amerikaanse onderzoeksgroep³⁸⁴ dat, ten opzichte van mensen met bloedconcentraties **vitamine D** tussen **50** en **75 nmol per liter**, mensen met concentraties van **100** en hoger een **twee- tot drievoudig** verhoogd risico voor alvleesklierkanker ondervinden. Acht studies met in totaal bijna duizend mensen met alvleesklierkanker liggen ten grondslag aan dit resultaat. De onderzoekers adviseren terughoudend te zijn met het verhogen van de vitamine D bloedconcentratie als preventie van alvleesklierkanker. Evenwel, zowel het bescheiden aantal deelnemers aan dit mega-onderzoek als het geconstateerde tekort aan vitamine D in de Nederlandse bevolking noopt tot voorzichtigheid met deze bevinding.

Het eten van veel **vleeswaren** brengt een risico voor alvleesklierkanker met zich mee, net zoals dat het doet voor slokdarm- maag- darm- en longkanker. Een groep wetenschappers²⁴⁷ vindt bij driehonderd duizend mensen, bij wie er bij bijna zeventuizend van hen alvleesklierkanker is gediagnosticeerd, dat iedere toename van de consumptie van gemiddeld **50 gram** vleeswaren **per dag** risico

verhogend samenhangt met deze vorm van kanker met een sterkte van steeds **19%**. Dit geldt voor zowel mannen als voor vrouwen.

Voor een overzicht van de risicoverhogers en risicoverlagers voor alvleesklierkanker, zie Fig. 3.3.a.

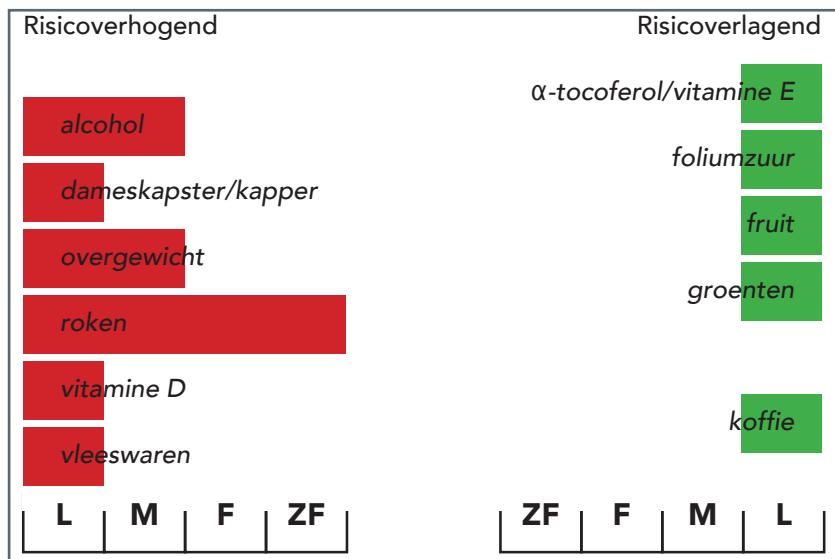


Fig. 3.3.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor alvleesklierkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

3.3.3 Onvermijdbare risico's

Allergieën blijken, merkwaardig genoeg, preventief samen te hangen met alvleesklierkanker, maar dit geldt niet voor alle vormen van allergie. Veertien onderzoeken, waaraan iets meer dan drieduizend mensen met alvleesklierkanker hebben deelgenomen, laten ons zien¹⁵⁰ dat het lijden aan een allergie, ten opzichte van het daarvan gevrijwaard blijven, risico verlagend samenhangt met deze vorm van kanker met een sterkte van bijna **30%**. Dit geldt echter niet voor astma, voedsel- en medicijnallergieën. In het kader van het PanC4-onderzoek zijn tien studies getraceerd, waaraan ongeveer

vijfendertig honderd mensen met en ruim negenduizend vergelijkbare mensen zonder alvleesklierkanker deelgenomen hebben. Hieruit blijkt³¹⁵ dat hooikoorts en allergie voor dieren, versus het bespaard blijven voor deze aandoeningen, risico verlagend samenhangen met alvleesklierkanker met sterkten van respectievelijk **26** en **38%**.

Voor alvleesklierkanker vinden wetenschappers met 13 studies, waaraan iets meer dan achtduizend patiënten met alvleesklierkanker deelgenomen hebben⁴⁸³, voor mensen met **bloedgroep A**, ten opzichte van bezitters van andere bloedgroepen, een risico verhogende samenhang van **23%**. Bezitters van bloedgroep 0 vinden, ten opzichte van bezitters van andere bloedgroepen, met hun bloedgroep bescherming tegen deze vorm van kanker met een sterkte van **25%**.

De samenhang tussen het lijden aan **diabetes type 2** en alvleesklierkanker is merkwaardig van aard. Allereerst wordt in de 36 onderzoeken die in de periode van 1966 tot 2005 hiernaar verricht zijn, een bijna **verdubbelde** risicoverhoging van deze ziekte voor alvleesklierkanker gevonden¹⁹⁸. Mensen met een korte geschiedenis van diabetes ondervinden een hoger risico voor alvleesklierkanker dan mensen met een lange geschiedenis: is diabetes korter dan vier jaar geleden vastgesteld, dan is de kans op alvleesklierkanker meer dan **verdubbeld**. Is deze periode langer dan vier jaar, dan neemt de kans op deze vorm van kanker met **50% af** ten opzichte van de bovengenoemde verdubbelde kans. Dit zou kunnen betekenen dat voor een klein aantal mensen diabetes een vroeg signaal is van alvleesklierkanker. In een ander mega-onderzoek³⁸¹ wordt eveneens een meer dan **verdubbelde** samenhang tussen diabetes en alvleesklierkanker aangetroffen. Diabetes type 2 is eveneens een risico voor slokdarmkanker, maag- en longkanker en HCC.

Besmetting met bepaalde typen van de **helicobacter pylori**

bacterie hangt risicoverhogend samen met alvleesklierkanker. Dit vinden wetenschappers in een mega-onderzoek van zes studies⁴¹⁰, waaraan in totaal meer dan tweeduizend patiënten met alvleesklierkanker hebben deelgenomen. Ze schatten de risicoverhoging van besmetting met dit type van deze bacterie, ten opzichte van gevrijwaard blijven van deze besmetting, voor alvleesklierkanker op een sterkte van **38%**.

In het licht van de preventie van alvleesklierkanker is het nuttig kennis te nemen van de aangetroffen samenhang tussen **hepatitis B** en **hepatitis C** enerzijds en alvleesklierkanker anderzijds. Een onderzoeksgroep¹³⁹ vindt hiervoor in acht studies een samenhang met een sterkte van **18%**. Aangetekend moet worden dat de resultaten vooral gebaseerd zijn op onderzoek bij mensen van Aziatische oorsprong. Weer een andere groep onderzoekers⁴⁵⁸, eveneens gebruik makend van acht studies, stelt bij mensen met chronische en sluimerende hepatitis B besmetting met een sterkte van **20%** een vergelijkbare risico verhogende samenhang vast voor alvleesklierkanker. Blootstelling aan het hepatitis C virus hangt risico verhogend samen met alvleesklierkanker met een sterkte van **26%**.

Voor mensen die recent met **insuline** zijn begonnen, is, ten opzichte van mensen die geen insuline gebruiken, het risico voor alvleesklierkanker meer dan **verdrievoudigd**. Mensen die recent met **insuline glargine** zijn begonnen, ondervinden een risico verhogende samenhang met alvleesklierkanker met een sterkte van iets meer dan **60%**. Met deze bevinding⁰⁹⁸ zijn 19 studies gemoeid, waaraan ongeveer 1.3 miljoen mensen deelgenomen hebben en bijna tweeënveertig duizend mensen met diverse vormen van kanker, waaronder alvleesklierkanker.

Lichaamslengte blijkt, behalve met darmkanker, ook risico verhogend samen te hangen met alvleesklierkanker. Twaalf studies zijn

opgespoord die deze samenhang onderzocht hebben⁰¹⁸. Gevonden is dat met **iedere 5 cm** toename van lichaamslengte het risico voor alvleesklierkanker met steeds **7%** toeneemt, zowel voor mannen als voor vrouwen. Maar omdat de uitkomsten van deze studies onderling sterk verschillen, waarschuwen de onderzoekers terughoudend te zijn deze bevinding te veralgemeniseren.

Het risico voor alvleesklierkanker neemt met **iedere 6.5 cm** lichaamslengte toe met steeds **11%**. Dit wordt in het Emerging Risk Factors Collaboration-onderzoek aangetroffen⁴⁴³, waaraan iets meer dan een miljoen mensen deelgenomen hebben, van wie ruim zevenentwintig honderd met alvleesklierkanker.

Vrouwen die lijden aan het **metabool syndroom** ondervinden, ten opzichte van zij die verschoond blijven van deze ziekte, een risico verhogende samenhang met alvleesklierkanker met een sterkte van bijna **60%**¹²⁶. Meer dan achtendertig duizend mensen, die deel uitmaken van 43 studies en die met een vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, verstrekken de gegevens voor deze bevinding.

Het gebruik van **metformin** wordt in tal van onderzoeken in verband gebracht met een risicoverlaging voor maag- en darmkanker en HCC. Met 11 onderzoeken, waaraan viereenhalf duizend mensen met alvleesklierkanker hun medewerking hebben verleend, wordt een risicoverlaging van het gebruik van metformin, in vergelijking met andere vormen van antidiabetica voor deze vorm van kanker gevonden met een sterkte van **31%**¹¹¹. Andere onderzoekers die ook de samenhang van het gebruik van metformin met veel voorkomende vormen van kanker onderzoeken, tonen voor alvleesklierkanker een risico verlagende samenhang met een sterkte van zelfs **62%** aan³⁹⁷. De bijna achtendertig duizend deelnemers aan dit mega-onderzoek zijn afkomstig uit 17 onderzoeken.

Weer andere onderzoekers⁴⁸⁷ vinden bij meer dan anderhalf miljoen deelnemers, toegewezen aan 37 studies, dat patiënten met

diabetes type 2 die metformin, ten opzichte van degenen die geen of andere antidiabetica, gebruiken een risico verlagende samenhang van **46%** voor alvleesklierkanker genieten.

De bevindingen op dit gebied zijn echter, zoals wel vaker het geval, niet unaniem positief: een groep onderzoekers onder leiding van de bekende onderzoeker dr. Singh³⁷¹ rapporteert over 1770 mensen met alvleesklierkanker uit een groep van meer dan zevenhonderd duizend personen met diabetes, deelnemers aan 11 studies. Voor metformin blijkt uit dit mega-onderzoek, in tegenstelling tot eerdergenoemde twee mega-onderzoeken, **geen** samenhang met alvleesklierkanker, evenmin voor insuline en voor thiazolidinediones.

Een andere groep onderzoekers van studies¹⁴³ die voldoen aan de allerhoogste eisen laat in hun mega-onderzoek eveneens **geen** bescherming zien van metformin voor alvleesklierkanker. Studies waarin in totaal iets minder dan achthonderdvijftig duizend deelnemers lange tijd gevolgd konden worden (maar niet bestudeerd konden worden conform de hoogste wetenschappelijke eisen), laten daarentegen zien dat voor mensen die lijden aan diabetes type 2 het gebruik van metformin, ten opzichte van het zich onthouden van behandeling met deze medicatie, risicoverlagend is voor alvleesklierkanker met een sterkte van **44%**.

Meest recent vinden onderzoekers in 13 studies, die ze in een mega-onderzoek samengevoegd hebben⁴³⁸, een risico verlagende samenhang tussen het gebruik van metformin bij patiënten met diabetes type 2 en alvleesklierkanker met een sterkte van **37%**.

4 Melanoom, non-Hodgkin lymfoom en leukemie

4.1. Melanoom

Het aantal mensen met de diagnose melanoom, een vorm van huidkanker, neemt de laatste decennia toe. Na longkanker bij vrouwen is het wat voorkomen betreft de snelst groeiende vorm van kanker.

De tot nu toe gevonden risicoverlagers voor melanoom zijn **foliumzuur**, **omega-3** vetzuren en **retinol**.

De lijst van vermijdbare risicoverhogers voor melanoom is eveneens kort. Overmatig gebruik van **alcohol**, **overgewicht**, het beroep van **piloot** en dat van **cabinepersoneel**, **huidverbranding** door de zon en het gebruik van de **zonnebank** op jonge leeftijd dragen allemaal bij aan het risico voor melanoom. Meer studies zijn nodig om te bevestigen dat **beroepskoks** risico ondervinden voor het ontwikkelen van oogmelanoom.

4.1.1 Risicoverlagers

Drie onderzoeken, waaraan bijna twintig duizend mensen hebben deelgenomen³³⁰, laten zien dat het gebruik van **foliumzuur** als voedingssupplement het risico voor melanoom halveert. In dit onderzoek is óók komen vast te staan dat foliumzuur voor darm- longborst- en prostaatkanker geen beschermend effect heeft.

Meervoudig onverzadigde vetzuren—**omega-3** -- zouden een remmende werking hebben op het ontwikkelen van melanoom. Er zijn vijf studies uitgevoerd die dit verband onderzocht hebben³⁰⁹. Hieruit

blijkt dat een hoge, in vergelijking met geen of een lage, inname van omega-3 risico verlagend samenhangt met melanoom met een sterkte van **48%**. Het geringe aantal studies naar deze samenhang vereist weliswaar voorzichtigheid met het advies omega-3 om deze reden in onze voeding op te nemen, maar er zijn, behalve voor prostaatkanker, geen andere gezondheidsredenen deze stof te weren.



Fig.4.1.1.1.1 Het gebruik van omega-3 vetzuren is risico verlagend voor het ontstaan van melanoom.

Ook **retinol**, een vorm van vitamine A, lijkt de ontwikkeling van melanoom te remmen. Dit vinden onderzoekers in tien studies, waaraan meer dan drieduizend mensen met en ruim tweehonderd duizend zonder melanoom hebben deelgenomen⁴⁸⁹. Ten opzichte van degenen die afzien van de inname van retinol – een stof die voorkomt in dierlijke producten, zoals rood vlees, eierdooier, lever, zuivel en vis – hebben degenen met de hoogste inname van deze stof **20%** minder risico melanoom te ontwikkelen. Retinol is als voedingssupplement verkrijgbaar.

Hoewel **roken** slecht is voor de gezondheid, is er misschien

toch een uitzondering. Wetenschappers³⁷⁷ laten, op basis van twee onderzoeken, waaraan in totaal bijna honderdzesenvieertig duizend mensen deelgenomen hebben, zien, dat *mannelijke* ooit-rokers, ten opzichte van mannelijke nooit-rokers een geringer risico voor melanoom hebben met een sterkte van **22%**. Huidige rokers hebben, ook ten opzichte van nooit-rokers, een geringer risico voor melanoom met een sterkte van **47%**. De bescherming van roken tegen melanoom ontbreekt voor vrouwen. Mannen die al meer dan dertig jaar roken, ondervinden een risicoverlaging voor melanoom met een sterkte van **35%**. Voor het roken van gemiddeld vijftien sigaretten per dag is er een risicoverlaging van **68%**. De gevonden samenhangen beperken zich tot melanoom in de gebieden van het hoofd en de nek: gebieden die aan de zon worden blootgesteld.

Het kan zijn dat mannelijke rokers om een of andere reden blootstelling aan zon vaak mijden: misschien is het genot van een sigaret groter in de schaduw dan in de zon. Een onderbouwde uitspraak over het risico van roken voor melanoom vereist rekening te houden met het aantal uren dat men zich aan de zon blootstelt.

4.1.2 Risicoverhogers

Men beweert wel eens dat het gebruik van **alcohol** tijdens het zonnen de verbranding van de huid verergert en daarmee het risico voor melanoom doet toenemen. Met 16 onderzoeken, waaraan ruim zesduizend personen hun medewerking verleend hebben, is dit verband in een mega-onderzoek bestudeerd. De onderzoekers³³⁹ stellen hierbij vast dat de combinatie van gemiddeld één glas alcohol met een zonnebad niet risico verhogend samenhangt met de ontwikkeling van melanoom. Maar dit risico wordt wel betekenisvol als men de grens van één glas overschrijdt. Voor drinkers van gemiddeld

meer dan één alcoholisch drankje **per dag** tijdens het zonnen, vinden deze onderzoekers, ten opzichte van geheelonthouders die een vergelijkbare tijd in de zon doorbrengen, een risicoverhoging voor melanoom met een sterkte van **18%**.

Dampen die vrijkomen tijdens het koken en blootstelling aan straling van de magnetron worden als risico verhogend beschouwd voor het ontstaan van oogmelanoom. Een risicoverdubbeling voor deze vorm van melanoom, ten opzichte van vergelijkbare mensen met andere beroepen, is gevonden voor vrouwelijke en mannelijke **beroepskoks**¹⁶¹. Omdat slechts 12 mensen met deze vorm van kanker, toegewezen aan vijf studies, deel uitmaken van het mega-onderzoek heeft deze bevinding een voorlopig karakter.

Het verminderen van **overgewicht** verlaagt het risico voor melanoom, zoals het dat ook heeft voor slokdarm- darm- lever- en alvleesklierkanker. Een groep Griekse onderzoekers³⁵⁴ heeft hiervoor beroep gedaan op 21 studies, met in totaal ongeveer twaalfduizend patiënten met melanoom. Ze vinden, ten opzichte van een normaal gewicht, alleen voor *mannen* een risico verhogende samenhang van overgewicht (BMI tussen 25 en 29.9) en obesitas (BMI hoger dan 30) met melanoom met een sterkte van iets meer dan **30%**. Ook andere wetenschappers¹¹⁹ vinden voor mannen een risico verhogende samenhang tussen obesitas (BMI hoger dan 30) en melanoom van **26%**. Voor vrouwen vinden deze onderzoekers eveneens geen risico verhogende samenhang.

Mogelijk hangt het ontbreken van een verband voor vrouwen tussen overgewicht en obesitas enerzijds en melanoom anderzijds samen met de gêne die vrouwen met obesitas kunnen voelen zich op publieke plaatsen aan de zon bloot te stellen. In hoeverre overgewicht per se samenhangt met een verhoogde kans op melanoom is de vraag. Overgewicht

gaat, vooral bij mannen, gepaard met een toegenomen oppervlakte van de buik, waardoor een groot gebied van het lichaam risico loopt door huidverbranding melanoom te ontwikkelen.

Er is recent veel te doen over gezondheidsklachten bij piloten en ander vliegend personeel. De regelmatig terugkerende bezorgdheid over de mogelijke samenhang van deze beroepen met een verhoogd risico voor kanker is niet uit de lucht gegrepen. **Piloten** en **cabinepersoneel** zijn onderworpen aan bijzondere arbeidsomstandigheden. Onderzoekers vinden met vier studies dat mannelijke piloten in de burgerluchtvaart, ten opzichte van vergelijkbare mannen die andere beroepen uitoefenen, een bijna **verdubbeld** risico voor melanoom ondervinden⁰²⁴. Vrouwelijk cabinepersoneel zou volgens dit mega-onderzoek geen risicoverandering voor melanoom ondervinden.

Echter, een andere groep onderzoekers⁰⁶³ heeft 423 gevallen van melanoom bij ruim zestien duizend stewardessen, die een kleine twintig jaar gevolgd konden worden, aangetroffen. Ten opzichte van vergelijkbare vrouwen die andere beroepen uitoefenen, is het risico voor melanoom voor stewardessen meer dan **verdubbeld**. Mannelijk cabinepersoneel, burgerluchtvaartpiloten en militaire piloten lopen, in vergelijking met mannen met overeenkomstige beroepen buiten de luchtvaart, een verhoogd risico voor melanoom van respectievelijk **meer dan factor 3, meer dan factor 2** en **43%**. Om aan te tonen dat dit resultaat nauwelijks op toeval berust, laat dit onderzoek zien dat mannelijk cabinepersoneel, een sterke, zelfs zevenvoudige risico verhogende samenhang met andere, minder ernstige vormen van huidkanker ondervindt.

Een groep Japanse onderzoekers heeft mega-onderzoek uitgevoerd met alle studies die tussen 1966 en 2005 verschenen zijn en waaraan meer dan vijftien duizend stewardessen deelgenomen

hebben⁴⁰³. Ze vinden, ten opzichte van vergelijkbare vrouwen met andere beroepen als dat van stewardess, een meer dan **verdubbelde** risicoverhoging van het beroep van stewardess voor melanoom.

Ongeveer een **verdubbeling** van het risico voor melanoom voor het beroep van piloot, stewardess of purser, ten opzichte van vergelijkbare mensen die andere beroepen uitoefenen, hebben wetenschappers meest recent vastgesteld³⁴⁸. Met meer dan tweehonderdzesenzestig duizend deelnemers, toegewezen aan 19 onderzoeken, is, ten opzichte van vergelijkbare mensen die geen werk in de luchtvaart verrichten, het risico voor sterfte aan melanoom voor piloten bijna **verdubbeld**, maar niet voor cabinepersoneel.

Er is een overstemming tussen de afzonderlijke mega-onderzoeken over richting en sterkte van het risico, namelijk meer dan een verdubbeling, dat een vliegend beroep met zich meedraagt voor melanoom. Piloten zijn doorgaans jonge mensen. Er is een lage kans dat melanoom jonge mensen treft. Een verdubbeling van een lage kans blijft daardoor een lage kans.

Blootstelling aan zonlicht, of preciezer aan ultraviolette straling, is de voornaamste oorzaak van melanoom. Het zich zo nu en dan hevig blootstellen aan **zonlicht**, met huidverbranding als gevolg, is gevaarlijker dan een langdurige, geleidelijke, minder intensieve blootstelling zonder huidverbranding. Kinderen die voor hun 15e levensjaar verscheidene keren hevig blootgesteld zijn geweest aan zonlicht met huidverbranding als gevolg, lopen, ten opzichte van kinderen die niet op dergelijke wijze aan de zon blootgesteld zijn geweest, **62%** meer risico op latere leeftijd melanoom te krijgen. Dit blijkt uit een analyse van de 52 onderzoeken die tot 2002 uitgevoerd zijn¹⁵².

Bedenk dat zo'n risico toegevoegd wordt aan de (geringe) kans die iedereen heeft melanoom te ontwikkelen.

Een van de eerste mega-onderzoeken naar de samenhang van het gebruik van een **zonnebank** en de ontwikkeling van melanoom is alweer tien jaar oud en omvat tien studies¹⁴⁷. De resultaten zijn de uitkomst van het vergelijken van mensen die ooit met mensen die nooit gebruik gemaakt hebben van een zonnebank. De leeftijd—hoe jonger des te ontvankelijker -- waarop men voor het eerst van een zonnebank gebruik gemaakt heeft, de duur en de frequentie van blootstelling aan het licht van een zonnebank levert een risicoverhoging voor melanoom op met een sterkte van **60** tot **70%**. Het gebruik van zonnebanken is aanzienlijk toegenomen in de noordelijke landen van de westerse wereld, maar ook in meer zonnige landen, zoals Australië.



Fig. 4.1.2.1 Piloten in de burgerluchtvaart lopen meer risico voor melanoom dan anderen.

Mega-onderzoek van 19 studies¹²² die gepubliceerd zijn vóór 2006, laat zien dat ooit-gebruik, in vergelijking met nooit-gebruik van

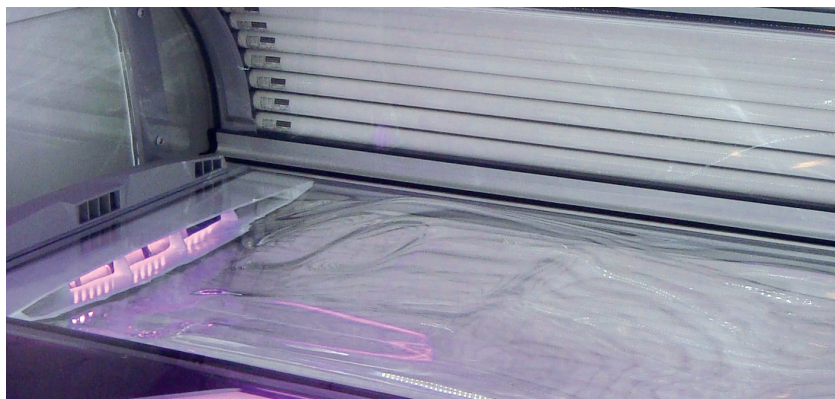


Fig. 4.1.2.2 Vooral jeugdige gebruikers van een zonnebank lopen het gevaar voor het ontwikkelen van melanoom.

een zonnebank risico verhogend samenhangt met melanoom met een sterkte van **15%**. Gevonden is dat het gebruik van een zonnebank op een leeftijd **jonger dan vijfendertig** jaar, ten opzichte van gebruik op latere leeftijd, een risicoverhoger is voor melanoom met een sterkte van **75%**. Bij Noorse en Zweedse vrouwen in de leeftijd van tien tot negenendertig jaar is een meer dan **verdubbelde** risicoverhoging voor melanoom gevonden van zonnebankgebruik met een frequentie van één of meer keer per maand, in vergelijking met leeftijdsgenoten die afzien van het gebruik van een zonnebank.

Op basis van de resultaten uit 18 studies stelt een andere onderzoeksgroep⁰⁴³ een risico verhogende samenhang vast van ooit-gebruik, ten opzichte van nooit-gebruik, van een zonnebank met melanoom met een sterkte van **25%**. Beginnen met een zonnebank op een leeftijd **jonger dan vijfendertig jaar** hangt, in vergelijking met beginnen op latere leeftijd, samen met een risicoverhoging voor melanoom met een sterkte van **87%**. De oplettende lezer zal vaststellen dat dit niet impliceert dat gebruik van een zonnebank op oudere leeftijd ongevaarlijk is!

Met 31 studies, waaraan bijna vijftienduizend mensen met en tweehonderddrieëndertig duizend mensen zonder melanoom

deelgenomen hebben, vindt weer een andere groep wetenschappers⁰⁹⁴ een risicoverhoging van **16%**. Ook vinden zij dat mensen die meer dan tien sessies voor huidbruining ondergaan hebben, ten opzichte van degenen die afzien van enig gebruik van een zonnebank, een verhoogd risico van **34%** voor melanoom ondervinden. De onderzoekers merken op dat in de loop der jaren het risico van het gebruik van de zonnebank voor melanoom niet verminderd is, ondanks de door de fabrikanten geclaimde verbeterde technologie.

Er is geen twijfel over de risicoverhoging van het gebruik van de zonnebank voor het ontwikkelen van melanoom, in het bijzonder bij jeugdige gebruikers.

Figuur 4.1.a laat ons de risicoverlayers en risicoverhogers voor melanoom zien.

4.1.3 Onvermijdbare risico's

Melanoom komt vaak in bepaalde **families** voor, wat een genetische invloed voor deze ziekte doet vermoeden. Wetenschappers³¹³ stellen vast, gebruik makend van 22 onderzoeken, dat het optreden van melanoom bij één familielid het risico voor melanoom bij een ander lid van de familie **verdubbelt**. Nochtans schatten deze onderzoekers dat niet meer dan 7% -- maar meer waarschijnlijk slechts **4%** -- van alle gevallen van melanoom toe te schrijven is aan familiale belasting.

Lichamelijke kenmerken, zoals haarkleur, sproetenpatroon, huidskleur, kleur van de ogen, blijken allemaal samen te hangen met het risico voor melanoom. Roodharige mensen hebben, in vergelijking met donkerharigen, een meer dan **drievoudig** verhoogd risico melanoom te ontwikkelen. Hoge dichtheid van sproeten, ten opzichte van een lage dichtheid, **verdubbelt** het risico voor melanoom. Een lichte, ten opzichte van een donkere huid, hangt eveneens risico **verdubbeld** samen met melanoom. Blauwogige, versus bruinogige mensen, ondervinden een risicoverhoging voor melanoom met een sterkte

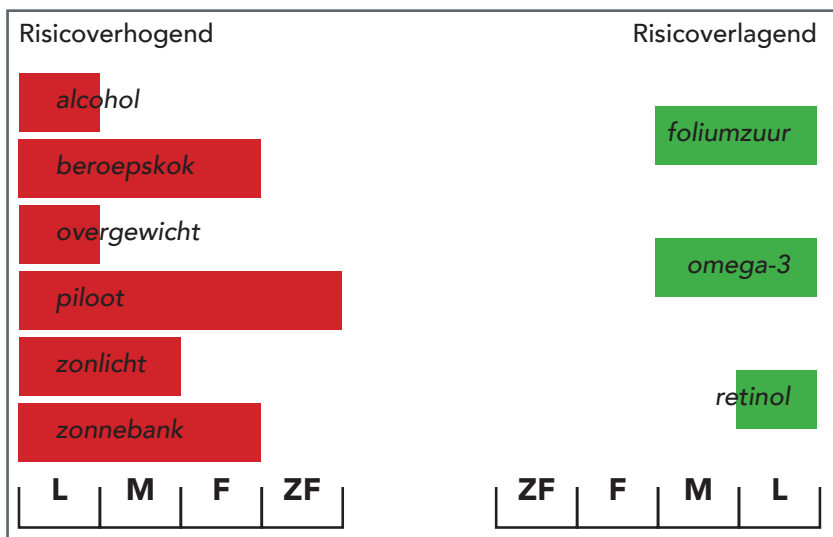


Fig. 4.1.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor melanoom. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

van **47%**. Deze invloeden zijn vastgesteld met 42 studies. Het aantal deelnemers met melanoom aan de onderscheiden studies die door de wetenschappers in een mega-onderzoek zijn bijeengebracht¹⁵¹, varieert van minder dan honderd tot meer dan twaalfduizend.

Lichaamslengte blijkt voor vrouwen risico verhogend samen te hangen met de ontwikkeling van melanoom. Onderzoekers¹⁶⁸ hebben bijna een miljoen driehonderd duizend vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar ingedeeld in klassen van lichaamslengte. Vrouwen met een postuur kleiner dan 155 cm zijn vergeleken met vrouwen met een postuur groter dan 174 cm. Gevonden is dat met **iedere** toeneming van lichaamslengte van **10 cm** het risico voor melanoom toeneemt met **32%**.

In het Emerging Risk Factors Collaboration-onderzoek, waaraan iets meer dan een miljoen mensen deelnemen van wie er 679 met melanoom, is gevonden⁴⁴³ dat het risico voor deze vorm van kanker met **iedere 6.5 cm** lichaamslengte toeneemt met steeds **26%**. Een groot

postuur brengt, evenals een hoger BMI, een groot lichaamsoppervlak met zich mee en daarmee een verhoogde kans op melanoom.

Een van de risicoverhogers voor melanoom is het aantal **naevi** (moedervlekken) dat iemand op zijn lichaam heeft. Een mega-onderzoek van 47 studies¹⁵¹, waaraan tien en half duizend mensen met en ruim veertienduizend mensen zonder melanoom met elkaar worden vergeleken, geeft inzicht in deze samenhang. Mensen die van **101** tot **120** gewone naevi op hun gehele lichaam tellen, lopen, ten opzichte van mensen die minder dan 15 naevi tellen, een bijna **zevenvoudig** verhoogd risico melanoom te ontwikkelen. Als men alleen het aantal gewone naevi op de armen telt, dan is het risico voor melanoom voor mensen die er tussen de **11** en **15** tellen, ten opzichte van hen die geen naevi hebben, bijna **vijfvoudig** verhoogd. Het aantal zogeheten atypische (ongewone) naevi is een sterke aanwijzing voor een risicoverhoging: aanwezigheid van **één ongewone** naevus op het lichaam, ten opzichte van het ontbreken ervan, geeft al een **tienvoudig** verhoogd risico voor melanoom.

Andere wetenschappers⁴²⁸ hebben met hun mega-onderzoek, waaraan ruim tweehonderdvijftig duizend vrouwen en mannen ouder dan twintig jaar hebben deelgenomen, een meer dan **drievoudig** verhoogd risico vastgesteld van de aanwezigheid van verscheidene, ten opzichte van het ontbreken van enige, naevi op de armen en benen voor melanoom. Opgemerkt moet worden dat het betrouwbaar tellen van het aantal naevi een probleem is.

4.2. Non-Hodgkin lymfoom (NHL)

Non-Hodgkin lymfoom (NHL) is de vijfde meest gediagnosticeerde vorm van kanker, bij zowel mannen als vrouwen. Met een diagnose die jaarlijks bij tussen de drie- en vierduizend mensen gesteld wordt, neemt NHL 4 tot 6% van het totale aantal diagnoses van kanker voor zijn rekening. Veel westerse landen hebben in de tweede helft van de

vorige eeuw een sterke toename van het voorkomen van NHL laten zien.

De sterkten van de drie blootgelegde risicoverlagers voor NHL, namelijk **alcohol**, **groenten** en **statines**, zijn niet indrukwekkend.

Voor NHL zijn meer risicoverhogers dan risicoverlagers. Het betreft veelal blootstellingen aan een beroep gerelateerde stoffen, zoals **benzeen**, **methyleenchloride**, **pentachlorofenol**, **pesticiden** en **trichloorethyleen**. Ook het gebruik van de "**pil**", **overgewicht**, **roken** en de consumptie van veel **rood vlees** verhogen het risico voor NHL licht tot matig. Maatregelen voor de preventie van NHL moeten ook in de sfeer van arbeidsomstandigheden gezocht worden, vooral voor **brandweermannen**.

4.2.1 Risicoverlagers

Voor veel vormen van kanker is **alcohol** een risicoverhoger. Voor NHL lijkt dit echter niet het geval te zijn en is een risicoverlaging zelfs waarschijnlijk. Onderzoekers hebben gegevens, verkregen uit negen onderzoeken die verricht zijn in Europa en de V.S. en waaraan in totaal vijftienzestig honderd mensen met en meer dan achtduizend mensen zonder NHL deelgenomen hebben, bestudeerd³⁰³. Hieruit blijkt dat mensen die alcohol drinken, ten opzichte van geheelonthouders, een risicoverlaging voor NHL ondervinden met een sterkte van **17%**. De resultaten wijzen voorts uit dat alleen mensen die momenteel alcohol gebruiken, maar niet degenen die gestopt zijn met alcohol, in vergelijking met geheelonthouders, van deze risicoverlaging profiteren. Het beschermend effect van alcohol tegen deze ziekte heeft betrekking op alle vormen van alcohol. Overigens is in dit mega-onderzoek geen verband gevonden tussen de toenemende

hoeveelheid geconsumeerde alcohol en de sterkte van de risicoverlaging, waarmee een bescheiden consumptie van alcohol al effectief lijkt voor de preventie van NHL.

Een Italiaanse onderzoeksgroep⁴⁰⁸ neemt in een mega-onderzoek voor een groot deel de twijfel weg als zou het bovengenoemde verband op toeval berusten. Met bijna negentienduizend deelnemers met NHL, toegewezen aan 29 onderzoeken, wordt een risicoverlaging voor gebruikers van alcohol, ten opzichte van geheelonthouders, voor NHL gevonden met een sterkte van **15%**. Voorts is, in overeenstemming met bovengenoemde bevinding, er nauwelijks verschil in de risicoverlaging van verschillende hoeveelheden van alcohol voor NHL. Lichte drinkers -- gemiddeld **één of minder drankje per dag** -- ondervinden een risicoverlaging van **12%**, matige drinkers -- gemiddeld **één tot minder dan 4 per dag** -- **13%** en zware drinkers -- gemiddeld of **gelijk aan of meer dan 4 drankjes per dag** -- **16%**, ten opzichte van geheelonthouders. Mannen en vrouwen verschillen niet in risico voor NHL van het gebruik van alcohol.

Ten slotte vindt een andere groep wetenschappers²⁰⁸ bij ruim vierhonderd duizend Zweedse buitensporige alcoholgebruikers dat hun risico voor NHL, ten opzichte van geheelonthouders, **35%** lager is. Over de oorzaak van de beschermende samenhang tussen de consumptie van alcohol en NHL tasten onderzoekers in het duister.

Van de consumptie van veel, vooral kruisbloemige, **groenten** is gebleken een preventieve werking uit te gaan voor verschillende vormen van kanker, zoals voor slokdarm- maag- long- en alvleesklierkanker. Dit is ook voor NHL het geval. Dat is de bevinding uit mega-onderzoek van de studies die tussen 1966 en 2012 verricht zijn op dit gebied en waaraan in totaal bijna negenduizend patiënten met NHL hun medewerking verleend hebben⁰⁷⁷. Degenen die behoren tot de 20% consumenten met de hoogste consumptie van -- niet noodzakelijk kruisbloemige -- groenten, genieten, ten opzichte van degenen die behoren tot de 20% met de laagste consumptie van groenten, een risicoverlaging voor

NHL met een sterkte van bijna **20%**. De onderzoekers vinden tevens dat het beschermende effect van groenten zich beperkt tot twee typen van NHL, namelijk de zogeheten diffuse grootcellig B-cellymfomen en de folliculaire lymfomen. Een hoge consumptie, ten opzichte van een lage consumptie, van fruit hangt, blijkens dit mega-onderzoek, niet samen met het risico voor NHL.

Omdat er al zo weinig risicoverlayers voor NHL bekend zijn, is het extra verheugend te kunnen melden dat **statines** in dit opzicht een rol vervullen. Italiaanse onderzoekers hebben namelijk vastgesteld^{326a} dat gebruik van statines, ten opzichte van geen gebruik, risico verlagend is voor NHL met een sterkte van bijna **20%**. Langdurig gebruik van statines, wat bijna altijd het geval is voor controle van het cholesterol, bewerkstelligt een licht verdere risicoverlagings voor NHL.

4.2.2 Risicoverhogers

Vrouwen die een hormonale vorm van anticonceptie gebruiken, ondervinden, ten opzichte van vrouwen die daar van afzien, een risico verhogende samenhang met het folliculaire type van NHL met een sterkte van **30%**. Dit risico neemt toe wanneer vrouwen met de **anticonceptiepil** beginnen na de leeftijd van 21 jaar of deze pil meer dan 5 jaar gebruiken. Dat vinden onderzoekers in 18 studies die tussen 1983 en 2005 zijn uitgevoerd²¹⁷ en waaraan meer dan tweeënveertig honderd vrouwen met en bijna zesduizend vrouwen zonder NHL deelgenomen hebben. Een kanttekening hierbij is dat de meeste van de aan deze studies deelnemende vrouwen geboren zijn vóór 1950 en waarschijnlijk hogere doseringen van de anticonceptiepil voorgeschreven hebben gekregen dan tegenwoordig het geval is.

Blootstelling aan **benzeen**, een oplosmiddel dat lange tijd gebruikt is in werkplaatsen, laboratoria en bij de krijgsmacht, is een beduchte vijand voor de gezondheid en houdt verband met het ontwikkelen

van leukemie. Hoewel de toepassing van benzeen in Nederland tegenwoordig verboden is, komt deze stof voor in uitlaatgassen van verbrandingsmotoren en in sigarettenrook. Afgelopen jaar is aandacht gevraagd voor arbeiders in de Chinese elektronica-industrie die langdurig onbeschermd blootgesteld worden aan benzeen en daarmee een verhoogd risico voor NHL lopen.

In 22 studies, samengebracht in een mega-onderzoek³⁸³, is een risicoverhoging aangetroffen van beroepsmatige blootstelling aan benzeen voor NHL. De in deze studies aangetroffen risico's variëren van **22%** tot **meer dan een verdubbeling**. Voor mensen die in een raffinaderij werken, schatten ze, in vergelijking met mensen die daar niet werken, het verhoogde risico voor HNL op zo'n **20%**. Deze bevinding is gebaseerd op 21 studies. Recenter mega-onderzoek²¹⁵ met 24 studies slaagt er echter **niet** in een verband tussen blootstelling aan benzeen en NHL aan te tonen.

Het beroep van **brandweerman** lijkt samen te hangen met NHL. In een mega-onderzoek van 28 studies is het gezondheidsrisico's van het beroep van brandweerman onderzocht²⁵³. Met meer dan honderdduizend deelnemers aan deze studies vinden ze een risicoverhoging voor mensen die dit beroep uitoefenen, ten opzichte van vergelijkbare mensen met andere beroepen, met NHL met een sterkte van **51%**. Blootstelling aan verschillende chemische stoffen die vrijkomen tijdens branden zou de oorzaak kunnen zijn voor deze risicoverhoging. Langdurig zitten en blootgesteld worden aan sigarettenrook kunnen ook bijdragen aan het risico van NHL voor deze beroepsgroep. Deze samenhang is niettemin opmerkelijk gezien de voorzorgsmaatregelen die, in ieder geval Nederlandse, brandweerlieden treffen bij het blussen.

Beroepsmatige blootstelling aan **methyleenchloride** hangt, blijkens de resultaten uit mega-onderzoek met 18 studies²⁷¹, samen met NHL. Omdat multiple myeloom (ziekte van Kahler) nog wel eens

aangezien wordt voor NHL, hebben deze onderzoekers de samenhang tussen het lijden aan deze beide ziekten met NHL onderzocht. Gevonden is dat een hoge, versus geen of een lage, blootstelling aan methyleenchloride risico verhogend samenhangt met deze beide ziekten met een sterkte van **42%**. Methyleenchloride gebruiken schilders bij het verwijderen van verf en wordt ook gebruikt bij het reinigen van metalen.

In het InterLymph consortium, een grootschalig onderzoek, is geen samenhang tussen **overgewicht** en NHL gevonden⁴⁴¹. Voor een bepaald type van NHL, namelijk het diffuse grootcellig B-cellymfoom, wordt alleen voor mensen met een BMI van 40 -- een ernstige vorm van overgewicht -- een risicoverhoging met een sterkte van **80%** aangetroffen. Met 16 onderzoeken, waaraan ruim zeventienduizend mensen deelgenomen hebben, vindt een groep van Zweedse onderzoekers²⁴⁶ dat met iedere toename van **5 BMI-eenheden** het risico voor de diagnose NHL met een sterkte van steeds **7%** toeneemt en de sterfte aan NHL met steeds **14%**. Voor het diffuse grootcellig B-cel type van NHL vinden deze onderzoekers



Fig. 4.2.2.1 Alleen extreem overgewicht is een risicoverhoger voor NHL.

een risicoverhoging met iedere toename van iemands BMI met **5 eenheden** met een sterkte van steeds **13%**.

Met deze bevinding lijkt gewichtsvermindering een vermijdbare risicoverlager voor NHL.

Er is een risico verhogende samenhang van blootstelling aan **pentachlorofenol** (PCP), ten opzichte van verschoond blijven voor deze blootstelling, met NHL met een sterkte van **factor 2.5**. Deze risicosterkte is in een mega-onderzoek van twintig studies komen vast te staan⁴⁹⁶. PCP is een stof die gebruikt wordt als insecticide en als desinfecterend middel.

Van het beroepsmatig blootgesteld worden aan **pesticiden**, zoals dat in de land- en tuinbouw dikwijls het geval is, is al sinds eind jaren negentig van de vorige eeuw het risico voor NHL bekend. Onderzoek onder Noord-Amerikaanse boeren wijst in die richting: men spreekt dan ook van NHL als de "farmers' disease". Vierenveertig studies die tussen 1990 en 2005 dit verband onderzocht hebben, zijn in een mega-onderzoek samengebracht²⁹⁷. Mensen die beroepsmatig veel in contact komen met pesticiden, zoals boeren en producenten van dergelijke stoffen, ondervinden, in vergelijking met mensen die verschoond blijven van dit contact, een risicoverhoging voor NHL met een sterkte variërend van **20** tot **35%**. Beroepsmatige blootstelling aan pesticiden die een termijn van **tien jaar** overschrijdt, verhoogt dit risico tot **65%**.

Van **roken** gaat eveneens een kanker bevorderend effect uit naar NHL. In een vergelijking tussen vijftienhonderd mensen met en bijna negenduizend zonder het folliculaire type van NHL wordt gevonden³⁰² dat huidige rokers, vergeleken met nooit-rokers, **31%** meer risico lopen voor dit type kanker. Het risico neemt toe met het aantal sigaretten dat men rookt.

Ook van beroepsmatige blootstelling aan **trichloorethyleen** (TCE) vermoedt men dat het de gezondheid bedreigt. Wetenschappers hebben een verband tussen blootstelling aan TCE en NHL gevonden³⁵³. Werkers die het sterkst blootgesteld zijn en worden aan deze stof lopen **43%** meer kans NHL te krijgen, dan degenen die beroepsmatig

nooit daarmee in contact komen. Een andere onderzoeksgroep²¹⁸ heeft met 24 studies mensen die beroepsmatig aan TCE blootgesteld zijn en worden, vergeleken met mensen bij wie dit niet het geval is. Ze vinden een risicoverhoging van deze stof voor NHL met een sterkte van iets meer dan **30%**. Voor andere, aan NHL verwante vormen van kanker, zoals Hodgkin lymfomen, multiple myeloom en leukemie, is in dit onderzoek geen verband gevonden met blootstelling aan TCE.

Waar mega-onderzoek schattingen voor gezondheidsrisico's vermeldt voor blootstelling aan stoffen, zoals methyleenchloride, pesticiden, PCP en TCE, zijn deze cijfers minder betrouwbaar dan waar het schattingen betreft van inname van voedingsstoffen, supplementen, medicijnen en van het effect van lichaamsgewicht, lengte en geslacht. De mate van blootstelling aan eerstgenoemde stoffen is, vanwege hun weg door de omringende lucht naar het lichaam, minder goed in te schatten. Bijgevolg kunnen de risico's fluctueren en ook andere invloeden de gevonden samenhang verklaren.

Het risico van een hoge consumptie van rood vlees voor diverse vormen van kanker zal de lezer niet ontgaan zijn. Ook voor NHL – in het bijzonder het diffuse grootcellig B-cellymfoom -- is aangetoond dat een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van **rood vlees** kanker risico verhogend is^{130a}. Een vergelijking van meer dan elfduizend mensen met en zestienduizend mensen zonder NHL, toegewezen aan 11 studies, wijst uit dat een hoge consumptie van rood vlees risico verhogend is voor bovengenoemd type van NHL met een sterkte van **20%**.

Voor een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers en hun respectievelijke sterkten voor NHL, zie Figuur 4.2.a.

4.2.3 Onvermijdbare risico's

Zoals voor maag- en darmkanker, HCC en alvleesklierkanker zou ook diabetes samenhangen met NHL. De 15 verrichte onderzoeken²⁹⁹ laten alleen voor *vrouwen* een risico verhogende samenhang van **diabetes type 2** met NHL zien en wel met een sterkte van bijna **40%**.

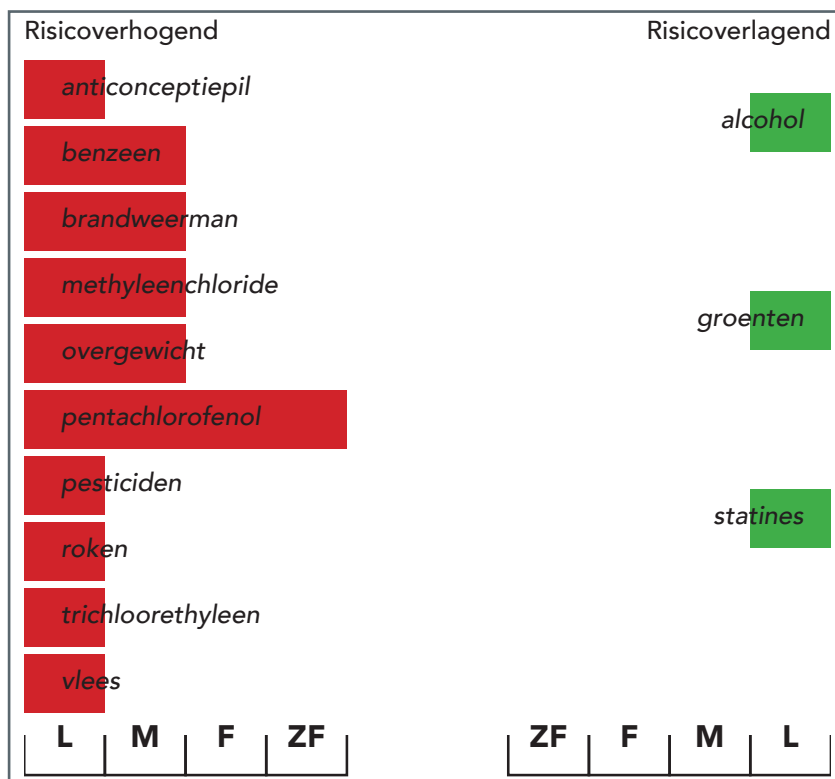


Fig. 4.2.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor NHL. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

Een andere groep wetenschappers vindt in hun mega-onderzoek met 13 studies⁰⁷⁵ geen verband tussen diabetes en NHL, maar schrijven dit toe aan tekortkomingen in de verrichte studies. In een mega-onderzoek

van 26 studies vindt vier jaar later weer een andere onderzoeksgroep⁰⁷⁰ wél een risicoverhoging van het lijden aan diabetes type 2 voor NHL met een sterkte van **22%**. Het risico voor een bepaalde vorm van NHL is meer dan **verdubbeld** bij diabetes, zo vinden deze onderzoekers.

Er is geen eenduidig beeld te schetsen van de samenhang tussen diabetes en NHL. Het blijft moeilijk de precieze bijdrage van diabetes aan NHL in te schatten, omdat diabetes vaak samengaat met obesitas, een ongezond voedingspatroon, weinig lichamelijke inspanning en het gebruik van antidiabetica.

Zoals voor melanoom is ook **familie** een risicoverhoger voor NHL. Wetenschappers hebben ruim tienduizend patiënten met NHL en bijna twaalfduizend gezonde mensen met elkaar vergeleken aangaande deze invloed⁴³¹. Gevonden is dat het risico voor NHL verhoogd is met een sterkte van **50%** voor mensen die een familielid in de eerste lijn hebben die eveneens aan NHL lijdt. Dit risico is met **40%** verhoogd als een familielid met deze relatie aan leukemie lijdt. Het risico voor NHL is het hoogst, namelijk bijna **factor 3**, als een broer aan NHL lijdt. Voor vrouwen is het risico voor NHL eveneens met **factor 3** verhoogd als ze een zuster hebben die aan leukemie lijdt.

Gevoeligheid voor **gluten**, op een *betrouwbare* wijze vastgesteld, laat een meer dan **viervoudige** risicoverhoging zien voor NHL. Mannen en vrouwen lopen ongeveer hetzelfde risico. Dit is het resultaat van een mega-onderzoek van 45 studies²¹⁶. De onderzoekers rekenen ons voor dat slechts één op de tweeduizend mensen met glutengevoeligheid per jaar NHL ontwikkelt.

Dat besmetting met het **hepatitis B** virus in verband staat met NHL leert mega-onderzoek van 22 studies met meer dan

veertigduizend patiënten met NHL ons¹⁰⁸. Mensen die geïnfecteerd zijn met het hepatitis B virus ondervinden, ten opzichte van mensen die hiervoor gevrijwaard zijn, een meer dan **verdubbeld** risico voor het ontwikkelen van NHL. Hepatitis B is ook een risicoverhoger voor HCC en voor alvleesklierkanker.

Hepatitis C besmetting hangt eveneens risico verhogend samen met NHL, zoals het ook samenhangt met HCC en alvleesklierkanker. Ruim vierduizend mensen met NHL en bijna 2 miljoen mensen zonder NHL, bijeengebracht in 23 studies, zijn met elkaar vergeleken²⁹³. Aangevoerd wordt dat besmetting met hepatitis C een verhoogd risico voor NHL geeft met **bijna factor 6**, ten opzichte van degenen die voor deze infectie gespaard zijn gebleven. Onderzoekers³⁴⁹ vinden een **verdubbelde** samenhang tussen besmetting met het hepatitis C virus, ten opzichte van hiervoor gevrijwaard blijven, met alle typen van NHL, behalve met het folliculaire type van NHL. Meer dan zevenenveertig honderd mensen met NHL en ruim zesduizend vergelijkbare mensen zonder NHL hebben aan dit onderzoek hun medewerking verleend.

Bedenk dat de kans die men loopt op NHL uitermate klein is, waardoor een verhoging met **factor 6** nog steeds een gering risico oplevert.

Een grote groep onderzoekers heeft een miljoen driehonderd duizend vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 56 jaar toegewezen aan klassen van **lichaamslengte**¹⁶⁸. Vrouwen kleiner dan 155 cm zijn vergeleken met vrouwen groter dan 174 cm. Gevonden is dat met iedere toeneming van lichaamslengte van **10 cm** het risico voor NHL steeds toeneemt met iets meer dan **20%**.

Vrouwen ondervinden van één of meer **zwangerschappen**, ten opzichte van vrouwen die nooit zwanger zijn geweest, een risicoverlaging voor folliculair lymfoom met een sterkte van **12%**. Dit

wordt aangetoond in 18 onderzoeken die tussen 1983 en 2005 zijn uitgevoerd en waaraan meer dan tweeënvijftig honderd vrouwen met en bijna zesduizend vrouwen zonder NHL deelgenomen hebben²¹⁸.

4.3 Leukemie

De lezer zal in dit boek tevergeefs zoeken naar de risicoverhogers voor kanker bij kinderen; in veel gevallen is dat kinderleukemie. Onderzoekers zijn een aantal risicoverlagers en risicoverhogers voor kanker bij kinderen op het spoor gekomen. Bespreking ervan valt buiten de opzet van dit boek. Derhalve beperkt de bespreking van leukemie zich tot de risicoverhogers en risicoverlagers voor volwassenen en ouderen.

Met een hoge consumptie van **koffie** en **thee** en het gebruik van **statines** zijn de mogelijkheden van risicoverlaging voor leukemie vooralsnog uitgeput. Slechts steeds één mega-onderzoek ondersteunt deze drie invloeden.

De vermijdbare risicoverhogers voor leukemie zijn **overgewicht**, **roken** en beroepsmatige blootstelling aan de stoffen **benzeen**, **formaldehyde** aan **pesticiden** en aan **straling**. De sterkten van de risico's van deze blootstelling zijn vaak een verdubbeling of meer.

4.3.1 Risicoverlagers

Met veertig onderzoeken, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, hebben onderzoekers de samenhang van het drinken van **koffie** met verschillende vormen van kanker vastgesteld⁴⁷⁸. Vast is komen te staan dat drinken van koffie, versus zich onthouden van koffie, een risicoverlager is voor leukemie met

een sterkte van **36%**.

Er zijn weinig risicoverlagers voor leukemie. Daarom is het verheugend te kunnen melden dat **statines** hierbij een rol kunnen vervullen. Italiaanse onderzoekers tonen aan^{326a} dat het gebruik van statines, ten opzichte van geen gebruik, een risicoverlager is voor leukemie met een sterkte van **17%**. Langdurig gebruik van statines, hetgeen bijna altijd het geval is bij patiënten die dit voorgeschreven krijgen voor een afwijkend cholesterol bloedconcentratie, bewerkstelligt een lichte verdere risicoverlaging voor leukemie. Zoals zo vaak, kan met zo'n lage risicosterkte volgend mega-onderzoek falen een verband tussen het gebruik van statines en leukemie te laten zien

Ook het drinken van veel **thee** zou risico verlagend voor leukemie zijn. In zeven onderzoeken, waaraan ruim duizend mensen met leukemie hun medewerking hebben verleend, is deze samenhang onderzocht⁴⁹⁷. Vergeleken met zelden- en nooit-drinkers van thee, genieten drinkers van veel thee -- zo'n vijf tot zes koppen per dag -- een risicoverlaging voor leukemie met een sterkte van **24%**. Voor het drinken van zeer grote hoeveelheden thee vinden deze onderzoekers een nog sterkere risicoverlaging, ten opzichte van nooit-drinkers van thee, namelijk van **43%**.

4.3.2 Risicoverhogers

Voor de groep van bloedkankers die leukemie wordt genoemd, is er een risico verhogende samenhang met beroepsmatige blootstelling aan **benzeen**. Benzeen is onder meer aanwezig in PX-10, een schoonmaakmiddel voor, onder meer, wapens en is tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw in het Nederlandse leger gebruikt.

Britse wetenschappers²²⁶ vinden in 16 studies een risico verhogende samenhang tussen beroepsmatige blootstelling aan benzeen en enige vorm van leukemie met een sterkte van **40%**. Voor

het type van acute myeloïde leukemie geeft een hoge blootstelling aan benzeen, ten opzichte van geen blootstelling, een risicoverhoging van meer dan **factor 2**. Voor chronische lymfocytische leukemie schat men, uitgaande van tien studies, de risicoverhoging van blootstelling, in vergelijking met afwezigheid van blootstelling, aan benzeen op ruim **30%**.

Voor het type van acute lymfatische leukemie blijkt uit een meta-analyse van 44 studies een risico verhoging van blootstelling aan benzeen met een sterkte van **44%**⁴²⁵. Acute lymfocytische leukemie wordt zelden bij volwassenen vastgesteld. Ook andere vormen leukemie, die onbesproken blijven in dit boek, blijken risicovol samen te hangen met de blootstelling aan benzeen.

Het balsemen van overledenen in de uitvaartbranche stelt werknemers vaak bloot aan **formaldehyde**. Ook in de cosmetische, hout- en textielindustrie komt deze stof vaak vrij. Patholoog-anatomen worden eveneens dikwijls aan deze stof blootgesteld. Men schat dat meer dan 2 miljoen werknemers in de V.S. regelmatig blootgesteld worden aan formaldehyde. Dat dit niet zonder gevaar is, blijkt uit mega-onderzoek van 15 studies⁴⁸⁶. Hieruit blijkt een hoge, ten opzichte van geen of lage, blootstelling aan formaldehyde een risicoverhoging voor leukemie met een sterkte van **54%**. Voor het type myeloïde leukemie vindt dit mega-onderzoek met zes studies een bijna **verdubbelde** risicoverhoging.

Met slechts twee onderzoeken, maar waaraan wel meer dan achtendertig duizend mensen uit bovengenoemde bedrijfstakken deelgenomen hebben, vindt een groep wetenschappers³⁵¹ dat een hoge, ten opzichte van geen blootstelling aan formaldehyde, risico verhogend samenhangt met leukemie met een sterkte van **53%**. Voor myeloïde leukemie in het bijzonder treffen ze een meer dan **verdubbelde** samenhang aan.

Onderzoek uit datzelfde jaar door een andere groep onderzoekers⁰²⁰ laat een ander beeld van de samenhang van

blootstelling aan formaldehyde en leukemie zien. Zij menen beroep te kunnen doen op kwalitatief betere studies dan voorgaande onderzoekers en slagen er **niet** in een risicoverhoging van beroepsmatige blootstelling aan formaldehyde en enig type van leukemie aan te tonen.

Overgewicht is een risicoverhoger voor kanker van de slokdarm, de lever, de alvleesklier en voor melanoom en NHL. Ook voor leukemie lijkt een dergelijke risico te bestaan. In vergelijking met mensen zonder overgewicht (BMI lager dan 25), ondervinden mensen met overgewicht (BMI tussen 25 en 29.9) en mensen met obesitas (BMI hoger dan 30) een risico verhogende samenhang met leukemie met sterkten van respectievelijk **14** en **39%**. Dit is het resultaat van mega-onderzoek dat gebruik maakt van negen studies, waaraan iets meer dan zeventienduizend mensen deelgenomen hebben²⁴⁴. Voor iedere **5 eenheden** BMI neemt het risico voor leukemie met **13%** toe. Obesitas geeft een risicoverhoging voor acute myeloïde leukemie met een sterkte van iets meer dan **50%**, voor chronische lymfocytische leukemie met een sterkte van **25%** en voor chronische myeloïde leukemie met een sterkte van **26%**.

Een andere onderzoeksgroep³³⁵ noteert een risico verhogende samenhang tussen BMI en leukemie met een sterkte van zo'n **20%**, met vergelijkbare risico's voor mannen en vrouwen. Honderdvierenveertig studies, waaraan bijna driehonderd duizend mensen met kanker hebben deelgenomen, leveren de gegevens voor deze bevinding. De samenhang tussen BMI en leukemie is in dit mega-onderzoek minder sterk is dan voor andere vormen van kanker. Een Noord-Amerikaanse onderzoeksgroep⁰⁷¹ toont een verhoogd risico voor obese mensen, ten opzichte van niet-obese mensen, voor de diagnose leukemie met een sterkte van **26%** en van bijna **30%** voor het overlijden aan deze vorm van kanker. Voor de onderscheiden vormen van leukemie is deze samenhang met obesitas **53%** voor acute myeloïde leukemie en **62%** voor acute lymfocytische leukemie. Een minder sterke risicoverhoging

is er met **17%** voor chronische lymfocytische leukemie met **16%** voor chronische myeloïde leukemie. Mannen lopen in dit opzicht meer risico dan vrouwen.

Een in dit verband laatste groep van wetenschappers¹¹⁹ treft met overigens slechts twee studies alleen voor vrouwen een risicoverhoging aan van obesitas (BMI hoger dan 30) voor leukemie en wel met een sterkte van **34%**.

De aanwijzing dat overgewicht risico verhogend samenhangt met leukemie is tamelijk overtuigend.

Van het beroepsmatig blootgesteld worden aan **pesticiden**, zoals dat in de land- en tuinbouw het geval is, is al sinds midden vorige eeuw bekend dat het een risicoverhoger is voor NHL. Ook voor leukemie lijkt dit het geval te zijn. Alle studies, 13 in getal en tussen 1990 en 2005 verricht, zijn in een mega-onderzoek samengebracht²⁹⁷. Mensen die beroepsmatig en langer dan tien jaar in contact komen met pesticiden ondervinden, in vergelijking met mensen voor wie dit niet het geval is, een verhoogd risico voor leukemie met een sterkte van **35%**.



Fig. 4.3.2.1 Net als voor NHL is overgewicht een risicoverhoger voor leukemie.

Ander mega-onderzoek⁴²¹ onderschrijft bovenstaande bevinding grotendeels voor myeloïde leukemie. Met 33 onderzoeken, verricht tussen 1979 en 2005, is vastgesteld dat mensen die beroepsmatig pesticiden toedienen aan gewassen, ten opzichte van vergelijkbare mensen die dit werk niet doen, een meer dan **verdubbeld** risico voor leukemie ondervinden. Mensen die betrokken zijn bij het productieproces van pesticiden ondervinden een meer dan **zesvoudig** verhoogd risico voor leukemie. Worden mensen, werkzaam in de land- en tuinbouw, vergeleken met mensen die niet in deze bedrijfstak werkzaam zijn, dan is er een risicoverhoging van het gebruik van

pesticides voor chronische myeloïde leukemie met een sterkte van ongeveer **40%**.

Gezien de aanwezigheid van benzeen in sigarettenrook zal de lezer er niet van opkijken dat ook er een verband bestaat tussen **roken** en leukemie. In 23 studies met zevenenzeventig honderd mensen met acute myeloïde leukemie zijn nooit-rokers, ooit-rokers en rokers met elkaar vergeleken¹⁴¹. Voor rokers en ooit-rokers is het risico voor leukemie, ten opzichte van nooit-rokers, verhoogd met respectievelijk **40** en **25%**, ongeacht het geslacht van de roker. Stoppen met roken levert een risicoverlaging voor leukemie op. Voorts is er een verband tussen het gemiddeld aantal sigaretten dat men per dag rookt en het risico: voor **minder dan 10; 10 tot 20; 21 tot 30** en **meer dan 31** sigaretten **per dag** zijn de respectievelijke risico's voor leukemie met een sterkte van **27, 36, 55** en **77%** verhoogd ten opzichte van niet-rokers. Ook het aantal jaren dat men rookt heeft invloed op dit risico.

In de V.S. worden bij medisch en tandheelkundig diagnostisch onderzoek jaarlijks meer dan vierhonderd duizend werknemers blootgesteld aan een lage dosis **straling**. Met 23 onderzoeken, gepubliceerd tussen 2005 en 2009, is een risico verhogende samenhang gevonden tussen veelvuldige blootstelling aan ioniserende straling en leukemie met een sterkte van **20%**¹⁰⁹. Voor chronische lymfocytische type is geen risicoverhoging gevonden.

Voor een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers voor leukemie, zie Fig. 4.3.a. (zie volgende pagina)

4.3.3 Onvermijdbare risico's

Lange mensen, in het bijzonder vrouwen, lopen groter risico voor darmkanker, rectumkanker, melanoom en NHL, dan kleine mensen. Bij 1.2 miljoen vrouwen die gemiddeld iets meer dan negen jaar gevolgd konden worden, is de samenhang tussen **lichaamslengte**

en verschillende vormen van kanker berekend. Wetenschappers¹⁶⁸ hebben deze vrouwen aan klassen van lichaamslengte toegewezen. Vrouwen kleiner dan 155 cm zijn vervolgens vergeleken met vrouwen groter dan 174 cm. Gevonden is dat met iedere toeneming van lichaamslengte van **10 cm** het risico voor leukemie met steeds **26%** toeneemt.

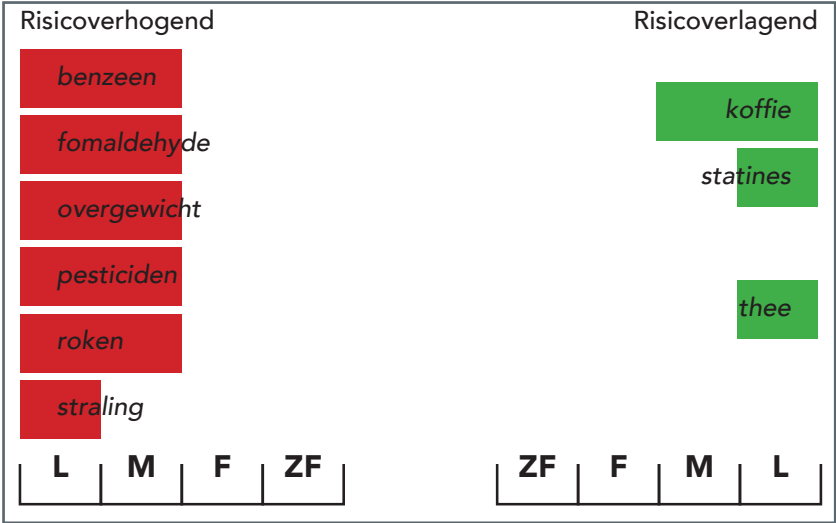


Fig. 4.3.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor leukemie. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

5 Vrouwelijke Kankers

5.1 Borstkanker

Het Integraal Kanker Centrum Nederland constateert dat borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland is met jaarlijks zo'n veertien- tot vijftienduizend nieuwe gevallen. Borstkanker is een vorm van kanker die nog steeds in opmars is. Ook in landen waar borstkanker vanouds weinig voorkomt, zoals China en Japan, vallen vrouwen in toenemende mate ten prooi aan deze ziekte. De verleiding is groot, maar onbewijsbaar, te stellen dat de overname van de westerse leefstijl en voedingspatroon deze toename veroorzaakt.

Door de grote aantallen vrouwen die borstkanker gekregen hebben en krijgen, geniet deze vorm van kanker de belangstelling van veel onderzoekers. Hierdoor is dan ook een omvangrijke hoeveelheid kennis beschikbaar gekomen over vermijdbare en onvermijdbare risico's voor borstkanker.

Voor borstkanker zijn een groot aantal vermijdbare risicoverlayers, zoals **aspirine**, **bisfosfonaat**, **carotenoïden**, **fyto-estrogenen**, de consumptie van veel **kruisbloemige groenten**, **laag vette zuivelproducten**, **sojavoeding**, **olijfolie**, **omega-3** vetzuren en intensieve **lichamelijke inspanningen** wellicht het regelmatig eten van **champignons**. De risicoverlaging van de inname van **vitamine D3** voor vrouwen, vooral zij die in de premenopauzale levensfase zijn, is het meest overtuigend. Als baby **borstvoeding** gekregen hebben, blijkt een risicoverlager voor borstkanker. De sterkten van deze invloeden zijn over het algemeen licht tot matig.

Veel van de risicoverhogers voor borstkanker zijn dezelfde als voor andere vormen van kanker, zoals **alcohol**, "de

pil”, overgewicht, roken en het eten van veel **vlees**. Daarentegen zijn veelvuldige blootstelling aan **kunstlicht ‘s nachts** en **psychologische stress** door een zéér ingrijpende emotionele gebeurtenis specifiek risico verhogend voor borstkanker. Het risico voor borstkanker van het ondergaan van **hormoontherapie** zien we ook voor eierstokkanker. De sterkten van de risicoverhogers voor borstkanker zijn licht tot matig.

5.1.1 Risicoverlagers

Het effect van aspirine is al voor het risico voor slokdarm-, maag-, darm-, en longkanker vastgesteld. Met 32 onderzoeken, waaraan ongeveer drieënvijftig duizend vrouwen met borstkanker hebben deelgenomen, is komen vast te staan⁰⁴⁷ dat het dagelijks gebruik van **aspirine**, ten opzichte van het afzien van dit gebruik, risico verlagend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **11%**. Bij een regelmatig gebruik van aspirine met een hoge dosering – 300 tot 500 mg -- neemt de risicoverlaging toe tot **20%**. Alle tot 2011 verrichte onderzoeken naar de samenhang van aspirine en een aantal vormen van kanker hebben een bijdrage geleverd aan deze bevinding.

Andere wetenschappers⁰⁰⁶ vinden in 17 studies dat regelmatig gebruik, ten opzichte van afzien, van aspirine een risicoverlager is voor borstkanker met een sterkte van **38%**. Het gebruik van aspirine gedurende minstens **twintig jaar** verlaagt het risico verder tot **42%**. Voorts hangt het gebruik van aspirine samen met risicoverlaging voor uitzaaiing van deze vorm van kanker met een sterkte van **31%**, maar niet met een risicoverlaging voor plaatselijke uitbreiding van de kanker. Het aantal studies waarop deze laatste vaststelling gebaseerd is, is overigens betrekkelijk gering.

Met bijna 2 miljoen deelnemers aan 33 onderzoeken is vastgesteld dat, in vergelijking met niet-gebruikers, regelmatige gebruikers van

aspirine op een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van **14%** kunnen rekenen²⁸⁵.

Met de bevindingen uit deze drie mega-onderzoeken is er bijna geen twijfel mogelijk dat het regelmatig gebruik van aspirine vrouwen bescherming tegen borstkanker geeft. Hoewel het maar een bescheiden risicoverlaging is, die bovendien pas na enige jaren van gebruik zijn vruchten afwerpt, is, in het licht van het hoge voorkomen van borstkanker, het bevorderen van gebruik van aspirine een bijdrage aan de preventie.

Het risico verlagend effect van aspirine voor borstkanker moet afgewogen worden tegen het verhoogde risico van dit middel voor maag- en hersenbloeding.

Bisfosfonaten zijn medicijnen die beogen botverlies tegen te gaan en hebben, als bijeffect, een bescheiden risicoverlaging voor darmkanker. Deze medicijnen zijn bekend onder de namen risedronaat (Actonel) en alendronaat (Fosamax). Voor borstkanker lijkt dit medicijn een sterker gunstig bijeffect te hebben dan voor darmkanker. Chinese onderzoekers hebben een mega-onderzoek uitgevoerd, waaraan meer dan vijftienduizend patiënten met borstkanker en bijna vijfentachtig duizend gebruikers van bisfosfonaten zonder deze ziekte, toegewezen aan vier onderzoeken, deelgenomen hebben²⁷⁷. De bevinding is dat het slikken, in vergelijking met het afzien van dit medicijn, een risicoverlager is voor borstkanker met een sterkte van **15%**. Voor het risico voor de meer ernstige (invasieve) vorm van borstkanker genieten gebruikers, vergeleken met niet-gebruikers van bisfosfonaten, een risicoverlaging van **32%**. Deze verlaging is echter pas merkbaar na minimaal een jaar gebruik. Daarna levert ieder bijkomend jaar van gebruik van bisfosfonaten steeds een **8%** verdere afname van het risico voor borstkanker op.

Hoewel dit betrekkelijk gunstige cijfers zijn, kunnen onderzoekers het samengaan van het slikken van dergelijke medicatie met veranderingen in leefstijl en voedingspatroon, niet opgemerkt hebben.

Uit 14 onderzoeken over hoe vrouwelijke baby's gevoed zijn, blijkt **borstvoeding** gekregen hebben een risicoverlager voor borstkanker te zijn met een sterkte van **12%**. Dit licht gunstige effect heeft alleen betrekking op vrouwen in hun premenopauzale levensfase. Het mega-onderzoek²⁹⁴ is gebaseerd op 11 studies die tussen 1966 en 2005 uitgevoerd zijn. Andere onderzoekers⁰¹¹ vinden een sterkere risicoverlaging van borstvoeding als baby voor latere borstkanker, namelijk **28%**. Deze laatste onderzoekers maken helaas geen onderscheid tussen risico's voor vrouwen in de pre- en de postmenopauzale fase.

Hoewel de resultaten van deze twee mega-onderzoeken in dezelfde richting wijzen, namelijk een lichte risicoverlaging van borstvoeding als baby voor borstkanker op latere leeftijd, is het te vroeg voor een conclusie. Voorts kan de betrouwbaarheid van dit soort informatie, gegeven de lange tussenliggende periode, in het geding zijn. Over de invloed van borstvoeding geven, in plaats van borstvoeding krijgen, op het risico voor borstkanker zijn geen gegevens beschikbaar.

Carotenoïden zijn bestanddelen van fruit en groenten, die ook als voedingssupplement beschikbaar zijn. Vrouwen die hoge concentraties van dergelijke carotenoïden *in hun bloed* hebben, hebben een lager risico voor borstkanker dan vrouwen die dit niet hebben. Met acht studies, waaraan meer dan drieduizend vrouwen met en bijna vierduizend vergelijkbare vrouwen zonder borstkanker deelgenomen hebben, vindt een groep wetenschappers¹²⁴ een risico verlagende samenhang tussen vrouwen die behoren tot hen



Fig. 5.1.1.1 De hoge concentratie luteïne in citrusfruit is een risicoverlager voor borstkanker.

met de 20% hoogste, in vergelijking met hen met de 20% laagste, concentraties β -caroteen -- een vorm van carotenoïde -- in hun bloed met borstkanker met een sterkte van **17%**. Voorts vinden ze een risicoverlagende samenhang van lycopene -- een stofje ook behorend tot de groep der carotenoïden -- in het bloed met borstkanker met een sterkte van **22%**. Andere bestanddelen van carotenoïden, namelijk α -caroteen, luteïne, zeaxanthine en β -cryptoxantine, hebben geen

samenhang met borstkanker. β -caroteen is in ruime mate aanwezig in zoete aardappelen en groene groenten en lycopeen zit in gekookte tomaten en tomatenketchup. Lycopeen is ook als voedingssupplement verkrijgbaar.

In overeenstemming met bovengenoemd onderzoek vindt weer een andere groep onderzoekers⁰¹⁴ dat iedere toename van **50 μ gram per deciliter** β -caroteen in het bloed gepaard gaat met een risicoverlaging voor borstkanker met steeds **26%**. Iedere toename van **10 μ gram per deciliter** α -caroteen in het bloed gaat gepaard met een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van steeds **18%**. Iedere toename van **25 μ gram per deciliter** luteïne in het bloed gaat gepaard met een risicoverlaging voor het ontwikkelen van borstkanker met een sterkte van steeds **32%**. De consument treft α -caroteen vooral aan in groene en rauwe groenten, terwijl luteïne in ruime mate in citrusfruit aanwezig is.

Een groep wetenschappers¹⁸⁴ die, in tegenstelling tot de twee eerder genoemde groepen van onderzoekers, geen bloedwaarden gebruiken, maar registraties uit voedingsvragenlijsten, vinden dezelfde richting waarin carotenoïden hun risico verlagende samenhang met borstkanker hebben: slechts de sterkten van de door hen gevonden samenhangen zijn geringer. In hun vergelijking tussen vrouwen die de hoogste inname van carotenoïden melden met vrouwen die de laagste inname van carotenoïden melden, lopen eerstgenoemden een slechts **9%** geringer risico voor borstkanker met α -caroteen en een slechts **6%** geringer risico met β -caroteen. Voor de andere bestanddelen, namelijk β -cryptoxanthine, luteïne en zeaxantine en lycopeen, vindt deze groep geen verband met borstkanker.

Hoewel de risicoafname van deze stoffen voor borstkanker gering is, is er overeenstemming tussen deze drie mega-onderzoeken. Voorts is een hoge of hogere inname van carotenoïden eenvoudig na te leven, omdat deze stoffen aanwezig zijn in onze voeding. De precieze concentraties van carotenoïden in voeding zijn voor de consument helaas moeilijk te bepalen.

Weinig mensen weten dat de consumptie van **champignons** een beschermende werking heeft voor borstkanker. Mega-onderzoek²⁵⁷ vat de bevindingen samen van tien studies, waaraan bijna zeventuizend vrouwen met borstkanker hebben deelgenomen. Iedere toeneming van gemiddeld **1 gram** consumptie van champignons **per dag** gaat gepaard met een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van **3%** voor vrouwen in hun premenopauzale fase en van **6%** voor vrouwen die zich hun postmenopauzale levensfase bevinden.



Fig. 5.1.1.2 Het regelmatig eten van champignons zorgt voor risicoverlaging van borstkanker.

Fyto-estrogenen zijn bestanddelen van planten, waarvan men vermoedt dat ze een risicoverlaging voor borstkanker teweegbrengen. Lignans vormen in het westerse voedingspatroon de belangrijkste vertegenwoordiger van fyto-estrogenen. Lignans zitten vooral in lijnzaad en sesamzaad, maar ook in granen, bonen, bessen, noten, thee en koffie. Een groep wetenschappers⁴²² heeft de hand weten te leggen op 23 onderzoeken en stelt vast dat een hoge consumptie

van plantingans geen rol speelt in de risicoverandering voor borstkanker. Echter, als men het effect van lignans voor vrouwen in de postmenopauzale fase nagaat, ten opzichte van vrouwen in deze levensfase die geen of een lage inname van lignans nastreven, is de sterkte van de risicoverlaging voor borstkanker **15%**. Bij een hoge aanwezigheid van zogeheten enterolignans in het bloed en in de urine is een afname van het risico voor borstkanker te verwachten met een sterkte van **27%**. Microflora in de dikke darm zetten plantenlignans om in enterolignans.

Andere onderzoekers⁰⁶⁰ vinden eveneens dat een hoge, ten opzichte van een lage, aanwezigheid van enterolignans in het bloed samenhangt met een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van **16%**. Met 21 studies hebben zij hun mega-onderzoek uitgevoerd en vinden, in overeenstemming met eerdere onderzoekers⁴²², dat voor de groep vrouwen als geheel een hoge consumptie van lignans niet samenhangt met een veranderd risico voor borstkanker. Echter, vrouwen die in hun postmenopauzale fase een hoge consumptie van lignans nastreven, kunnen rekenen op een risicoverlaging voor borstkanker van **14%**.

Er zijn slechts twee mega-onderzoeken op dit terrein uitgevoerd. Nochtans lijkt de consumptie van fyto-estrogenen voor de preventie van borstkanker bij vrouwen in hun postmenopauzale levensfase veelbelovend.

Het regelmatig eten van **kruisbloemige** groenten, zoals broccoli, bloemkool en spruitjes, brengt een bescheiden gezondheidswinst met zich mee voor maag-, darm- en longkanker. Voor borstkanker is nagegaan of en in welke mate een hoge consumptie van kruisbloemige groenten het risico voor borstkanker verandert. Met 13 studies, waarin vrouwen met een hoge en vrouwen met een lage consumptie van dit type van groenten vergeleken worden met betrekking tot hun kans op borstkanker, wordt aangetoond²⁷² dat het veelvuldig eten van kruisbloemige groenten een risicoverlager voor borstkanker is

met een sterkte van **15%**. Ook hier geldt dat het veelvuldig eten van kruisbloemige groenten eenvoudig in het voedingspatroon ingepast kan worden.



Fig.5.1.1.3 Broccoli, bruine rijst en tofoe: een smakelijke en gezonde combinatie.

Lichamelijke inspanning geeft een risicoverlaging voor borstkanker, zoals het dat ook geeft voor slokdarm- maag- darm- en longkanker. Met gegevens van bijna vierenzestig duizend vrouwen met borstkanker, verdeeld over 31 onderzoeken, vindt een groep Chinese wetenschappers⁴⁵¹ dat veel lichamelijke inspanning, in vergelijking met geen of weinig lichamelijke inspanning, risico verlagend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **12%**. Wanneer de omschrijving lichamelijke inspanning wordt verbreed tot huishoudelijk werk, dan neemt het risico iets verder af tot **13%**. Verder blijkt uit dit mega-onderzoek dat vrouwen met een BMI lager dan 25 en zij die de menopauze nog niet bereikt hebben, met risico verlagende sterkten van respectievelijk **28** en **23%**, sterker profiteren van een dergelijke lichamelijke inspanning, dan zij die niet aan deze criteria voldoen.

Voorts hangt deze risicovermindering samen met de duur en sterkte van de lichamelijke inspanning.

Er is al enige tijd discussie over de mogelijke samenhang tussen de consumptie van **melk**, inclusief calcium, en kanker. De Nurses Health Study heeft in de periode van 1980 tot 1996 bijna negentigduizend vrouwen kunnen volgen³⁶³. Bij ruim drieëntwintig honderd van hen is in hun postmenopauzale levensfase een ernstige vorm van borstkanker vastgesteld, evenals bij 827 vrouwen die nog niet de menopauze bereikt hadden. Uit de bestudering van hun voedingspatroon blijkt dat voor vrouwen in de postmenopauze noch het gebruik van zuivelproducten, noch de calciumopname en de concentratie vitamine D in het bloed verband houden met het risico voor borstkanker. Voor vrouwen in de *premenopauzale* levensfase echter blijkt het gebruik van (uitsluitend) laag vette zuivelproducten en van afgeroomde zuivelproducten, vaker dan één keer per dag, ten opzichte van het afzien van deze producten of minimaal gebruik, een risicoverlaging voor borstkanker te geven met een sterkte van ongeveer **30%**. Voor vrouwen in de premenopauzale fase hangt de inname van **calcium** via de voeding van gemiddeld meer dan 800 mg per dag, ten opzichte van vrouwen in deze fase die gemiddeld minder dan 200 mg calcium per dag innemen, eveneens risico verlagend samen met borstkanker en wel met een sterkte van **32%**.

Andere onderzoekers vinden met 15 studies⁰⁷⁸ dat vrouwen met de hoogste inname van calcium (niet nader gespecificeerd), ten opzichte van hen met de laagste inname, met een risicoverlaging van **19%** zich beschermd weten tegen borstkanker.

Een Britse groep⁰⁵⁷, tenslotte, toont met zeven hoogwaardige studies met ruim tienduizend deelnemers aan dat dagelijks gebruik van calcium supplementen van 500 mg of meer, *zonder* toevoeging van vitamine D, gedurende een gemiddelde duur van vier jaar vrouwen **geen bescherming** tegen borstkanker geeft. De onderzoekers concluderen dat vitamine D een rol speelt bij de opname van calcium

in het lichaam.

Olijfolie, dat ook deel uitmaakt van het mediterrane voedingspatroon en waarvoor een risicoverlaging voor maag-en darmkanker is gevonden, is eveneens onderzocht met betrekking tot borstkanker. Vijf studies hiernaar zijn getraceerd³²⁷. Gevonden is dat de hoogste gebruikers, ten opzichte van de laagste gebruikers van olijfolie, een risicoverlaging voor borstkanker genieten met een sterkte van **55%**.

Een hoge inname van **omega-3** vetzuren, ook wel meervoudig onverzadigde vetzuren genoemd, is een risicoverlager voor borstkanker. Wetenschappers hebben 17 studies onder handen genomen die deze samenhang onderzocht hebben⁴⁹³. Hieraan hebben iets meer dan zestigduizend vrouwen met en meer dan vijfhonderd duizend vrouwen zonder deze vorm van kanker deelgenomen. Het resultaat is dat iedere gemiddelde **dagelijkse** inname van **0.1 gram** meervoudig onverzadigde vetzuren gepaard gaat met een risicoverlaging voor borstkanker van steeds **5%**. Een hoog, versus een laag of geen, gebruik van α -linoleenzuur geeft geen bescherming tegen borstkanker, toont dit onderzoek ook aan. Omdat aan omega-3 vetzuren nog andere heilzame effecten worden toegeschreven, is het gebruik ervan aan te bevelen.

Het is bekend dat vrouwen van Aziatische oorsprong een aanzienlijk geringer risico lopen voor borstkanker dan westerse vrouwen. Dit schrijft men toe aan de hoge consumptie van **sojavoeding**, zoals tofoe en sojamelk. Sojabonen zijn de belangrijkste bron voor isoflavonen, welke laatste ook horen tot de klasse van de fyto-estrogenen. Een bestanddeel van soja is dus estrogeen en kan onder bepaalde omstandigheden echter ongeremde celgroei bewerkstelligen. Alleen al om deze reden is het moeilijk kwalitatief hoogwaardig onderzoek uit te voeren naar het effect van sojavoeding.

Achttien onderzoeken die tussen 1978 en 2004 uitgevoerd zijn, maken gewag⁴¹¹ dat een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van soja risico verlagend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **14%**. Merkwaardig genoeg slaagt dit onderzoek er niet in voor vrouwen van Aziatische oorsprong een verband tussen de consumptie van soja en het risico voor borstkanker vast te stellen. Dit mega-onderzoek laat zien dat het gunstige effect van een hoge, vergeleken met geen, consumptie van sojavoeding 7% meer risico verlagend is voor borstkanker bij vrouwen in de premenopauzale fase dan bij vrouwen in hun postmenopauzale levensfase.

Een andere groep wetenschappers⁴⁴⁴ meent er in geslaagd te zijn de consumptie van soja via de voeding betrouwbaar in beeld te krijgen. Met acht studies vinden zij dat met een toenemende consumptie van sojavoeding het risico voor borstkanker afneemt. Vergeleken met de laagste consumptie van sojavoeding van gemiddeld 5 mg isoflavonen per dag is er een risicoverlaging van **12%** bij een gemiddelde inname van ongeveer **10 mg** soja-isoflavonen **per dag** en een risicoverlaging voor borstkanker van bijna **30%** bij een gemiddelde inname van **20 mg** of meer soja-isoflavonen **per dag**. Er is geen verband tussen de inname van soja en het risico voor borstkanker in landen waar de gemiddelde dagelijkse inname van soja de hoeveelheid van gemiddeld 15 mg per dag niet te boven gaat.

Soja-isoflavonen—aanwezig in bijvoorbeeld tofoe -- hebben een risico verlagende samenhang met borstkanker voor vrouwen van Aziatische origine met een sterkte van **24%**, maar niet voor westerse vrouwen. Dit vinden wetenschappers in 14 onderzoeken¹²¹, een bevinding die overigens strijdig met bovengenoemd onderzoek⁴¹¹.

Soja voeding is in westerse landen niet populair, maar soja-isoflavonen zijn als voedingssupplement te verkrijgen. Er zijn aanwijzingen dat de consumptie van sojavoeding erfelijke vormen van borstkanker bevordert: ga daarom niet op eigen houtje experimenteren met sojavoeding of met soja-isoflavonen als voedingssupplement, maar raadpleeg een arts.

De samenhang tussen in het bloed circulerende **vitamine D3** en het risico voor borstkanker is al bijna twee decennia onderwerp van onderzoek. Een afname van **28%** van de kans op deze vorm van kanker hangt voor vrouwen samen met het gebruik van **500 IU vitamine D per dag**—ook als supplement -- ten opzichte van vrouwen die zich in het gebruik beperken tot minder dan 150 IU vitamine D per dag³⁶³.

Bij *bloedconcentraties* vitamine D3 van **6, 18, 29, 37** en **48 ng per ml** wordt in mega-onderzoek¹⁵⁸ een risicoverlaging voor borstkanker met sterkten van respectievelijk **0, 10, 30, 30** en **50%** gevonden. Vrouwen met een vitamine D3 bloedconcentratie van 52 ng per ml hebben **50%** minder risico borstkanker te ontwikkelen dan vrouwen met een bloedconcentratie van minder dan 13 ng per ml.

Terwijl van de hoogste, ten opzichte van de laagste, inname van vitamine D een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van **9%** is te verwachten, is dat voor de in het bloed circulerende equivalent van vitamine D aanzienlijk hoger. Zeven studies in een mega-onderzoek leren ons⁰⁷⁸ dat vrouwen met de hoogste, in vergelijking met hen met de laagste, bloedconcentraties vitamine D een risicoverlaging voor borstkanker ondervinden met een sterkte van **45%**.

Met 11 studies, verenigd in een mega-onderzoek, vinden onderzoekers³⁰⁰ een risicoverlaging van in het bloed circulerende vitamine D3 voor borstkanker: vrouwen die behoren tot de groep van 20% met de hoogste concentratie ondervinden, in vergelijking met vrouwen die behoren tot de groep met de 20% laagste concentratie in het bloed circulerende vitamine D3, een risicoverlaging voor borstkanker met een sterkte van **39%**. Een vitamine D3 bloedconcentratie van meer dan **47 ng per ml** hangt, in vergelijking met een concentratie lager dan 10 ng per ml, samen met een **50%** lagere kans op borstkanker. Voor iedere toename van **10 ng per ml** is er een afname van het risico voor borstkanker van steeds **10%** te verwachten. Voor vrouwen die leven boven de 37^e noorder

breedtegraad neemt het bovengenoemde verschil zelfs toe tot **44%**.

Inname van gemiddeld 4000 IU per dag van vitamine D3 is volgens onderzoekers uiterst gewenst voor de preventie van borstkanker. De huidige richtlijn met een dagelijkse inname van 600 tot 800 IU een bloedconcentratie van 4 tot 6 nanogram (ng) per ml tot stand te brengen, wordt ontoereikend geacht.

De resultaten van al het tot op dat moment verrichte onderzoek kan samengevat¹⁸³ worden met de vaststelling dat vrouwen die een inname van calcium uit voeding van 600 mg per dag nastreven, een inname van vitamine D uit voeding van ongeveer 4000 IU per dag halen en daarmee een vitamine D bloedniveau van ongeveer 30 ng per ml bereiken, het minste risico voor borstkanker lopen.

Vrouwen met de hoogste bloed concentraties van in het bloed vitamine D hebben een ongeveer **50%** lager risico borstkanker te krijgen, dan vrouwen met de laagste concentraties van deze vitamine. Dit vinden wetenschappers met een mega-onderzoek dat 21 studies omvat⁰⁷⁹.

Ondanks de positieve berichten over de preventieve werking van het slikken van vitamine D3 supplementen voor borstkanker, slaagt een andere groep onderzoekers³⁸⁰ met overigens slechts iets meer dan drieënvijftig honderd vrouwen die in hun *postmenopauze* verkeren, niet in enig effect van het slikken van vitamine D supplementen op het voorkómen van borstkanker aan te tonen. Ook de dosering en wijze van toediening hebben volgens de onderzoekers geen invloed op het risico voor borstkanker. Volledigheidshalve wordt opgemerkt dat het hier deelnemers aan onderzoeken betreft, waarin 50% van de deelnemers het actieve middel -- vitamine D3 -- krijgt en de andere 50% een nepmiddel.

Een weer andere onderzoeksgroep⁰³⁰ vindt in hun mega-onderzoek van negen studies, waaraan ruim vijfduizend vrouwen

met en vierenzestig honderd vrouwen zonder borstkanker hun medewerking verleend hebben, dat voor vrouwen in hun postmenopauzale levensfase iedere toename van **5 ng per ml** vitamine D3 bloedconcentratie een risicoverlager is voor borstkanker met een sterkte van steeds **12%**. Bij een waarde hoger dan 35 ng per ml wordt geen verdere risicoverlaging voor borstkanker gevonden. Voor vrouwen in hun *premenopauzale fase* is in dit onderzoek geen verband tussen vitamine D en het risico voor borstkanker gevonden.

Het is geweldig te constateren dat onze gewone dagelijkse voeding zoveel mogelijkheden geeft voor de preventie van borstkanker. Daar is geen superfood voor nodig.

5.1.2 Risicoverhogers

In weerwil van het dikwijls bejubelde gezondheidseffect van een geringe consumptie van alcohol, valt er een kanttekening te maken voor borstkanker. Al aan het begin van het vorige decennium laat onderzoek een risicovolle samenhang tussen **alcohol** en borstkanker zien. Een Britse groep onderzoekers¹⁷³ vindt bij ruim achtenvijftig duizend vrouwen, die zich in een vergevorderde fase van borstkanker bevinden en die vergeleken worden met iets meer dan vijfennegentig duizend vrouwen zonder borstkanker, dat een gemiddeld gebruik van 35 tot 44 gram alcohol per dag (4 tot 5 glazen), ten opzichte van geheelonthouding, risico verhogend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **32%**. Een gemiddeld gebruik van meer dan 45 gram alcohol per dag verhoogt dit risico tot **46%**. Het helpt wellicht te bedenken dat met gemiddeld ieder glas of **10 gram alcohol per dag** het risico voor borstkanker met iets meer dan **7%** toeneemt. Deze toename is dezelfde voor ooit-rokers en nooit-rokers.

Een groep gerenommeerde onderzoekers⁰²² schrijft voor het willekeurige jaar 2004 mondiaal vijfduizend extra gevallen van

borstkanker toe aan een *licht* gebruik -- minder dan gemiddeld één drankje per dag -- van alcohol. Dit geringe, maar niettemin onverwachte, effect is belangrijk in het licht van in het algemeen bescheiden gebruik van alcohol door vrouwen. Met 98 onderzoeken, waaraan meer dan vijftien duizend vrouwen die alcohol gebruiken en iets meer dan zestig duizend geheelonthouders deelgenomen hebben, toont een andere groep wetenschappers²²⁵ aan dat het drinken van alcohol, versus geheelonthouding, risico verhogend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **22%**. Iedere extra consumptie van gemiddeld **10 gram alcohol per dag** is risico verhogend voor borstkanker met een sterkte van steeds **10%**. Noch het type drank dat geconsumeerd wordt, noch de vaststelling of de vrouw zich in haar in pre- dan wel postmenopauzale levensfase bevindt, oefent invloed uit op de richting en sterkte van deze samenhang.

In een mega-onderzoek van bijna zeshonderd studies, die in totaal bijna een half miljoen vrouwen omvat, vinden eerder vermelde onderzoekers⁰²³ dat vrouwelijke zware drinkers, ten opzichte van geheelonthouders, een risicoverhoging voor borstkanker ondervinden met een sterkte van **61%**. Tevens neemt met toenemend gebruik van alcohol het risico voor borstkanker evenredig toe.

Dat het slikken van de **anticonceptiepil** een licht verhoogd risico voor borstkanker met zich meebrengt is alom bekend. Dit wordt bevestigd in het resultaat van drie recente mega-onderzoeken. In 2012 vinden onderzoekers⁵⁰⁴ bij bijna twaalfduizend vrouwen met borstkanker en toegewezen aan 13 studies dat voor iedere **tien jaar** dat een vrouw "de pil" gebruikt haar risico voor borstkanker met steeds **14%** toeneemt.

Een groep andere onderzoekers⁰¹¹ vindt in de studies die tot 2011 verricht zijn dat vrouwen die de anticonceptiepil slikken een **10%** risicoverhoging voor borstkanker ondervinden. Een derde groep wetenschappers¹⁶⁵ constateert dat gebruik, ten opzichte van het afzien, van de pil een risicoverhoging voor borstkanker met een

sterkte van **8%** bewerkstelligt. Dit risico is hoger voor hen die recent met de anticonceptiepil begonnen zijn.

Deze drie mega-onderzoeken vinden een lichte risicoverhoging van het gebruik van de anticonceptiepil voor borstkanker.

Wetenschappers⁰⁸⁶ vinden bij bijna honderdduizend vrouwen tussen 26 en 46 jaar, die vijf jaar lang gevolgd konden worden en bij wie zich bij iets meer dan zevenhonderd van hen borstkanker ontwikkelde, dat met toenemende inname van **dierlijke vetten** het risico voor borstkanker evenredig toeneemt tot een sterkte van **35%**. Dit betreft zowel verzadigde als onverzadigde dierlijke vetten. Plantaardige vetten hebben geen ziekmakend effect. Het nagaan van de invloed van verschillende voedselgroepen in dit mega-onderzoek laat zien -- niet verrassend overigens -- dat de consumptie van veel rood vlees (zie verder) het meeste risico oplevert voor borstkanker voor vrouwen in de premenopauzale levensfase.

Hormoontherapie wordt gegeven om de onaangename gevolgen van de overgang te verlichten. Deze behandeling ligt vaak onder vuur vanwege zijn vermeende of daadwerkelijke bijwerkingen. Onderzoekers³³⁴ hebben gegevens gebruikt van meer dan een miljoen vrouwen, die in de periode van 1996 tot 2001 gevolgd konden worden. Ze vinden dat, in vergelijking met nooit-gebruikers, huidige gebruikers van hormoontherapie een meer dan **verdubbeld** risico voor de meeste vormen van borstkanker ondervinden. Met een toenemend BMI vermindert de risicoverhoging van hormoontherapie voor borstkanker echter enigszins. Eerder genoemde onderzoekers⁰¹¹ vinden een risicoverhoging van het gebruik, in vergelijking met het afzien, van hormoontherapie met borstkanker met een sterkte van **23%**. Evenwel, na het stoppen met hormoontherapie zou dit risicoverschil binnen twee jaar verdwenen zijn.

Bedenk dat bij je individuele risico van, stel, 8% voor

borstkanker het gebruik van hormoontherapie je risico tot iets minder dan 10% verhoogt: 23% van 8% is iets minder dan 2%. Trek vervolgens van die 10% de risicoverhoging het positieve effect van hormoontherapie af, namelijk meer welbevinden, waardoor minder alcohol en minder roken. Hormoontherapie is overigens een risicoverlager voor slokdarm- darm- en longkanker.

Regelmatige en langdurige blootstelling aan **kunstlicht 's nachts**, in combinatie met een ontregeld waak-slaapritme, vermindert de aanmaak van het hormoon melatonine. Men vermoedt dat vrouwen die voor hun werk dikwijls nachtdiensten draaien gevaar lopen melatoninetekort te ontwikkelen. Een te lage melatoninespiegel zou de aanmaak van estrogen bevorderen, wat risico verhogend is voor borstkanker. In het bijzonder verpleegsters, die veelvuldig nachtdiensten draaien, en stewardessen, die werkzaam zijn op vluchten die tijdzones overschrijden, zouden dit risico lopen. Met 13 onderzoeken is voor de beroepsgroepen van verpleegkundigen en stewardessen een risico verhogende samenhang van deze beroepen met borstkanker met sterkten van respectievelijke **51** en **44%** aangetoond²⁹⁶. De onderzoekers vinden dit in vergelijking met vrouwen met overeenkomstige beroepen, maar die 's nachts niet aan kunstlicht worden blootgesteld. Dat beiden beroepsgroepen, stewardessen en verpleegkundigen, vergelijkbare risico's lopen, betekent dat noch atmosferische omstandigheden, noch het inademen van schadelijke dampen of blootstelling aan elektromagnetische bronnen in vliegtuigen voor dit risico verantwoordelijk zijn.

Vrouwen die dit soort risico's lopen—zeker als ze aan nog aan andere risicoverhogers voor borstkanker onderhevig zijn—doen er goed aan, uiteraard in overleg met hun arts, farmacologische doses melatonine te gebruiken.

Met 423 gevallen van kanker bij ruim zestien duizend stewardessen, die een kleine twintig jaar gevolgd konden worden, is, ten opzichte van vergelijkbare vrouwen met een ander beroep, het optreden van borstkanker verhoogd met **40%**⁰⁶³. Met een mega-onderzoek van alle studies die tussen 1966 en 2005 verschenen zijn en waaraan meer dan vijftien duizend stewardessen deelgenomen hebben, schatten Japanse onderzoekers⁴⁰³ het verhoogde risico van dit beroep, in vergelijking met dat van een ander beroep dan stewardess, voor borstkanker op een sterkte van **41%**.

Recent hebben twee groepen van onderzoekers^{214, 200} met respectievelijk 15 en 16 onderzoeken, aanzienlijk geringere of zelfs ontbrekende risico's gevonden voor borstkanker bij vrouwen die nachtdiensten draaien of gedraaid hebben. Dat er toch iets aan de hand is met het draaien van nachtdiensten en het risico voor borstkanker toont weer een andere onderzoeksgroep⁴³⁰ aan. Die vindt met tien onderzoeken dat voor iedere **vijf jaar** die een vrouw regelmatig nachtdiensten draait, de risicoverhoging voor borstkanker met een sterkte van steeds **3%** toeneemt.

Hoewel het risico voor stewardessen in de loop der jaren enigszins lijkt te zijn afgenomen, vermoedelijk vanwege het rookverbod in vliegtuigen, draagt een beroep met veel blootstelling aan kunstlicht enig risico voor borstkanker met zich mee.

Hoewel **overgewicht** voor slokdarm- en darmkanker, HCC, alvleesklierkanker en leukemie een verhoogd risico geeft, wordt voor vrouwen in hun postmenopauzale levensfase hiervoor geen verhoogd risico voor borstkanker gevonden³³⁵. Onderzoekers hebben 141 studies in een mega-onderzoek ondergebracht, waaraan bijna driehonderd duizend mensen met een of andere vorm van kanker deelgenomen hebben.

Met 50 studies met meer dan 2 miljoen deelnemers, vinden wetenschappers ook voor vrouwen in de premenopauzale fase geen verband tussen lichaamsgewicht, uitgedrukt in BMI, en borstkanker⁰⁸³.

Vrouwen in de postmenopauzale fase die de hoogste 20% van de BMI's vertegenwoordigen, lopen daarentegen, in vergelijking met vrouwen met de 20% laagste BMI's, een verhoogd risico van **10 tot 15%** borstkanker te ontwikkelen.

Alle onderzoeken, die tussen 2000 en 2012 op dit gebied verricht zijn, zijn in een mega-onderzoek samengevat⁰⁰⁷ en nemen de invloed van etniciteit in hun resultaten mee. Gevonden is dat voor vrouwen in de premenopauzale levensfase iedere toename van het lichaamsgewicht met **5 BMI-eenheden** gepaard gaat met een *risicoverlaging* voor borstkanker met een sterkte van **5 tot 7%**. Wanneer etniciteit erbij wordt betrokken, dan neemt, voor vrouwen van Aziatische oorsprong in hun premenopauzale fase, met de toename van het BMI het risico voor borstkanker met **8%** licht toe, in plaats van af. Voor vrouwen die zich in hun postmenopauzale levensfase bevinden, vinden andere onderzoekers¹¹⁹ een risicoverhoging van obesitas (BMI hoger dan 30) voor borstkanker met een sterkte van **25%**. Dit resultaat is gevonden met 11 studies.

Een maat van lichaamsgewicht die men de laatste jaren vaker gebruikt, is de verhouding middelomtrek tot heupomtrek (waist-to-hip ratio [WHR]). Van een doorbraak in het onderzoek naar de samenhang tussen lichaamsgewicht en borstkanker is sprake als een groep wetenschappers⁰⁰⁷ constateert dat met iedere toename van **0.1 eenheden** WHR het risico voor borstkanker toeneemt: voor Aziatische premenopauzale vrouwen is deze toename het grootst, namelijk steeds **19%** en voor vrouwen met andere etniciteit is dat steeds tussen de **5 en 6%**. Uit dit onderzoek blijkt het belang van verdeling van lichaamsvet en etniciteit bij het inschatten van het risico van lichaamsgewicht voor borstkanker.

Overgewicht levert een bescheiden, doch vermijdbare bijdrage aan het geheel van risicoverhogers voor borstkanker.

Het blijkt zinvol **psychologische stress** tijdig te onderkennen en te behandelen, om het risico voor, onder meer, borstkanker te

verkleinen. Dit is de uitkomst van een belangwekkend onderzoek²⁶⁵. Het resultaat van dit mega-onderzoek van zeven studies, waaraan bijna honderdduizend vrouwen hebben deelgenomen, is dat het meemaken van een ingrijpende gebeurtenis, in vergelijking met het verschoond blijven van zo'n gebeurtenis, risico verhogend samenhangt met borstkanker met een sterkte van **50%**. Voor zéér ingrijpende gebeurtenissen blijkt, ten opzichte van verschoond blijven van dergelijke gebeurtenissen, zelfs een **verdubbeling** van het risico voor borstkanker. Dit verbluffende resultaat biedt mogelijkheden voor psychologische hulpverlening bij de preventie van borstkanker.

Hetaandeel van stress door een ongunstige gezin-werk combinatie, herkenbaar voor jonge vrouwen met een gezin en carrière-ambities, blijkt geen risicoverhoger voor borstkanker, evenmin voor darm- long- en, bij mannen, voor prostaatkanker. Dit zijn de bevindingen van een omvangrijk onderzoek¹⁷⁹, waaraan meer dan honderdduizend mannen en vrouwen uit 12 Europese landen, die gedurende gemiddeld 12 jaar gevolgd zijn, hebben deelgenomen.

Het, uiteraard met hun instemming, volgen van vrouwen die hun partner of een gezins- of familielid hebben verloren of een ander ernstig trauma hebben doorgemaakt, is preventief voor borstkanker.

Onderzoek naar de precieze bijdrage van **roken** aan borstkanker wordt bemoeilijkt doordat het roken van sigaretten bijna altijd samengaat met het drinken van alcohol. Niettemin is het de moeite waard op zijn minst een benadering van het eventuele risico van roken voor borstkanker in te schatten. Al aan het begin van het vorige decennium slaan onderzoekers²²⁸ alarm met hun bevindingen. Met alle onderzoeken die tussen 1984 en 2000 uitgevoerd zijn, laten ze in hun mega-onderzoek een risicoverhoging van ooit-roken, ten opzichte van nooit-roken, voor borstkanker zien met een sterkte van **10%**. Voor

vrouwen in de premenopauzale fase is deze samenhang twee keer zo sterk, namelijk **21%**. Duur van het roken en aantal sigaretten dat men per dag rookt, hangen beide sterk samen met het risico voor borstkanker, wat de betrouwbaarheid van dit verband versterkt.

Andere onderzoekers¹¹⁵ vinden dat vrouwen die voorafgaand aan hun eerste zwangerschap roken, in vergelijking met vrouwen die nooit gerookt hebben, **10%** meer risico hebben borstkanker te ontwikkelen. Drieëntwintig onderzoeken leveren de gegevens voor deze vaststelling.

Met gegevens uit de American Cancer Society Prevention Study II Nutrition Cohort, waarin bijna vierenzeventig duizend vrouwen gedurende gemiddeld 14 jaar zijn gevolgd, is mega-onderzoek¹⁵⁹ verricht naar het verband tussen roken en borstkanker. In deze groep van vrouwen heeft zich in die periode bij bijna vierduizend van hen een ernstige vorm van borstkanker ontwikkeld. Verschillende groepen van vrouwen zijn met elkaar vergeleken. Huidige rokers lopen **12%** hoger risico en vrouwen die gestopt zijn met roken lopen **9%** hoger risico voor borstkanker dan nooit-rokers. Vrouwen die al vóór de geboorte van hun eerste kind zijn gaan roken, hebben **21%** hoger risico voor borstkanker dan niet-rokers.

Het is onderzoekstechnisch riskant mensen die aan (borst)kanker lijden te vragen of ze als kind of als volwassene al dan niet aan tabaksrook zijn blootgesteld (geweest). Iedereen die aan een ernstige ziekte lijdt gaat op zoek naar mogelijke oorzaken. Mogelijk is dit aan de hand geweest bij het mega-onderzoek²²⁹, dat met 11 studies een risico verhogende samenhang aantreft van meerroken met borstkanker met een sterkte van **43%**. Voor rokers, ten opzichte van nooit-rokers, wordt een risicoverhoging van meerroken voor borstkanker met een sterkte van **60%** gevonden. Een andere groep wetenschappers²⁹⁸ heeft 14 studies getraceerd die het verband tussen blootstelling aan tabaksrook en borstkanker onderzoeken. Het resultaat is een verontrustende **70%** verhoogd risico van roken voor vrouwen in hun

premenopauzale levensfase. De onderzoeken die de blootstelling aan tabaksrook het beste kunnen vaststellen, laten een iets meer dan **verdubbeling** van het risico voor borstkanker zien.

Een laatste groep onderzoekers³²² toont echter aan dat zij die melden als kind of als volwassene blootgesteld te zijn aan sigarettenrook en zij die melden dat niet te zijn geweest **niet** verschillen in het risico dat ze lopen voor borstkanker. Zeven onderzoeken verschaffen de gegevens voor dit resultaat.

Met deze drie mega-onderzoeken met gedeeltelijk tegengestelde resultaten en de problemen die de uitvoering van zo'n onderzoek met zich meebrengt, is het nu niet mogelijk een uitspraak te doen over het risico van meeroken voor borstkanker.

Het eten van veel rood vlees en vleeswaren is een risicoverhoger voor diverse vormen van kanker, zoals slokdarm- maag- darm- long- en alveolairkanker. Hoe is dit voor borstkanker? Mega-onderzoek³⁹⁹ laat zien dat voor vrouwen in de premenopauzale fase een hoge, in vergelijking met een lage of geen, consumptie van **rood vlees** een risicoverhoger is voor borstkanker met een sterkte van **24%**.

Twijfel over de houdbaarheid van deze vaststelling komt voor rekening van een andere groep wetenschappers⁰⁰². Uit de 18 onderzoeken die zij in hun mega-onderzoek ondergebracht hebben, blijkt dat voor vrouwen voorafgaand aan de menopauze een hoge, in vergelijking met geen of een lage, consumptie van rood vlees en vleeswaren, **niet** samenhangt met borstkanker. Voor vrouwen in de postmenopauzale fase is de samenhang van het eten van vlees met borstkanker aantoonbaar, maar verwaarloosbaar klein. Deze discrepantie tussen bevindingen is merkwaardig. De vleeslobby, die immers grote belangen heeft te verdedigen, kan onderzoekers beïnvloed hebben.

De discussie over de invloed van het eten van vlees op borstkanker lijkt voorlopig onbeslist en zijn we in afwachting van verder onderzoek. Overigens is op basis van onderzoek met een groep van bijna

drieduizend mensen met diverse vormen van kanker, vastgesteld³⁹³ dat een veganistisch voedingspatroon risico verlagend samenhangt

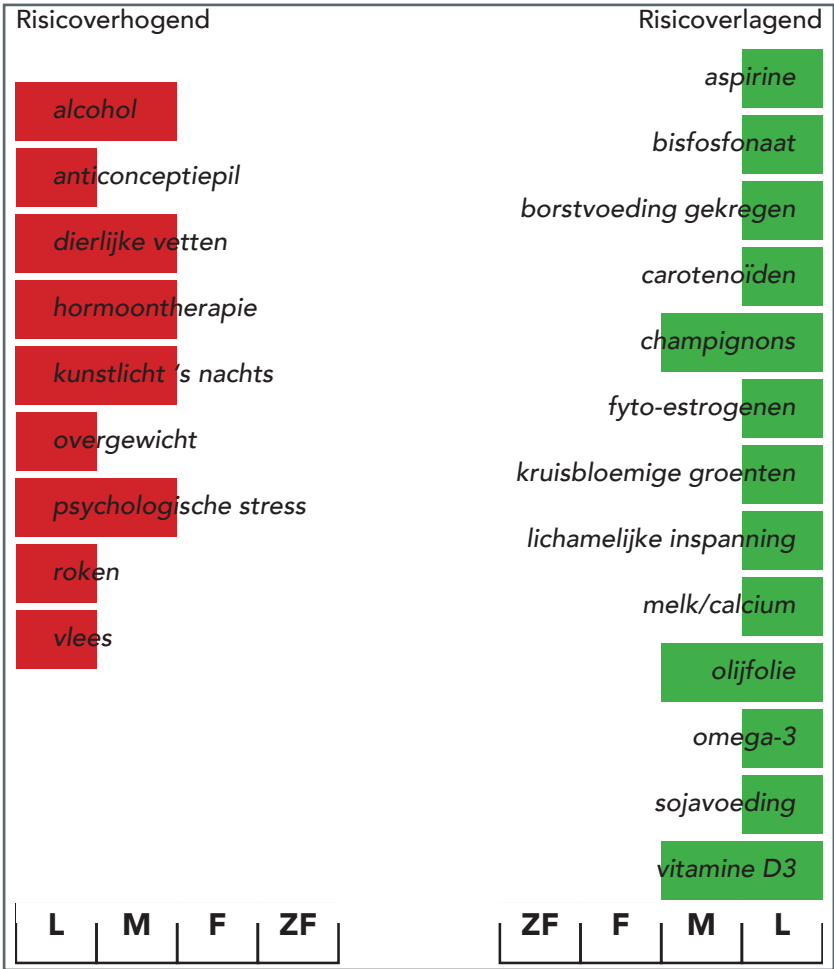


Fig. 5.1.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor borstkanker. L = licht; M =matig; F = fors; ZF = zeer fors.

met vrouwelijke kankers met een sterkte van **34%**.

Voor een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers van borstkanker, zie Fig. 5.1.a.

5.1.3 Onvermijdbare risico's

Niet iedereen zal zich er van bewust zijn dat er een verband bestaat tussen **bloedgroep** en borstkanker. Wetenschappers vinden met 11 studies⁴⁸³, waaraan meer dan elfduizend vrouwen met borstkanker deelgenomen hebben, voor vrouwen met bloedgroep A, ten opzichte van hen met een andere bloedgroep, een risico verhogende samenhang met deze vorm van kanker met een sterkte van **12%**. Vrouwen met bloedgroep O, daarentegen, ondervinden door hun bloedgroep lichte bescherming tegen borstkanker met een sterkte van **10%**.

Het lijden aan **diabetes type 2** gaat bij vrouwen gepaard met een verhoging van het risico voor borstkanker. Zo is een risicoverhoging van het lijden aan, ten opzichte van verschoond blijven voor, diabetes type 2 voor borstkanker met een sterkte van **14%** gevonden⁰¹¹.

Lange mensen lopen een groter risico voor kanker dan kleine mensen: dit is het resultaat van talloze onderzoeken. Bij bijna 1.3 miljoen vrouwen die gemiddeld iets meer dan negen jaar gevolgd konden worden, is de samenhang tussen **lichaamslengte** en verschillende vormen van kanker berekend¹⁶⁸. Bij een vergelijking van vrouwen kleiner dan 155 cm en vrouwen groter dan 174 cm blijkt dat voor iedere toename van lichaamslengte met **10 cm** het risico voor borstkanker met steeds **17%** toeneemt. Het Emerging Risk Factors Collaboration-onderzoek, waaraan iets meer dan een miljoen mensen deelnemen, van wie bijna vierduizend vrouwen met borstkanker, toont aan⁴⁴³ dat met **iedere 6.5 cm** lichaamslengte het risico voor borstkanker toeneemt met steeds **8%**.

Gezien de toename van het aantal lange vrouwen in Nederland levert aandacht voor lichaamslengte als risicoverhoger een bijdrage aan de preventie van borstkanker.

Vrouwen in de postmenopauzale levensfase en die lijden aan het **metabool syndroom** ondervinden daarvan een risicoverhoging voor borstkanker met een sterkte van **56%**. Meer dan achtendertig duizend mensen, die deel uitmaken van 43 studies en die met een bepaalde vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, hebben de gegevens verstrekt voor deze bevinding¹²⁶.

Zoals we gezien hebben voor leverkanker, blijkt **metformin**, een medicijn voor de behandeling van diabetes type 2, ook een risicoverlager voor borstkanker, althans voor vrouwen in hun postmenopauzale levensfase. Dit wordt in een mega-onderzoek van zeven studies gevonden⁰⁹³. Met een risicoverlaging van **17%** mag dit gunstige bijeffect van metformin misschien niet spectaculair zijn, maar is in het licht van hoge voorkomen van borstkanker een welkome bijdrage aan de preventie van deze ziekte. Met toenemende duur van het gebruik van metformin is ook een toenemende risicoverlaging voor borstkanker vastgesteld: tot **32%** voor vrouwen die al vóór 1997 metformin zijn gaan gebruiken voor diabetes.

Dat men met het gebruik van metformin, ondanks een lijden aan diabetes type 2, bescherming ondervindt tegen borstkanker vinden onderzoekers⁰⁸⁴ bij bijna zeventigduizend vrouwen in hun postmenopauzale levensfase. Ten opzichte van vrouwen die geen metformin gebruiken—en niet lijden aan diabetes type 2 -- genieten vrouwen die metformin gebruiken een risicoverlaging voor borstkanker van **25%**. Vrouwen die met andere vormen van antidiabetica behandeld worden, ondervinden daarentegen, ten opzichte van vrouwen die voor diabetes gespaard zijn gebleven, een *risicoverhoging* voor borstkanker met een sterkte van **16%**.

Andere onderzoekers³⁷⁹ vinden in hun onderzoek naar de samenhang tussen enerzijds het gebruik van metformin en sylfonylurea, beide medicijnen voor de behandeling van diabetes type 2, en anderzijds kanker, geen verband met borstkanker, maar wel voor het gebruik van metformin met darm- en alveesklieerkanker.

Recent heeft een weer andere groep wetenschappers in 37 studies, waaraan iets meer dan anderhalf miljoen vrouwen deelgenomen hebben, gevonden dat het gebruik, in vergelijking met het afzien van het gebruik, van metformin een risicoverlager is voor de sterfte aan borstkanker met een sterkte van **37%**⁴⁸⁷.

De lijst van onvermijdbare risico's wordt natuurlijk langer als we de genetische factoren voor borstkanker meerekenen. Het risico van genetische factoren blijft echter in dit boek onbesproken, omdat het niet tot de competentie van de schrijver behoort.

5.2 Baarmoederkanker

Wereldwijd komt baarmoederkanker op de zevende plaats van voorkomen van kanker. Met een tien maal vaker voorkomen in Europa en de V.S. ten opzichte van andere werelddelen, zou men kunnen stellen dat het westerse voedingspatroon en levensstijl bijdragen aan dit verschil. De vijfjaarsoverlevingskans voor baarmoederkanker is met 80% gunstig te noemen. In Nederland worden jaarlijks ongeveer tweeduizend vrouwen met de diagnose baarmoederkanker geconfronteerd.

Het gebruik van de **anticonceptiepil**, **aspirine**, het drinken van veel **groene thee** en **koffie** en het consumeren van **sojavoeding** dragen bij aan de preventie van baarmoederkanker. Gegeven het lage voorkomen van baarmoederkanker en de lichte en matige sterkten van de risicoverlagers zal het in overeenstemming brengen van het voedingspatroon en het leefpatroon met deze invloeden slechts een kleine afneming van het voorkómen van deze vorm van kanker bewerkstelligen.

Overgewicht, inclusief een **hoge glycemische lading** van de voeding, is een belangrijke risicoverhoger voor

baarmoederkanker, direct gevolgd door een hoge consumptie van rood **vlees**. Het ondergaan van **IVF** als risicoverhoger verdient aandacht.

5.2.1 Risicoverlagers

Het gebruik van de **anticonceptiepil** is een risicoverlager voor baarmoederkanker met een sterkte van **43%**. Dat is gevonden in mega-onderzoek van zeven studies¹⁶⁵ met in totaal iets meer dan driehonderd duizend vrouwen, waarin gebruikers met niet-gebruikers zijn vergeleken. Merk op dat “de pil” een lichte risicoverhoger is voor borstkanker, welke vaker voorkomt dan baarmoederkanker.

Aspirine is een bijzonder middel voor de preventie van kanker, ook voor baarmoederkanker. Wetenschappers³⁰⁸ hebben met gegevens, verzameld in de Australian National Endometrial Cancer Study, een risicoverlaging van enig gebruik van aspirine voor baarmoederkanker met een sterkte van **13%** gevonden. Vrouwen die de laatste **vijf jaar** ooit enige tijd aspirine hebben gebruikt, genieten, ten opzichte van vrouwen die volledig afzien van gebruik van dit middel gedurende deze periode, een risicoverlaging voor baarmoederkanker met een sterkte van **22%**. Zij die wekelijks **twee of meer**, ten opzichte van degenen die geen, aspirine gebruiken **halveren** hun risico voor baarmoederkanker. Opgemerkt moet worden dat deze risicoverlaging voorbehouden is aan vrouwen met obesitas en niet voor vrouwen met een normaal BMI.

Onderzoekers hebben met zes studies een risico verlagende samenhang gevonden tussen het drinken, ten opzichte van het afzien, van grote hoeveelheden **groene thee** en baarmoederkanker met een sterkte van **22%**⁰⁶⁴.

Koffie blijkt voor een aantal vormen van kanker beschermend te zijn, zoals voor slokdarm- darm- lever- en alvleesklierkanker, maar kanker bevorderend voor de maag en de longen. Met negen studies, waaraan zesentwintig honderd vrouwen met baarmoederkanker deelgenomen hebben, is gevonden⁰⁵⁵ dat koffiedrinkers, ten opzichte van koffiethouders, een risicoverlaging voor baarmoederkanker genieten met een sterkte van zo'n **13%**. Zware koffiedrinkers kunnen, ten opzichte van koffiethouders, rekenen op een risicoverlaging voor baarmoederkanker van **36%**. Met de toename van gemiddeld **iedere kop koffie per dag** wordt een risicoverlaging voor baarmoederkanker verkregen van steeds **7%**.

Met 59 onderzoeken, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben, is de samenhang van het drinken van koffie met verschillende vormen van kanker vastgesteld⁴⁷⁸. Met vijf studies voor baarmoederkanker is gevonden dat het drinken van gemiddeld ieder kopje koffie per dag een risicoverlaging geeft voor deze vorm van kanker met een sterkte van **7%**.

In een ander mega-onderzoek vinden wetenschappers²⁰⁵ een risico verlagende samenhang tussen de hoogste consumptie, ten opzichte van onthouding, van koffie en baarmoederkanker met een sterkte van bijna **30%**. Ruim zesenzestig honderd vrouwen met deze vorm van kanker hebben aan deze studies hun medewerking verleend. **Ieder kopje koffie per dag** zorgt voor een risicoverlaging voor baarmoederkanker van steeds **8%**, een getal dat overeenkomt met eerder onderzoek^{055,478} op dit gebied. Opmerkelijk is dat deze samenhang het sterkst is in de drie Japanse studies van de 16 in totaal, met een risicoverlaging van **60%**. Studies met Europese deelnemers laten voor een hoge, ten opzichte van een lage, consumptie van koffie een risicoverlaging met een sterkte van **21%** zien.

Een Britse onderzoeksgroep^{466a} heeft bevestiging voor deze samenhang gevonden. Ruim tienduizend vrouwen met baarmoederkanker hebben bijgedragen aan de bevinding dat met

gemiddeld **ieder dagelijks kopje koffie** het risico voor deze vorm van kanker met steeds **7%** afneemt. Voor vrouwen van Aziatische origine is deze afname zelfs **20%**, hoewel deze bevinding gebaseerd is op slechts driehonderd deelnemers met baarmoederkanker.

Het **roken** van sigaretten hangt, merkwaardigerwijs, risico *verlagend* samen met baarmoederkanker. Met 34 studies vinden onderzoekers⁴⁹⁹ dat vrouwen die roken en vrouwen die ooit gerookt hebben een risicoverlaging voor baarmoederkanker ondervinden met een sterkte van **19** tot **28%**. Evenwel, dit effect beperkt zich tot vrouwen in hun *postmenopauzale* levensfase. Voorts zijn er in dit mega-onderzoek aanwijzingen dat het beschermend effect van roken voor baarmoederkanker sterker is voor vrouwen die hormoontherapie ondergaan of ondergaan hebben dan voor vrouwen bij wie dit niet het geval is.

Misschien wordt de risicoverlaging van roken voor baarmoederkanker in de hand gewerkt doordat roken vaak gepaard gaat met het drinken van koffie: het drinken van veel koffie is immers beschermend voor baarmoederkanker. Het voorkómen van baarmoederkanker kan nooit een excuus zijn voor roken, daar roken veel andere, vaker voorkomende vormen van kanker dan baarmoederkanker veroorzaakt.

Een hoge, in vergelijking met geen of een lage, inname van **sojavoeding** is met een sterkte van **30%** een risicoverlager voor baarmoederkanker³⁰⁶.

Gegevens voor deze bevinding zijn afkomstig van zeven studies, waarin bijna tweeduizend vrouwen met en iets meer vrouwen zonder baarmoederkanker met elkaar vergeleken zijn. De onderzoekers haasten zich bij deze resultaten van dit enige mega-onderzoek naar deze samenhang op te merken dat "slechts één zwaluw nog geen



Fig. 5.2.1.1 Soja is een geschikte vleesvervanger en is tevens een risicoverlager voor baarmoederkanker.

zomer maakt". Als soja een vleesvervanger is, zou het afzien van vlees (zie verder) wel eens de daadwerkelijke risicoverlager voor baarmoederkanker kunnen zijn, in plaats van de consumptie van sojavoeding *per se*.

5.2.2 Risicoverhogers

Een mega-onderzoek van vijf studies is gepubliceerd⁰⁸⁷, waaruit blijkt dat vrouwen die zich rekenen tot de categorie met de hoogste, ten opzichte van hen die zich rekenen tot de laagste, categorie van **glycemische lading** van hun voeding een risicoverhoging voor baarmoederkanker ondervinden met een sterkte van iets meer dan **20%**. Glycemische lading is een maat van bloedsuiker. De gegevens zijn verschaft door ruim zestigduizend personen met aan diabetes gerelateerde vormen van kanker.

Een andere groep wetenschappers¹⁴⁵ vindt in hun mega-onderzoek wél voor glycemische lading van voeding een samenhang tussen de hoogste, ten opzichte van de laagste, waarden met baarmoederkanker met een sterkte van bijna **20%**, maar niet voor glycemische index. Deze index is een andere maat voor bloedsuikergehalte dan glycemische lading.

In vitro fertilisatie behandeling, **IVF**, kan een oplossing zijn een gezin te stichten. Het gezondheidsrisico van deze behandeling voor baarmoederkanker is niet direct inzichtelijk. Worden vrouwen uit de gehele bevolking vergeleken met vrouwen die IVF hebben gehad, dan vindt men voor de laatste groep een **verdubbeling** van het risico voor baarmoederkanker³⁷⁵. Vergelijkt men evenwel vrouwen die een IVF behandeling ondergaan hebben met vrouwen *die onvruchtbaar zijn gebleven*, dan is er **geen** verhoogd risico voor baarmoederkanker. Deze bevinding maakt de keuze voor deze vorm van behandeling er niet eenvoudiger op.

Verlagen van je **overgewicht** is een aanzienlijke risicoverlager voor baarmoederkanker. Onderzoekers hebben beroep gedaan op 24 studies, waaraan bijna achttienduizend vrouwen met baarmoederkanker hebben deelgenomen¹⁰⁴. Uit dit mega-onderzoek blijkt dat overgewicht een groot gewicht in de schaal legt wat de samenhang met baarmoederkanker betreft. Vrouwen met een BMI van 27 ondervinden, ten opzichte van vrouwen met een BMI tussen de 20 en 25 een risicoverhoging voor baarmoederkanker met een sterkte van **21%**. Het risico **verdubbelt** bij een BMI van **32** en **verviervoudigt** bij een BMI van **37**. Een risicoverhoging van **factor 9** voor baarmoederkanker is te verwachten bij een BMI van **42**. Het ondergaan (hebben) van hormoontherapie heeft gelukkig een verzachtende invloed op het effect van BMI op baarmoederkanker. Zo ondervindt een vrouw met een BMI van **42**, die nooit hormoontherapie ondergaan heeft, een risicoverhoging van bijna **factor 21** voor

baarmoederkanker ten opzichte van een vergelijkbare vrouw die deze therapie wél ondergaan heeft.

Het gevaar van overgewicht wordt ook in meer recente onderzoeken bevestigd. Met 18 studies vindt een groep Chinese onderzoekers⁴⁸⁸ dat vrouwen met obesitas (BMI hoger dan 30), ten opzichte vrouwen met een normaal gewicht, een **tweeënhalf** keer verhoogd risico voor baarmoederkanker lopen. Dit risico is minder verhoogd als vrouwen met overgewicht (BMI tussen 25 en 30) vergeleken worden met vrouwen met een normaal gewicht (BMI tussen 20 en 25), maar heeft niettemin een sterkte van **32%**. Voor vrouwen in hun postmenopauzale levensfase treft een andere groep onderzoekers¹¹⁹ een bijna **verdubbelde** risicoverhoging van obesitas voor baarmoederkanker aan.

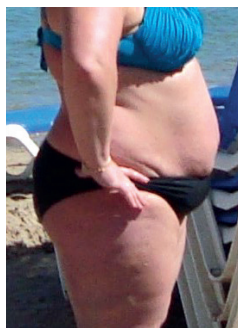


Fig. 5.2.2.1 Overgewicht is de sterkste risicoverhoger voor baarmoederkanker.

Zoals voor veel vormen van kanker vormt het vaak eten van rood **vlees** ook voor baarmoederkanker een fors risico. Met 22 onderzoeken, waaraan ruim twaalfduizend vrouwen, van wie vierduizend met baarmoederkanker, hun medewerking hebben gegeven, is een risico verhogende samenhang aangetroffen⁰²⁵ tussen de consumptie van veel, ten opzichte van geen of heel weinig, rood vlees en baarmoederkanker van steeds **51%** voor iedere consumptie van gemiddeld **100 gram per dag**. Andere vleessoorten als rood vlees hebben eveneens risico's voor baarmoederkanker, maar deze zijn geringer. Met een gemiddelde vleesconsumptie van de Nederlander van 120 gram per dag—die voor vrouwen iets lager zal zijn dan voor mannen—levert het zich ontfeggen of sterk minderen van het eten van vlees een bijdrage aan de preventie van baarmoederkanker.

Fig. 5.2.a (zie volgende pagina) toont ons een overzicht van alle bekende risicoverlagers en risicoverhogers voor baarmoederkanker.

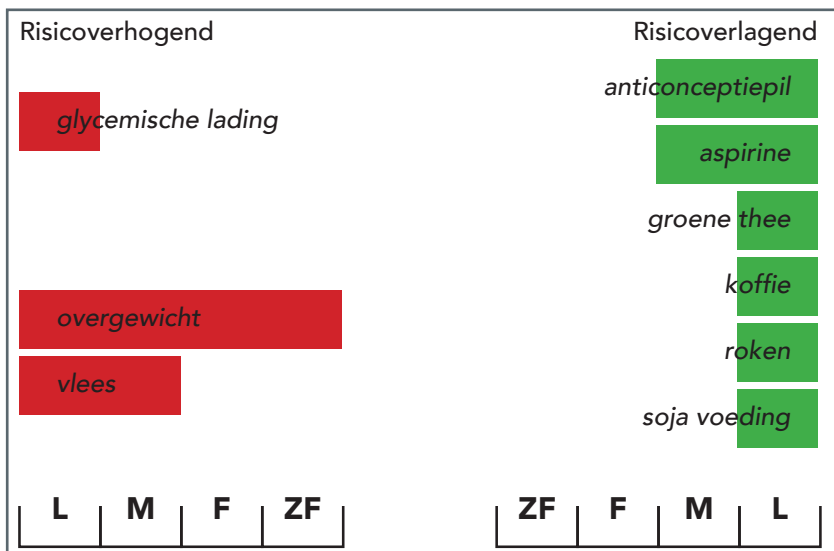


Fig. 5.2.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor baarmoederkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

5.2.3 Onvermijdbare risico's

Het lijden aan **diabetes type 2** brengt een verhoogd risico voor baarmoederkanker met zich mee. Gebruik makend van 16 onderzoeken, waaraan iets meer dan vijfenzeventig honderd vrouwen met baarmoederkanker deelgenomen hebben, vinden onderzoekers¹⁴⁴ voor diabetes type 2, versus het verschoond blijven voor deze diagnose, een meer dan **verdubbeld** verhoogd risico voor baarmoederkanker. Voor diabetes type 1 stellen deze onderzoekers een risicoverhoging van meer dan **factor 3** met deze vorm van kanker vast.

Een groep van overwegend Scandinavische onderzoekers³⁸¹ vindt een risicoverhoging van diabetes, ten opzichte van het bespaard blijven hiervoor, voor baarmoederkanker met een sterkte van **40%**. Ander mega-onderzoek⁴⁹⁰ bevestigt deze bevinding min of meer. Met

ruim twaalfduizend vrouwen met de diagnose baarmoederkanker, verdeeld over 15 studies, vinden deze onderzoekers, in vergelijking met vrouwen zonder diabetes, voor de eerste groep een bijna **verdubbelde** samenhang met diabetes type 2. Meest recent is met 29 studies een bijna **verdubbelde** samenhang tussen lijden aan diabetes 2, versus afwezigheid van deze ziekte, met het optreden van, maar niet sterfte aan, baarmoederkanker aangetoond²⁶¹.

Lange vrouwen lopen een groter risico voor dikkedarmkanker, rectale kanker, melanoom, NHL, leukemie en borstkanker dan kleine vrouwen. Bij bijna 1.3 miljoen vrouwen die gemiddeld iets meer dan negen jaar gevolgd konden worden, is de samenhang tussen **lichaamslengte** en verschillende vormen van kanker berekend: voor iedere toename van lichaamslengte met **10 cm** vanaf **1.52 m** neemt het risico voor baarmoederkanker met steeds **19%** toe¹⁶⁸.

In het licht van het voorgaande zal het geen verbazing wekken dat de diagnose **metabool syndroom**, een combinatie van verhoogd BMI, verhoogde bloedsuikerspiegel en hoge bloeddruk, een risicoverhoger is voor baarmoederkanker. Vrouwen die lijden aan het metabool syndroom ondervinden, ten opzichte van vrouwen die gespaard blijven voor deze ziekte, een risico verhogende samenhang met baarmoederkanker met een sterkte van **60%**. Meer dan achtendertig duizend vrouwen en mannen, die deel uitmaken van 43 onderzoeken en die met een vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, hebben onderzoekers de gegevens verstrekt voor het mega-onderzoek¹²⁶. Deze zelfde groep onderzoekers¹²⁷ vindt in hun volgende mega-onderzoek een bijna **verdubbeld** verhoogd risico tussen het lijden aan, in vergelijking met het bespaard blijven voor, het metabool syndroom en baarmoederkanker. De samenhang met baarmoederkanker is, zo vinden ze, meer dan **verdubbeld** voor een hoog BMI, voor een verhoogde bloedsuikerspiegel met **80%**, voor hoge bloeddruk met **18%** en voor een hoog triglycerideniveau (een vorm van vet) in het

bloed met **17%**. Zes studies met meer dan drieduizend vrouwen met deze vorm van kanker hebben de gegevens voor dit mega-onderzoek geleverd.

Van **zwangerschap** op latere leeftijd is bekend dat het bescherming biedt tegen baarmoederkanker. Of deze samenhang afhankelijk is van het aantal geboorten en van het BMI wordt ons duidelijk door de bevindingen van mega-onderzoek³⁵⁵ onder ruim zesentachtig honderd vrouwen met, en iets meer dan zestienhonderd vrouwen zonder, baarmoederkanker. Toenemende leeftijd van de moeder bij de geboorte van het laatste kind hangt samen met een afnemend risico voor baarmoederkanker. Zo heeft een vrouw die op de leeftijd van veertig of ouder haar laatste kind krijgt **44%** geringer risico baarmoederkanker te krijgen dan de moeder die vóór haar vijftiengste levensjaar haar laatste kind krijgt. De invloed van BMI en aantal levend geboren kinderen zijn voor deze samenhang van geen belang.

Als we de genetische factoren meerekenen, wordt de lijst onvermijdbare risico's voor baarmoederkanker uiteraard langer. Ook hier blijft het risico van genetische factoren onbesproken, aangezien het de competentie van de schrijver te boven gaat.

5.3 Eierstokkanker

Eierstokkanker is een ernstige vorm van kanker, waarmee ongeveer 35% van degenen die erdoor getroffen wordt een periode van ten minste tien jaar overleeft. Gezien de ernst van deze vorm van kanker is er veel aan gelegen vermijdbare risico's te traceren.

Onderzoek heeft zeven vermijdbare risicoverlayers voor eierstokkanker blootgelegd: de **anticonceptiepil, aspirine, sojavoeding, statines, groene thee** en het geven van

borstvoeding. β -caroteen is mogelijk ook een risicoverlager voor eierstokkanker, maar is voor rokers een risicoverhoger voor longkanker.

Dierlijk vet in de voeding, het eten van veel **eieren** en **vleeswaren, hormoontherapie,** mogelijk **IVF** en **overgewicht** zijn risicoverhogers voor eierstokkanker. **Roken** heeft een kanker bevorderende invloed op bepaalde typen van eierstokkanker. Hiermee zijn zes of zeven risicoverhogers blootgelegd, waarmee een aantal gevallen van deze ernstige vorm van kanker voorkomen kan worden.

5.3.1 Risicoverlagers

Zoals gezien, is het gebruik van de **anticonceptiepil** een lichte risicoverhoger voor borstkanker en een risicoverlager voor baarmoederkanker. Aan het begin van deze eeuw werden de resultaten van een mega-onderzoek⁰⁴⁵ gepubliceerd die doen vermoeden dat vrouwen die de pil slikken mogelijk beschermd worden tegen eierstokkanker. Dit vermoeden is gebaseerd op gegevens van meer dan zevenentwintig honderd vrouwen met, en iets meer dan zesduizend vrouwen zonder, het zogeheten epitheel type van deze vorm van kanker. De deelnemers waren allemaal jonger dan 70 jaar en woonachtig in Europa. Ooit-slikkers, in vergelijking met nooit-slikkers, van de anticonceptiepil genieten een risicoverlaging voor eierstokkanker van dit type met een sterkte van **34%**. Deze bescherming kan oplopen tot **50%** bij een gebruik van **5 jaar** of langer. Deze bescherming blijft onverminderd, ongeacht leeftijd, aantal levend gebaarde kinderen, levensfase waarin de vrouw zich bevindt en eventuele familiegeschiedenis met eierstok- en borstkanker. Vrouwen ondervinden nog een risicoverlaging van de pil voor eierstokkanker als ze er al meer dan twintig jaar met het gebruik ervan gestopt zijn.

Met een onderzoek in de *Lancet*, een gerenommeerd Brits medisch

tijdschrift, waaraan meer dan drieëntwintig duizend vrouwen met en iets meer dan zevenentachtig duizend zonder eierstokkanker hebben deelgenomen—allén ooit-gebruikers van de anticonceptiepil—bevestigt een andere groep wetenschappers⁰³⁶ een risicoverlaging van de pil voor eierstokkanker. De vrouwen waren gemiddeld 56 jaar oud en hadden gemiddeld vierenhalf jaar de pil gebruikt. Als deze vrouwen minder dan al tien jaar met de pil gestopt zijn, ondervinden ze een risicoverlaging voor eierstokkanker met een sterkte van steeds **29%** voor iedere **vijf jaar** gebruik. Vrouwen die al 10 tot 19 jaar met deze pil gestopt zijn, genieten een bijna **20%** afgenomen risico voor eierstokkanker. Vrouwen die al 20 tot 29 jaar met de pil gestopt zijn, ondervinden een risicoverlaging voor eierstokkanker van nog steeds zo'n **15%**.

Met 54 studies is gevonden¹⁷⁷ dat het optreden van deze vorm van kanker risico verlagend samenhangt met ooit-gebruik, ten opzichte van nooit-gebruik, van de pil met een gemiddelde sterkte van **27%** en met een sterkere risicoverlaging bij langdurig gebruik.

Het is de vraag of door het gebruik van de anticonceptiepil de risicoverlaging voor eierstokkanker opweegt tegen het licht verhoogde risico van deze pil voor borstkanker. Deze vorm van kanker komt vaker –geschat wordt met een factor 10 -- voor dan eierstokkanker.

Ondanks de preventieve werking van **aspirine** en **NSAID's** voor slokdarm- maag- darm- long- en borstkanker, is de werking van deze middelen voor eierstokkanker tot voor kort onbekend gebleven. Door de toenemende beschikbaarheid van gegevens is er geen belemmering meer dit verband vast te stellen. Met bijna honderdzeventig duizend vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar en bij wie er bij 850 van hen eierstokkanker is gediagnosticeerd, slagen onderzoekers er **niet** in een risicoverlaging van het gebruik van aspirine voor deze

vorm van kanker vast te stellen³⁰⁵. De risico verlagende samenhang tussen het gebruik van NSAID's en eierstokkanker gunnen deze onderzoekers het voordeel van de twijfel.

Een andere groep wetenschappers⁰¹⁹ die beroep doet op 21 onderzoeken, vindt dat het gebruik, ten opzichte van het afzien, van aspirine wél risico verlagend is voor het indringende (invasieve) type van eierstokkanker met een sterkte van **12%**. Onderzoekers hebben 12 studies met bijna achtduizend vrouwen met en bijna twaalfduizend zonder eierstokkanker tegen het licht gehouden⁴⁰⁴. Het resultaat is dat vrouwen die dagelijks een aspirine slikken een risicoverlaging voor eierstokkanker ondervinden met een sterkte van **20%**. Een dosering van aspirine van **minder dan 100 mg per dag** hangt risico verlagend samen met eierstokkanker met een sterkte van **34%**, terwijl hogere doseringen *minder* bescherming bieden. Deze onderzoekers vinden ook een risicoverlaging van het gebruik van NSAID's voor eierstokkanker⁴⁰⁴. Een dosering van **500 mg per dag** of meer geeft, ten opzichte van een lagere dosering, een risicoverlaging van **24%**.

Het slikken van aspirine, en wellicht ook van ibuprofen en naproxen, is risico verlagend voor eierstokkanker. De keuze voor deze zelfhulpmiddelen moet afgewogen worden tegen het risico voor een maag-en hersenbloeding.

Met vijf onderzoeken, waaraan iets meer dan zevenendertig honderd vrouwen hebben deelgenomen, is in 2001 een risico verlagende samenhang tussen een hoge, ten opzichte van een lage, inname van **β-caroteen** uit voeding met het epitheel type van eierstokkanker met een sterkte van **16%** gevonden¹⁹¹. Hoewel dit een bemoedigend resultaat is, is het onderzoek naar deze samenhang sindsdien nooit meer opgepakt, wat de geloofwaardigheid van deze bevinding niet ten goede komt. Vrouwen die roken ondervinden van een hoge inname van inname van β-caroteen een licht verhoogd risico

voor longkanker.

Recent is suggereerd als zou het **geven** van **borstvoeding** bescherming bieden tegen het epitheel type van eierstokkanker. In 32 onderzoeken is voor vrouwen die ooit, ten opzichte van vrouwen die nooit, borstvoeding hebben gegeven een risico verlagende samenhang met eierstokkanker met een sterkte van **24%** aangetoond²⁸¹. Iedere toenemende duur van **vijf maanden** die een vrouw borstvoeding geeft, bewerkstelligt, in vergelijking met het afzien van borstvoeding, een bescherming tegen eierstokkanker van steeds **8%**.

Twee andere recente mega-onderzoeken bevestigen deze bevinding. De eerste groep onderzoekers¹³⁵ vindt in 19 studies dat vrouwen die hun baby borstvoeding geven, ten opzichte van vrouwen die hiervan afzien, een risicoverlaging voor eierstokkanker ondervinden van **34%**. Terwijl het toenemend aantal maanden dat men borstvoeding geeft voor steeds verdere risicoverlaging zorgt, wordt de **sterkste** risicoverlaging bereikt als men borstvoeding tot **8 tot 10 maanden** na de geboorte van het kind voortzet, aldus deze onderzoekers: een tamelijk onrealistische opgave voor de meeste moeders. De tweede groep²⁵⁴ verschaft meer verfijnde informatie over de samenhang tussen duur van borstvoeding en risicoverlaging. Met veertig studies, waaraan meer dan zeventienduizend vrouwen met eierstokkanker hebben deelgenomen, vinden ze een risicoverlaging van **15, 27 en 36%** voor vrouwen die respectievelijk **korter dan zes maanden, gedurende zes tot twaalf maanden en meer dan twaalf maanden** borstvoeding hebben gegeven.

De voorgaande hoofdstukken melden een mogelijke risicoverlaging van een hoge consumptie van **groene thee** voor slokdarm- long- en baarmoederkanker. Voor eierstokkanker treft het eerste mega-onderzoek op dit gebied geen risicoverlaging van het drinken van veel, ten opzichte van weinig of geen, groene thee aan³⁰⁷. Maar het drinken van gemiddeld meer dan **vier koppen** thee **per dag**,

van welke soort dan ook, heeft een risico verlagende samenhang met eierstokkanker met een sterkte van bijna **30%**. Alleen voor kruidenthee ontbreekt enig effect in relatie tot het risico voor eierstokkanker³⁰⁷.

Wél een risico verlagende samenhang -- met een sterkte van **34%** -- tussen het drinken, versus het zich onthouden, van grote hoeveelheden groene thee en eierstokkanker vinden andere onderzoekers in hun mega-onderzoek⁰⁶⁴. Voor het drinken van zwarte thee vinden deze onderzoekers met vier studies geen verband. Bij bijna vierduizend vrouwen met en meer dan vijfduizend vrouwen zonder eierstokkanker, toegewezen aan zes studies, toont weer een andere groep wetenschappers¹⁵⁵ een risicoverlaging van het drinken van grote hoeveelheden, in vergelijking met het drinken van weinig en geen, groene thee aan voor eierstokkanker met een sterkte van bijna **20%**.

Het drinken van veel groene thee lijkt dus lichte bescherming te geven tegen eierstokkanker.

De consumptie van soja voeding heeft een preventieve werking voor darm- long- borst- en baarmoederkanker. Een risico verlagende samenhang van een hoge, in vergelijking met geen of een lage, consumptie van **sojavoeding** met eierstokkanker met een sterkte van **48%** is aangetoond. Deze bevinding is afkomstig van vier studies, waaraan slechts iets minder dan tweeduizend vrouwen met en ruim honderdzestig duizend vrouwen zonder eierstokkanker hun medewerking hebben gegeven³⁰⁶.

Van het beschermend effect van soja voeding of van fyto-estrogenen maakt ook een andere groep in hun mega-onderzoek van tien studies gewag³³¹. Bijna vierenveertig honderd vrouwen met eierstokkanker hebben deelgenomen aan deze studies. Een hoge, in vergelijking met een lage of geen, consumptie van soja voeding bewerkstelligt een risicoverlaging van bijna **50%** voor deze vorm van kanker.

Het gebruik van **statines** is een risicoverlager voor kanker van de slokdarm, maag, darm, HCC, NHL en leukemie. Statines worden voorgeschreven om het (slechte type van) cholesterol in het bloed te doen afnemen. Voor vrouwelijke kankers is deze samenhang onderzocht in 14 studies, waaraan bijna dertienduizend vrouwen deelgenomen hebben²⁷⁶. Het resultaat is dat voor eierstokkanker het gebruik, ten opzichte van geen gebruik, van statines risico verlagend samenhangt met eierstokkanker met een sterkte van **21%**. Bij een



Fig. 5.3.1.1 Het gebruik van statines (cholesterolverlagers) langer dan 5 jaar is risico verlagend voor eierstokkanker.

gebruik van meer dan **vijf jaar** van statines neemt deze risicoverlaging zelfs toe tot **52%**: hiermee is dit een matige risicoverlager.

Vrouwen die statines gebruiken zullen veelal trachten hun risico voor hart- en vaatziekten ook op andere manieren te verkleinen dan met alleen deze medicatie, manieren die ook de kans op eierstokkanker verlagen. De zuivere bijdrage van statines aan de preventie van deze vorm van kanker is daardoor moeilijk in te schatten.

5.3.2 Risicoverhogers

Een hoge consumptie van **dierlijk vet** is een risicoverhoger voor eierstokkanker. Met acht onderzoeken, waaraan bijna zeventuizend vrouwen deelgenomen hebben, is aangetoond¹⁹² dat het aanhangen van een voedingspatroon met veel, ten opzichte van een voedingspatroon met weinig of geen, dierlijk vet risico verhogend is voor eierstokkanker met een sterkte van **70%**.

De consumptie van ei kan als vleesvervanging dienen. Toch hangt een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van **eieren** risico verhogend samen met eierstokkanker met een sterkte

van **21%**. Dit vinden wetenschappers met 12 studies⁴⁸⁰ en waaraan bijna vierduizend vrouwen met deze vorm van kanker meegewerkt hebben. Omdat niet alle typen van onderzoek een risicoverhoging uitwijzen, lijkt het zich onttrekken van eieren als risicoverlager voor eierstokkanker voorbarig. Een hoge consumptie van ei geeft, zoals we gezien hebben, een lichte risicoverhoging voor het ontwikkelen van dikkedarmkanker (zie 2.3.2).

Hoewel sommigen met droge ogen beweren dat **hormoontherapie** geen enkel gezondheidsrisico heeft, nuanceert de bevinding uit mega-onderzoek¹⁷⁰ dit standpunt. Met ruim elfduizend vrouwen met eierstokkanker, toegewezen aan 42 studies, vinden zij



Fig. 5.3.2.1 Het vaak eten van eieren is wellicht een risicoverhoger voor eierstokkanker.

een risicoverhoging van de estrogene vorm van hormoontherapie voor eierstokkanker met een sterkte van **28%**. Voor de gecombineerde estrogeen-progesteron vorm van hormoontherapie treffen ze een risicoverhoging van **11%** aan.

In ander mega-onderzoek⁴⁹⁸ wordt, met 27 studies, waaraan zo'n dertienduizend vrouwen met en anderhalf miljoen zonder eierstokkanker meegewerkt hebben, ook gevonden dat het

ondergaan van hormoontherapie een risicoverhoging geeft voor eierstokkanker en wel met een sterkte die varieert van **19** tot **24%**. Duur van behandeling heeft geen invloed op de sterkte van het risico. Voorts vinden deze onderzoekers⁴⁹⁸ dat de gecombineerde vorm van hormoontherapie minder risicovol is dan de estrogene vorm.

Het is niet uitgesloten dat vroege symptomen van nog niet als zodanig vastgestelde eierstokkanker behandeld worden met hormonen. Hierdoor zou hormoontherapie als risicoverhoger voor deze vorm van kanker in een ander daglicht komen te staan.

Met bijna driekwart miljoen deelnemers één van de grootste studies in zijn soort, is een risico verhogende samenhang tussen **IVF** behandeling en eierstokkanker met een sterkte van bijna **60%** vastgesteld²⁵⁸. Een risico verhogende samenhang met een sterkte van bijna **factor 2.5** is er tussen IVF en eierstokkanker gedurende de eerste **acht jaar** na het ondergaan van deze behandeling. Worden in een ander mega-onderzoek³⁷⁵ vrouwen uit de gehele bevolking vergeleken met vrouwen die IVF hebben gehad, dan vindt men voor deze laatste groep een risicoverhoging van **50%** voor eierstokkanker. Echter, vergelijkt men vrouwen die een IVF behandeling ondergaan hebben met vrouwen *die onvruchtbaar zijn gebleven*, dan wordt **geen** risicoverhoging vastgesteld. Zoals dat ook voor baarmoederkanker het geval is, maakt zo'n bevinding de keuze voor deze behandeling niet eenvoudig.

Eierstokkanker is een betrekkelijk zeldzame vorm van kanker, waartegen de nadelen van ongewenste kinderloosheid, door afzien van IVF, afgezet moeten worden.

Overgewicht is een risicoverhoger voor eierstokkanker. Zestien

studies die onder meer dit verband als onderwerp van onderzoek hebben, zijn aan een berekening onderworpen³¹⁴. Gevonden is dat overgewicht, ten opzichte van normaal gewicht, risico verhogend samenhangt met eierstokkanker met een sterkte van **20%**, terwijl obesitas met **30%** een iets sterkere risicoverhoger is voor deze vorm van kanker. Obesitas is al tijdens de fase van jong volwassenheid een risicoverhoger voor deze vorm van kanker, zo blijkt uit dit onderzoek.

Een groep wetenschappers vindt, in lijn met het bovenstaande, dat iedere toename van het BMI met **5 eenheden** risico verhogend samenhangt met eierstokkanker met een sterkte van steeds **10%**³¹⁸. Deze samenhang beperkt zich evenwel tot vrouwen die nooit hormoontherapie hebben ondergaan. Vrouwen die ooit hormoontherapie hebben ondergaan ontlopen het risico van een verhoogd BMI in samenhang met eierstokkanker. Deze vaststelling is gebaseerd op de gegevens van meer dan vijftientig duizend vrouwen met eierstokkanker. Zij zijn, in 47 studies, vergeleken met meer dan tachtigduizend vrouwen zonder deze vorm van kanker.

Met 19 studies, waaraan bijna honderdduizend mensen hebben deelgenomen, vindt een andere groep wetenschappers³²³ dat obesitas risico verhogend samenhangt met eierstokkanker met een sterkte van **26%** voor zowel vrouwen in hun pre- als in hun postmenopauzale levensfase. Overgewicht hangt daarentegen niet risicovol samenhang met deze vorm van kanker.

Het is niet eenvoudig de risicosterkten van hormoontherapie voor de vrouwelijke kankers tegen elkaar af te wegen, zeker niet in samenhang met de factor overgewicht.

Niemand zal vreemd opkijken van de bevinding dat **roken** samenhangt met de ontwikkeling van eierstokkanker. Een eerste mega-onderzoek uit 2006 laat een meer dan **verdubbeling** van het risico zien van huidig roken voor een bepaald type van eierstokkanker,

terwijl stoppen met roken het risiconiveau terugbrengt tot dat van de nooit-roker²¹³.

In 51 studies zijn in een tweede mega-onderzoek op dit gebied⁰³⁷ achtentwintig duizend vrouwen met eierstokkanker vergeleken met een kleine vijfennegentig duizend vrouwen zonder deze vorm van kanker. Gevonden is dat huidig roken, ten opzichte van nooit-roken, risico verhogend samenhangt met eierstokkanker met een sterkte van slechts **6%**. Echter, de risico's van roken verschillen sterk voor de *verschillende typen van eierstokkanker*. Zo blijkt dat huidig roken een risicoverhoger is voor het mucineuse type van deze kanker met een sterkte van **80%**, een bevinding die overeenkomt met die uit eerder onderzoek²¹³. Merkwaardig genoeg – maar dit kan toeval zijn -- is gevonden dat roken voor twee andere typen van eierstokkanker een risicoverlager is.

Een Deense onderzoeksgroep¹³⁰ heeft ook de samenhang tussen roken en eierstokkanker onderzocht. Met bijna twaalfduizend vrouwen met vergevorderde en bijna drieduizend vrouwen met beginnende eierstokkanker, die vergeleken zijn met negentienduizend vrouwen die deze vorm van kanker bespaard zijn gebleven, tonen ze aan dat huidig roken een risicoverhoger is voor de indringende (invasieve) vorm van eierstokkanker met een sterkte van **31%** en met beginnende eierstokkanker met een sterkte van **83%**. Stoppen met roken vermindert het risico voor eierstokkanker.

Hoewel vrouwen die vaak rood vlees op het menu hebben staan geen risico lopen, is met zeven studies aangetoond²³³ dat vrouwen met een hoge, ten opzichte van vrouwen met een lage of geen, consumptie van **vleeswaren** een risicoverhoging ondervinden voor eierstokkanker. De sterkte van dit risico schat men op **20%**. Het meest recente onderzoek op dit gebied slaagt er echter niet in deze resultaten te bevestigen: acht studies die aan een mega-onderzoek zijn onderworpen, vinden noch van een hoge consumptie van rood vlees, noch van een hoge consumptie van vleeswaren een risicoverhoging

voor eierstokkanker⁴²⁷.

Verschillen in bevindingen tussen mega-onderzoeken op het gebied van vlees en vleeswaren als risicoverhoger van kanker kunnen toegeschreven worden aan de mogelijke invloed – via het toekennen van onderzoeksgelden – van de vleesindustrie op onderzoeksresultaten, net zoals dat het geval kan zijn voor de farmaceutische industrie.

In Fig. 5.3.a kan de lezer een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers en hun respectievelijke sterkten voor eierstokkanker vinden.

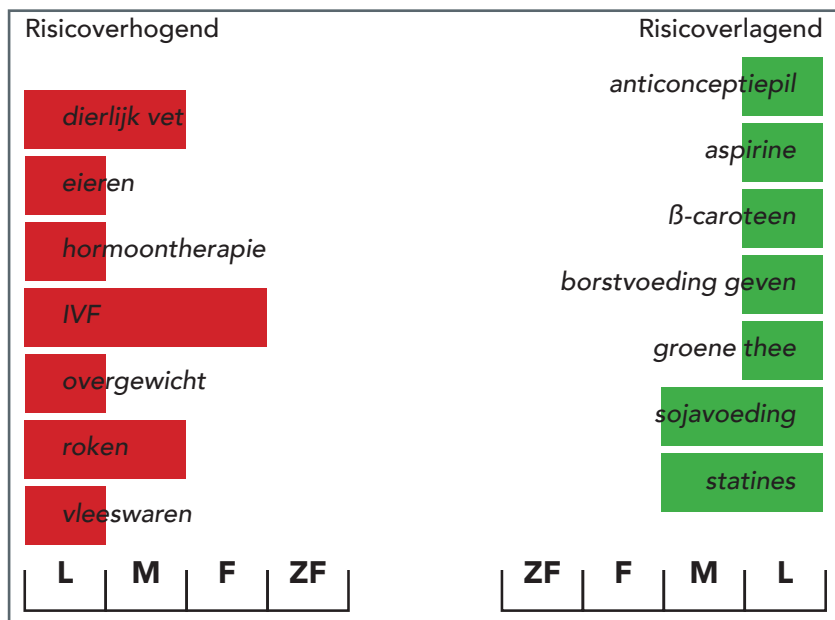


Fig. 5.3.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor eierstokkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

5.3.3 Onvermijdbare risico's

Er bestaat een verband tussen **bloedgroep** en eierstokkanker. Zeven studies, waaraan bijna zeventuizend vrouwen met eierstokkanker meegewerkt hebben, vinden voor vrouwen met bloedgroep A,

ten opzichte van vrouwen met een andere bloedgroep, een risico verhogende samenhang met eierstokkanker met een sterkte van **16%**⁴⁸³. Vrouwen met bloedgroep 0, daarentegen, vinden door hun bloedgroep juist bescherming tegen eierstokkanker en wel met een sterkte van **24%**

Diabetes type 2 is een risicoverhoger voor bijna alle vormen van kanker. Dit geldt ook voor eierstokkanker. Dit wordt in een mega-onderzoek van 18 studies gevonden²⁵⁰: vrouwen die aan diabetes type 2 lijden, ondervinden, in vergelijking met vrouwen die daarvoor gespaard blijven, een risicoverhoging voor eierstokkanker met een sterkte van tussen de **20** en **50%**.

Lichaamslengte is een risicoverhoger voor verschillende vormen van kanker, zoals darmkanker, alvleesklierkanker, melanoom, NHL, leukemie, borstkanker en baarmoederkanker. Onderzoekers hebben bijna een miljoen driehonderd duizend vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 56 jaar toegewezen aan klassen van lichaamslengte. Vrouwen die kleiner zijn dan 155 cm zijn vergeleken met vrouwen groter dan 174 cm. Gevonden is dat met iedere toeneming van lichaamslengte van **10 cm** het risico voor eierstokkanker met steeds **10%** toeneemt¹⁶⁸. Een andere groep onderzoekers⁰³⁸, die beroep doet op de gegevens van ruim vijftientig duizend vrouwen met, en meer dan tachtigduizend vrouwen zonder, eierstokkanker en die toegewezen zijn aan bijna vijftig studies, laat zien dat iedere toename van de lichaamslengte van **5 cm** een risicoverhoging voor eierstokkanker geeft van steeds **7%**.

Het kanker beschermende bijeffect van **metformin** heeft, naast op darmkanker, HCC, alvleesklierkanker, borst- en baarmoederkanker, mogelijk ook betrekking op eierstokkanker bij vrouwen die aan diabetes type 2 lijden. Een eerste mega-onderzoek in 2013 op dit gebied¹⁴³ slaagt er niet in een samenhang vast te stellen tussen het

gebruik van metformin door mensen die lijden aan diabetes type 2 en eierstokkanker. Andere onderzoekers⁴⁸⁷ vinden in 28 studies, samengebracht in een mega-onderzoek, dat vrouwen met diabetes die metformin gebruiken, ten opzichte van vrouwen met diabetes die andere medicijnen voor deze ziekte gebruiken, met meer dan een **halvering** van het risico wél bescherming voor eierstokkanker genieten. De bevindingen zijn tot op heden met elkaar strijdig.

6 Prostaat kanker, blaaskanker en niercelkanker.

6.1 Prostaatkanker

Veel mannen van boven de vijftig jaar lopen met angst rond prostaatkanker te krijgen. Deze angst is niet ten onrechte: prostaatkanker is, na longkanker, de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Voorts heeft bijna iedere man van boven de zeventig jaar een bepaalde graad van prostaatkanker, hetgeen hen niet belet vaak een hoge leeftijd te bereiken.

Het wereldwijd voorkomen van prostaatkanker wordt gekenmerkt door grote geografische verschillen met een meer dan zestigvoudig verschil tussen de hoogste en de laagste risicogebieden. Zo komt prostaatkanker in bepaalde regio's van China en in Japan nauwelijks voor. Emigratie uit die landen naar de westerse wereld leidt binnen twee tot drie generaties tot een toename van prostaatkanker die vergelijkbaar is met die van de autochtone bevolking.

Aspirine, knoflook, koffie, het bestanddeel DPA van omega-3 vetzuren, selenium, sojavoeding en tomaten zijn risicoverlagers voor prostaatkanker. Het gebruik van **α -tocoferol** en **statines** genieten als risicoverlagers van prostaatkanker het voordeel van de twijfel.

Risicoverhogers voor prostaatkanker zijn een hoge inname van **foliumzuur**, het drinken van veel **melk** en het eten van veel **kaas**, de bestanddelen **EPA** en **DHA** van **omega-3** vetzuren en van **overgewicht**. **Roken**, een hoge bloedconcentratie **vitamine B12** en wellicht van **vitamine D** zijn eveneens risico verhogend. Het beroep van **piloot** in de burgerluchtvaart en mogelijk dat van **brandweerman** zijn ook risicoverhogers voor prostaatkanker.

6.1.1 Risicoverlagers

Een hoge concentratie **α -tocoferol**, ook wel aangeduid met vitamine E, in het bloed lijkt mannen bescherming tegen prostaatkanker te geven. Dat is de bevinding van een mega-onderzoek van negen studies¹⁰⁶, waaraan iets meer dan vierduizend mannen met prostaatkanker deelgenomen hebben en die vergeleken zijn met bijna zevenduizend mannen zonder prostaatkanker. Iedere toename van **α -tocoferol in het bloed met 25 mg per liter** hangt risico verlagend samen met prostaatkanker met een sterkte van steeds **21%**. **γ -tocoferol** in het bloed is geen risicoverlager voor prostaatkanker. De onderzoekers adviseren ouder wordende mannen de consumptie van sla, noten en kiwi, voeding waarin α -tocoferol rijkelijk aanwezig is, niet te schuwen.

In het SELECT-onderzoek, waarin meer dan tweeëndertig duizend mannen van boven de 55 jaar meer dan vijf jaar gevolgd zijn²⁶⁶, is men er niet in geslaagd met vitamine E met een dosering van 400 IU per dag als supplement, ten opzichte van het gebruik van een nepmiddel, enige risicoverlaging voor prostaatkanker te bewerkstelligen.

Aspirine speelt een rol bij de preventie van slokdarm- maag- darm-, long- en borstkanker en ook bij prostaatkanker. Wetenschappers hebben een mega-onderzoek uitgevoerd²⁸⁸, waar 24 studies naar het effect van aspirine op prostaatkanker van deel uitgemaakt hebben. In totaal meer dan vierentwintig duizend mannen met prostaatkanker in de leeftijd van 63 tot 75 jaar hebben er aan deelgenomen. Hoewel de onderzoeken in kwalitatief opzicht van elkaar verschillen, is er overeenstemming in de bevinding dat het gebruik van aspirine risico verlagend samenhangt met de diagnose prostaatkanker en wel met een sterkte van **17%**. Vergevoerde prostaatkanker hangt met een risicoverlaging van **19%** iets sterker met het gebruik van aspirine samen.

Een groep Italiaanse wetenschappers⁰⁴⁷ vindt in een mega-

onderzoek van alle tot 2011 verrichte studies dat het regelmatig slikken, ten opzichte van het afzien, van aspirine een risicoverlager is voor de diagnose prostaatkanker met een sterkte van **10%**. De gunstige invloed van aspirine op het overlijden aan prostaatkanker treedt niet direct op. Een regelmatig gebruik van aspirine gedurende **vijf tot acht** jaar is nodig alvorens er van een belangrijke risicoverlaging sprake is.

In een ander mega-onderzoek³⁴⁰, waaraan ruim vijftientig duizend mannen met prostaatkanker deelgenomen hebben, is vastgesteld dat de dosering van aspirine op het effect er niet toe doet, mits **niet lager dan 75 mg** per dag.

Weer een ander groep wetenschappers¹⁸⁷ neemt de twijfel weg als zou de samenhang tussen het gebruik van aspirine en prostaatkanker op toeval berusten. Met 24 studies wordt een risicoverlaging van regelmatig, ten opzichte van geen gebruik, van aspirine voor de meeste vormen en stadia van prostaatkanker gevonden met een gemiddelde sterkte van **14%**. Voor de voortgeschreden vorm van prostaatkanker wordt een risico verlagende samenhang met het gebruik van aspirine gevonden met een sterkte van **17%**. Bij een gebruik van **meer dan vier jaar** neemt de beschermende invloed van aspirine op prostaatkanker iets toe tot **18%**. Voor voortgeschreden prostaatkanker neemt met deze termijn de risicoverlaging zelfs toe tot **30%**. Aspirine, vooral bij langdurig gebruik, is dus een risicoverlager voor prostaatkanker.

Aangezien maar een klein deel van de mannen dat aan prostaatkanker lijdt ook daadwerkelijk aan deze ziekte overlijdt, is het van belang het effect van aspirine op de **sterfte** aan prostaatkanker nader te bekijken. Hiertoe zijn 23 studies bijeengebracht, waaraan meer dan tachtigduizend mannen met prostaatkanker meegewerkt hebben²⁷⁴. Vastgesteld is dat het gebruik van aspirine eveneens een risicoverlager is voor de sterfte aan prostaatkanker en wel met een sterkte van **19%**. Belangrijk te vermelden is dat het gebruik van aspirine

vooral het risico voor *vergevoorde* prostaatkanker verlaagt met een sterkte van ongeveer **20%**. Voorts bevestigt dit mega-onderzoek de bevindingen van voorafgaande onderzoeken dat ook het risico voor de diagnose prostaatkanker afneemt en dat met toenemende duur van het gebruik van aspirine het risico voor prostaatkanker verder afneemt.

Ondanks de gunstige resultaten moet de keuze voor gebruik van aspirine als risicoverlager voor prostaatkanker afgewogen worden tegen de risicoverhoging van aspirine voor een maagbloeding.

Knoflook staat bekend als risicoverlager voor maagkanker en wellicht ook voor darmkanker. De consumptie van zogeheten alliumgroenten, waartoe uien en knoflook behoren, is, blijkens onderzoek onder ruim honderdduizend deelnemers⁵⁰¹, ook preventief voor prostaatkanker. Mannen die gewoon zijn veel, ten opzichte van mannen die geen of zeer weinig, **knoflook** aan hun eten toe te voegen, genieten **23%** geringer risico prostaatkanker te ontwikkelen. Voor het eten van veel ui is geen samenhang met prostaatkanker gevonden.

Omdat bijna iedereen **koffie** drinkt en vaak in grote hoeveelheden, is het van belang of deze drank een risicoverlager of risicoverhoger voor prostaatkanker is of er geen verband mee houdt. In een mega-onderzoek³¹⁸, dat 12 studies telt die verricht zijn tot 2009, is een risico *verhogende* samenhang aangetoond tussen een hoge, versus een lage, consumptie van koffie en prostaatkanker met een sterkte van **16%**. In een volgend mega-onderzoek is daarentegen een risicoverlaging voor mannen die veel koffie drinken, in vergelijking met mannen die geen of weinig koffie drinken, met prostaatkanker met een sterkte van **21%** gevonden⁴⁷⁸. Aan dit mega-onderzoek, dat

overigens het verband tussen het drinken van koffie en verschillende vormen van kanker natrekt, hebben ruim 2 miljoen mensen hun medewerking verleend, naast ruim vierendertig duizend mensen die door enige vorm van kanker getroffen waren.

Iets meer dan zesduizend mannen zijn gedurende een periode van gemiddeld vijfendertig jaar gevolgd³⁵⁶. De uitkomst daarvan is dat mannen die gemiddeld **drie of meer koppen** koffie **per dag** drinken, ten opzichte van mannen die geen koffie drinken, iets meer dan een **halvering** van het risico voor voortgeschreden prostaatkanker ondervinden. Zelfs enige consumptie, ten opzichte van het zich onthouden, van koffie **halveert** het risico voor de agressieve vorm van prostaatkanker. Deze samenhang blijft ongewijzigd als roken, lichaamsgewicht, bloeddruk en cholesterol niveau bij de berekening van het risico betrokken worden.

Een groep Zweedse onderzoekers¹¹⁸ vindt in acht studies een risicoverlaging van het drinken van gemiddeld iedere **drie koppen** koffie **per dag** voor vergevorderde prostaatkanker met een sterkte van steeds **11%**. Voor fatale prostaatkanker is de risicoverlaging van deze hoeveelheid eveneens steeds **11%** bij het drinken van gemiddeld **drie koppen** koffie **per dag**.

Recent is in een mega-onderzoek de informatie over de samenhang tussen het drinken van koffie en prostaatkanker geupdated²⁷⁹. Eenentwintig studies, waaraan bijna achtduizend mannen met en ruim negenduizend mannen zonder prostaatkanker hun medewerking hebben gegeven, tonen aan dat een hoge consumptie van koffie—zo'n **vier tot vijf** kopjes per dag -- ten opzichte van een lage of geen consumptie, een risicoverlaging voor prostaatkanker, ook voor de voortgeschreden vorm, bewerkstelligt van bijna **10%**.

Het aantal onderzoeken waarop een beroep gedaan kan worden, is omvangrijk en de uitkomsten wijzen bijna allemaal in dezelfde richting. De conclusie is een lichte risicoverlaging

van het drinken van koffie voor prostaatkanker, inclusief voor de voortgeschreden vorm van deze kanker. Het kan dus geen kwaad als oudere mannen dagelijks enige kopjes koffie drinken. Echter, omdat het drinken van koffie vaak samen gaat met het opsteken van een sigaret, is de kans groot dat hiermee "het paard van Troje" binnengehaald wordt: roken is immers een lichte risicoverhoger voor prostaatkanker.

Het eten van veel vis en daarmee van **omega-3** vetzuren is risico verlagend voor slokdarm- darm- long- en borstkanker en melanoom. Dit is ook voor prostaatkanker het geval. In een mega-onderzoek, waaraan bijna twintigduizend mannen met prostaatkanker deelgenomen hebben, wordt gevonden³⁸⁸ dat degenen met de hoogste, in vergelijking met degenen met de laagste of geen consumptie van vis, een uiterst geringe risicoverlaging voor het ontwikkelen van prostaatkanker ondervinden. Echter, met slechts vier onderzoeken die het verband tussen de consumptie van veel vis met de sterfte aan prostaatkanker onderzocht hebben, vinden deze onderzoekers een risicoverlaging van maar liefst **63%**.

In een ander mega-onderzoek⁰⁹¹ is de samenhang van bestanddelen van omega-3 vetzuren, te weten EPA (eicosapentaenoïdezuur), DHA (docosahexaenoïdezuur) en DPA (docosapentaenoïdezuur) als bloedwaarden met het optreden van prostaatkanker vastgesteld. Het betreft een groep van ruim vijfenveertig honderd patiënten met en een kleine zesduizend personen zonder prostaatkanker in de leeftijd van 40 tot 86 jaar. Voor **DPA** is een risicoverlaging voor alle gradaties van prostaatkanker gevonden met een sterkte van 24%. De beide andere bestanddelen van omega-3 vetzuren, EPA en DHA, zijn geen risicoverlagers voor prostaatkanker.

Selenium is aanwezig in de bodem en komt via planten, granen, vlees en gevogelte in ons lichaam. De beschikbaarheid van selenium

in de bodem varieert van land tot land, maar is in Nederland, België en Duitsland lager dan bijvoorbeeld in de V.S., Canada en Japan. Er zijn gebieden, zoals noordoost China, Finland en Nieuw Zeeland, waar seleniumtekort tot ernstige ziekten heeft geleid. Er zijn aanwijzingen dat de inname van **selenium** een risicoverlager is voor bepaalde vormen van kanker. Echter, in het SELECT-onderzoek slagen wetenschappers²⁶⁶ er niet in met de gebruikelijke dosering van 200 µgr selenium per dag als supplement, ten opzichte van het gebruik van een nepmiddel, enige preventie van prostaatkanker te bewerkstelligen. Ook andere onderzoekers²¹⁰ laten ons zien dat inname van selenium als supplement, noch risico verlagend voor het vaststellen van, noch risico verlagend voor het overlijden aan prostaatkanker is. Deze onderzoekers hebben negen onderzoeken onder de loep genomen, waarbij personen willekeurig zijn toegewezen aan de groep die selenium krijgt en aan een groep die een nepmiddel krijgt. Het aantal personen dat aan deze onderzoeken heeft bijgedragen is meer dan honderdvijfenzestig duizend.

Bovenstaand resultaat komt niet overeen met wat weer een andere groep wetenschappers¹¹³ in een mega-onderzoek met 51 studies vindt. Het goede nieuws van dit onderzoek is dat een hoge, in vergelijking met een lage, inname van selenium als voedingssupplement of via de voeding, ten opzichte van het afzien van selenium, met een sterkte van **45%** risico verlagend samenhangt met het overlijden aan *alle* vormen van kanker. Voor prostaatkanker vinden deze wetenschappers¹¹³ een risicoverlaging van het gebruik van selenium met een sterkte van **22%**.

Recent heeft nog een andere groep onderzoekers alle tot nu verrichte onderzoeken naar het effect van selenium op het voorkómen van prostaatkanker in een mega-onderzoek tegen het licht gehouden¹⁹⁶. Met ruim dertienduizend deelnemende mannen zonder en iets meer dan vijfduizend mannen met prostaatkanker, blijkt een *bloedwaarde* van **170 ng per ml** of meer selenium, ten opzichte van lagere waarden, risico verlagend samen te hangen met deze vorm van kanker met een sterkte van **71%**. Een vergelijking van

achthonderd mannen met en eenentwintig honderd mannen zonder voortgeschreden prostaatkanker levert op dat een bloedwaarde van selenium van **170 ng per ml** het risico voor prostaatkanker in deze graad **halveert**.

Ondanks tegenstrijdige bevindingen lijkt het voor mannen de moeite waard dagelijks selenium, een goedkoop voedingssupplement, in een dosering van absoluut niet meer dan 200 µgr in te nemen om de benodigde bloedwaarde te bereiken.

Aan **sojavoeding** schrijft men een risico verlagende samenhang met prostaatkanker toe. Met 14 onderzoeken laten onderzoekers een risicoverlaging van de hoogste, ten opzichte van de laagste, gemelde consumptie van *ongefermenteerde* sojavoeding (sojamelk, tofoe, soja bonen) voor prostaatkanker met een sterkte van **26%** zien⁴⁶⁴. Voor *gefermenteerde* sojavoeding, zoals miso en natto, en supplementatie door soja-isoflavonen vinden deze onderzoekers geen verband met prostaatkanker. Studies, waaraan mensen van Aziatische origine deelnemen, laten een risico verlagend effect van het gebruik van soja-isoflavonen zien, terwijl dit niet het geval is voor westerse deelnemers.

Dertien onderzoeken, waaraan meer dan vijfduizend mannen met en negentigduizend mannen zonder prostaatkanker hun medewerking hebben verleend, tonen aan¹⁹⁹ dat een hoge, in vergelijking met geen of een lage, consumptie van tofoe, een ongefermenteerd sojaproduct, een risicoverlager is voor prostaatkanker met een sterkte van **27%**. Van een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van sojamelk, miso en natto – andere sojaproducten – wordt in dit mega-onderzoek geen risicoverlaging voor prostaatkanker gevonden.

In een mega-onderzoek van slechts twee studies die weliswaar aan de hoogste eisen voldoen, laat een andere groep wetenschappers¹¹⁶ een risicoverlaging van de consumptie van soja en soja-isoflavonen voor prostaatkanker zien met een sterkte van **51%**. Een hoge

consumptie van soja of soja-isoflavonen kan pas na langdurig gebruik een risicoverlaging voor prostaatkanker bewerkstelligen.

Met enig voorbehoud kan gesteld worden dat de consumptie van tofoe en van andere ongefermenteerde sojavoeding op termijn het risico voor prostaatkanker met tussen de **20 en 30%** verlaagt. Tofoe kan als vleesvervanger dienst doen.

Statines zijn medicijnen om het slechte cholesterol in het bloed te verlagen en veel mensen, vooral van boven de vijftig jaar, krijgen deze voorgeschreven. Aangezien onderzoekers hebben kunnen vaststellen dat het gebruik van statines de kans op verschillende vormen van kanker doet afnemen, is nagegaan of statines ook risicoverlagers zijn voor prostaatkanker. Mega-onderzoeken op dit gebied laten een wisselend beeld zien. Zo wordt in een groep van meer dan vijftientig honderd mannen met prostaatkanker, afkomstig uit een groep van iets meer dan drieëntachtig duizend mannen tussen de 45 en 79 jaar, die gemiddeld ruim vijfenhalf jaar gevolgd konden worden, aangetoond⁰⁵¹ dat zij die statines slikken **21%** lager risico hebben de diagnose prostaatkanker te krijgen, dan zij die geen statines slikken. Dit resultaat bereikt men echter alleen bij het gebruik van de groep statines, waartoe simvastatine, lovastatine en fluvastatine behoren. Het gebruik van pravastatine en rosuvastatine (Crestor) laat geen risicoverlaging voor prostaatkanker zien.

In een mega-onderzoek van 42 onderzoeken naar de samenhang tussen het gebruik van statines en verschillende vormen van kanker vindt een andere groep onderzoekers²³⁵ geen risicoverlaging van het gebruik van statines voor prostaatkanker. Aangezien de gemiddelde tijd dat de deelnemers gevolgd zijn slechts vier jaar is, is niet uitgesloten dat bij een langer gebruik van statines wél van een risicoverlaging geprofiteerd wordt. Het ontbreken van een risicoverlaging van het gebruik van statines voor prostaatkanker laat ook een weer andere groep onderzoekers zien³⁹⁷. Dit resultaat is onderdeel van een

omvattend onderzoek naar het verband tussen het gebruik van statines en de kans op kanker, waaraan meer dan honderdduizend mensen met en een vergelijkbaar aantal mensen zonder kanker deel hebben genomen.

In een onderzoek waaraan nagenoeg de hele Taiwanese mannelijke bevolking heeft deelgenomen, wordt een risico *verhogende* samenhang tussen het gebruik van statines en prostaatkanker met een sterkte van meer dan **50%** gevonden⁰⁷³. Dit is, gegeven het hoge voorkomen van prostaatkanker, een alarmerende bevinding. Bovendien, zo is in dit onderzoek gevonden, neemt het risico voor prostaatkanker min of meer rechtlijnig toe met dosering, duur van gebruik en lichaamsgewicht van de gebruiker, wat de betrouwbaarheid van deze bevinding onderstreept.

Hoewel het gebruik van statines met een sterkte van **7%** maar uiterst licht risico verlagend samenhangt met prostaatkanker, hangt dit gebruik wel risico verlagend samen met een sterkte van **20%** met *voortgeschreden* en daarmee ernstige vorm van prostaatkanker. Dit wordt in het meest recente mega-onderzoek gevonden⁰²⁶ dat 27 studies omvat en waaraan bijna 2 miljoen mannen hebben deelgenomen, inclusief bijna zeventigduizend mannen met prostaatkanker.

Het laatste woord over het gebruik van statines en het risico voor prostaatkanker is nog niet opgeschreven. Voorlopig kan men uitgaan van een lichte risicoverlaging van statines voor de *voortgeschreden* vorm van prostaatkanker.

Een kanttekening valt te plaatsen bij onderzoek dat een gunstig bijeffect vindt van medicijnen die feitelijk bedoeld zijn voor een andere aandoening, zoals van aspirine en statines. Deze middelen worden voorgeschreven aan mensen met hart- en vaatproblemen en – wat statines betreft – aan mensen met eveneens een verhoogde cholesterol bloedspiegel. De personen met wie ze in het onderzoek vergeleken worden en die dergelijke medicijnen niet gebruiken,

hebben dergelijke problemen niet. Het is daardoor mogelijk dat verandering van leefstijl en voedingspatroon, in synergetische samenhang met het gebruik van medicijnen, leidt tot een afname van het risico voor (prostaat)kanker. Aan de andere kant is het ook mogelijk dat mensen met dergelijke medicijnen zich extra beschermd wanen en een gezond voedingspatroon en dito leefstijl minder stringent naleven.

Van het eten van veel **tomaten** en daarmee van een verhoogde inname van lycopene beweert men dat het een risicoverlager is voor prostaatkanker. Vergeleken met geen of een uiterst lage consumptie van tomaten, genieten mannen die veel tomaten eten met een sterkte van **11%** een lichte risicoverlaging voor prostaatkanker. Dit wordt gevonden in een mega-onderzoek van 21 studies¹²⁹. Gekookte tomaten hangen, in vergelijking met ongekookte tomaten, met **19%** iets sterker risico verlagend samen met prostaatkanker. Volgens een ander mega-onderzoek¹⁶⁷ geeft vooral het toevoegen van veel tomatenketchup aan het eten risicoverlaging voor prostaatkanker. Ruim vijfendertig honderd mannen met prostaatkanker hebben de gegevens verstrekt voor de bevinding dat voor de voortgeschreden vorm van prostaatkanker van tomatenketchup een risicoverlaging van **35%** is te verwachten.

Fig. 6.1.1.1
Tomaten, en vooral
tomatenketchup,
zijn
risicoverlagend
voor
prostaatkanker.



6.1.2 Risicoverhogers

Nederlandse onderzoekers⁰⁵⁸ hebben in 2004 vastgesteld dat een hoge inname of hoge bloedconcentratie, ten opzichte van een lage inname of bloedconcentratie, van **α -linoleenzuur** –een stof die we binnenkrijgen door lijnzaadolie, walnoten, vis, vlees, visolie en het supplement omega-3 -- risico verhogend samenhangt met prostaatkanker met een sterkte van **70%**. Een zwakker verband is in een ander mega-onderzoek van 16 studies vastgesteld³⁶⁵. Hierbij is gevonden dat een hoge, in vergelijking met een lage, consumptie van α -linoleenzuur een risicoverhoger is voor prostaatkanker met een sterkte van **20%**.

Een weer andere groep van onderzoekers⁰⁶⁸ vindt een risico *verlagende* samenhang van een gemiddelde **dagelijkse** inname van **1.5 gram** α -linoleenzuur met prostaatkanker met een sterkte van **5%**. Een risico verlagende samenhang van **8%** tussen α -linoleenzuur en prostaatkanker vindt ook een nog weer andere groep wetenschappers⁰⁹⁰ met alle acht relevante onderzoeken tot 2011. Het meest recente mega-onderzoek van 12 studies, waaraan bijna vijftienduizend mannen met en meer dan tweehonderd duizend mannen zonder prostaatkanker meegewerkt hebben, slaagt er **niet** in een samenhang van de consumptie van α -linoleenzuur met prostaatkanker aan te tonen⁰⁵⁷.

Het ontbreken van een samenhang tussen de inname van α -linoleenzuur en prostaatkanker is de stand van zaken waarmee we het moeten doen.

Het beroep van **brandweerman** lijkt samen te hangen met prostaatkanker. Met een mega-onderzoek van 28 studies zijn de gezondheidsrisico's van dit beroep onderzocht²⁵³. Met in totaal meer dan honderdduizend deelnemers is gevonden dat, ten opzichte van vergelijkbare mannen die dit beroep nooit uitgeoefend hebben, het beroep van brandweerman een risicoverhoger is voor prostaatkanker

met een sterkte van **28%**. Opmerkelijk is het **verdubbelde** risico voor brandweermannen voor testiculaire kanker.

Een mogelijke verklaring voor deze risicoverhoging is dat tussen het uitrukken naar een brand of een ander incident brandweerlieden vaak en langdurig zitten: een zittend beroep of bestaan is risicoverhogend voor prostaatkanker. Bijgevolg dient de bijdrage van deze factor verdisconteerd te worden, alvorens dit beroep *per se* als risicoverhoger voor prostaatkanker te bestempelen.

Brandweermannen zijn doorgaans jong of van middelbare leeftijd. Dit is een levensfase waarin prostaatkanker zelden voorkomt. Bijgevolg leidt het verhoogde risico van een zeldzame ziekte niet tot een zorgwekkende gezondheidssituatie.

In een mega-onderzoek van 12 studies is aangetoond dat mannen met de hoogste, versus mannen met de laagste, inname van **calcium** een risico verhogende samenhang ondervinden voor prostaatkanker met een sterkte van bijna **40%**¹⁵⁶. Voor de voortgeschreden vorm van prostaatkanker is in dit onderzoek geen verband gevonden met de inname van calcium. Voorts blijkt het risico voor prostaatkanker evenredig toe te nemen met de hoeveelheid ingenomen calcium, waardoor de geloofwaardigheid van deze risicovolle samenhang aan kracht wint.

De inname van de hoeveelheid calcium wordt afgeleid van de antwoorden op vragen uit een daartoe ontworpen vragenlijst die voorgelegd is aan de deelnemende mannen over hun voedingsgewoonten.

Zuivelproducten bevatten veel calcium en de consumptie ervan zou kunnen samenhangen met de ontwikkeling van prostaatkanker. Wetenschappers¹⁶⁶ concluderen aan de hand van gegevens uit de Health Professionals Follow-up Study, waaraan bijna vijftigduizend

mannen uit de Noord-Amerikaanse gezondheidszorg deelnemen, dat de gemiddelde inname van 1.500 tot 2000 mg per dag, ten opzichte van een gemiddelde inname tussen 500 en 750 mg per dag, van calcium een risicoverhoging is voor voortgeschreden en fatale prostaatkanker met een sterkte van bijna **90%**. Op meer dan een **verdubbeling** van het risico moet gerekend worden bij een gemiddelde dagelijkse inname van calcium van **2000** of meer **mg per dag**.

Een andere groep onderzoekers¹⁹³ slaagt er evenwel niet in zo'n samenhang te bevestigen. Met de gegevens uit 45 onderzoeken, waaraan bijna zevenentwintig duizend mannen met prostaatkanker meegewerkt hebben, tonen zij het ontbreken van een risicovolle samenhang tussen een hoge, ten opzichte van een lage, inname van calcium en consumptie van melk met deze vorm van kanker aan.

Merkwaardig is dat meest recent een Nieuw-Zeelandse onderzoeksgroep⁰⁵⁷ in 4 hoogwaardige studies vindt dat het dagelijks gebruik van calciumsupplementen van 500 mg of meer, gedurende een gemiddelde duur van **vier jaar** mannen, in vergelijking met mannen die geen calciumsupplementen gebruiken, een risicoverlaging voor prostaatkanker geeft met de sterkte van **46%**.

De verrichte mega-onderzoeken, die respectievelijk een risicoverhoging, geen samenhang en een risicoverlaging van de inname van calcium voor prostaatkanker vermelden, laten ons voorlopig in het ongewisse.

Foliumzuur is een voedingssupplement dat zwangere vrouwen aangeraden wordt te slikken. Vooralsnog zouden mannen geen reden hebben foliumzuur te slikken. Een risico verhogende samenhang van in het bloed circulerende foliumzuur (folate) voor prostaatkanker met een sterkte van steeds **11%** is gevonden⁰⁹⁷ voor iedere toename van **10 nmol per liter**. Een risico verhogende samenhang van folate met prostaatkanker met een sterkte van bijna **20%** is ook gevonden in

het ProtecT onderzoek⁹⁶. Dit onderzoek omvat bijna vijftienhonderd mannen in de leeftijd van 50 tot 69 jaar met, en iets meer mannen in dezelfde leeftijdscategorie, zonder prostaatkanker.

Foliumzuur als voedingssupplement is uit onderzoek, waarin gebruik gemaakt wordt van een controlegroep, gebleken met een sterkte van **20%** een risicoverhoger voor het optreden prostaatkanker te zijn. Dit geldt echter niet voor de *sterfte* aan prostaatkanker, zo tonen deze wetenschappers⁴⁴⁰ eveneens aan. Zes van dergelijke studies, waaraan bijna zesentwintig duizend mannen hebben deelgenomen, leveren het materiaal voor deze bevinding.

Met de onderzoeksgegevens kan de uitvoering van het voornemen voeding van foliumzuur te voorzien een risico worden voor de gezondheid van mannen van boven de vijftig jaar.

Al decennia moedigen producenten de Noord-Amerikaanse bevolking aan meer **melk** en zuivelproducten te consumeren. Met de slagzin: “melk, de witte motor...” is dit in Nederland eveneens gebeurd. Enkele kleinere studies die in jaren negentig uitgevoerd zijn, maken melding van een risicoverhoging van een hoge consumptie van melk voor prostaatkanker. Dit is aanleiding geweest een mega-onderzoek uit te voeren, waarvan 12 studies deel hebben uitgemaakt¹⁵⁶. Gevonden is dat de hoogste, ten opzichte van de laagste, consumptie van zuivelproducten risico verhogend samenhangt met prostaatkanker met een sterkte van iets mee dan **10%**. Verontrustend is de bevinding dat *voortgeschreden* prostaatkanker met **33%** sterker in verband staat met de consumptie van zuivelproducten. Er is ook een nagenoeg rechtlijnig verband tussen de hoeveelheid zuivelproducten die mannen consumeren en de sterkte van de kans op prostaatkanker.

Met het artikel getiteld: “*Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries*” vatten onderzoekers³²⁹ alle

studies naar het verband tussen de consumptie van melk en het risico voor prostaatkanker samen. De 13 studies die tussen 1966 en 2006 verricht zijn, laten zien dat mannen die behoren tot de 20% met de hoogste consumptie van melk, in vergelijking met mannen met de 20% laagste consumptie, een risicoverhoging voor prostaatkanker ondervinden met een sterkte van **13%**. Het risico van een hoge consumptie van kaas voor prostaatkanker is **zes keer** hoger. Deze risico's worden toegeschreven aan de aanzienlijke hoeveelheden verzadigd vet, hormonen, calcium én het groeihormoon IGF-1 in melk.



Fig. 6.1.2.1 Oudere mannen kunnen, ter wille van de gezondheid van hun prostaat, melk en kaas beter laten staan.

Zoals zo vaak het geval met mega-onderzoek, brengt volgend onderzoek een eerdere conclusie aan het wankelen. Dat doet een groep wetenschappers met een mega-onderzoek met bijna zevenentwintig duizend mannen met prostaatkanker, toegewezen aan 45 studies¹⁹³. Daaruit blijkt, in tegenstelling tot wat in eerder mega-onderzoek is gevonden, de consumptie van melk en andere zuivelproducten **geen** verband te houden met prostaatkanker.

Recent mega-onderzoek geeft weer een ander beeld. Met

32 studies vinden onderzoekers^{017a} dat met **iedere dagelijkse** consumptie van gemiddeld **200 gram** magere melk het risico voor prostaatkanker met steeds **6%** toeneemt. Een halve liter melk per dag, een niet ongebruikelijke hoeveelheid voor een volwassen man, levert al gauw een verhoogd risico van ongeveer 15% voor prostaatkanker op, ten opzichte van een volwassen man die afziet van het drinken van melk. Kaas, in eerder onderzoek³²⁹ al aangemerkt als risicovol voor prostaatkanker, blijkt uit dit onderzoek eveneens een belangrijke risicoverhoger voor prostaatkanker: met iedere dagelijkse consumptie van gemiddeld **50 gram** kaas per dag neemt het risico voor prostaatkanker met steeds **9%** toe, ten opzichte van het zich onthouden van kaas.

Lichte verbanden kunnen in een volgend mega-onderzoek verdwijnen of zelfs van richting veranderen. Omdat melk een commercieel product is, kan belangenverstrengeling tussen onderzoekers en de zuivelindustrie niet op voorhand uitgesloten worden.

Aan de inname van **omega-3** vetzuren wordt een beschermende werking toegeschreven voor tal van ziekten. Onderzoekers hebben de samenhang van de drie meest essentiële bestanddelen van omega-3, te weten EPA (eicosapentaenoïdezuur), DHA (docosahexaenoïdezuur) en DPA (docosapentaenoïdezuur) als bloedwaarden, met het optreden van prostaatkanker vastgesteld⁰⁹¹. Deelnemers aan dit mega-onderzoek zijn vijfenveertig honderd mannen met en een kleine zesduizend mannen zonder prostaatkanker in de leeftijd van 40 tot 86 jaar. Voor de bestanddelen EPA en DHA in de voeding is een gezamenlijke risicoverhoging van een hoge, ten opzichte van een lage, inname voor de ernstige graad van prostaatkanker aangetroffen met een sterkte van bijna **40%**.

Merk op dat de richting van de risico's voor prostaatkanker van de

onderscheiden bestanddelen van omega-3 verschillen voor DPA (zie 6.1.1) en voor DHA en EPA.

Al in 2007 wordt bij een groep van meer dan driehonderd duizend mannen met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar vastgesteld dat een BMI van 28 of hoger, ten opzichte van een BMI van 25 of lager, risico verhogend samenhangt met het overlijden aan prostaatkanker met een sterkte van **55%**¹⁹⁷. Een andere groep onderzoekers⁰⁶⁷ stelt eveneens vast dat het risico te overlijden aan prostaatkanker samenhangt met **overgewicht**. Iedere toename van het lichaamsgewicht met **5 BMI-eenheden** gaat risico verhogend gepaard met prostaatkanker met een sterkte van steeds **15%**. Zes onderzoeken, waaraan in totaal meer dan 1.2 miljoen mannen zonder en iets meer dan achtenzestig honderd mannen met prostaatkanker deelgenomen hebben, verschaffen hiervoor de gegevens.

Met 12 studies, waaraan in totaal meer dan een miljoen mannen deelgenomen hebben en bijna twintig duizend mannen met gelokaliseerde en voortgeschreden prostaatkanker, wordt voor deze laatste vorm van prostaatkanker een risicoverhoging voor iedere toename van **5 BMI-eenheden** met een sterkte van steeds **9%** gevonden¹¹⁷. Voor de zogeheten gelokaliseerde vorm van prostaatkanker lijkt een risicovolle samenhang te ontbreken.

Het beroep van **piloot** in de burgerluchtvaart brengt het risico voor prostaatkanker met zich mee. Dit is het resultaat van de studies die van 1986 tot 1998 uitgevoerd zijn en in een mega-onderzoek samengevat⁰²⁴. Een risicoverhoging voor prostaatkanker van **65%** is gevonden voor burgerluchtvaartpiloten, ten opzichte van militaire piloten en mannelijk cabinepersoneel. Dit is de bijvangst van een omvangrijk onderzoek naar het verband tussen het uitoefenen van een beroep in de luchtvaart en het risico voor melanoom. Mogelijk is het langdurig stilzitten in de cockpit tijdens vluchten een (gedeeltelijke) verklaring voor de risicoverhoging van

het beroep van burgerluchtvaartpiloot voor prostaatkanker. Militaire piloten vliegen kortere trajecten, terwijl mannelijk cabinepersoneel tijdens vluchten veel loopt. Aangezien dit ouder onderzoek is en er sindsdien verbeteringen in de werkomstandigheden van piloten en ander vliegend personeel tot stand zijn gebracht, dient men aan deze bevinding beperkte geldigheid toe te kennen.

Piloten zijn doorgaans jong of van middelbare leeftijd. Dit zijn levensfasen waarin prostaatkanker zelden voorkomt. Zo lopen mannen van vijfenveertig jaar een kans van 1 op 2500 met prostaatkanker gediagnosticeerd te worden. Het verhoogde risico van het beroep van piloot in de burgerluchtvaart voor prostaatkanker kan daardoor niet als alarmerend bestempeld worden.

In een mega-onderzoek¹⁹⁷, waaraan bijna vijftienduizend mannen uit Australië en Nieuw Zeeland hebben deelgenomen, is gevonden dat met het **roken** van gemiddeld iedere **vijf sigaretten per dag** het risico voor prostaatkanker met steeds **12%** toeneemt. Een ander mega-onderzoek¹⁹⁰ met bijna tweeëntwintig duizend mannen met prostaatkanker, toegewezen aan 24 studies, toont ons dat huidige rokers **17%** meer risico lopen een fatale vorm van prostaatkanker te ontwikkelen dan nooit-rokers. Voor zware rokers kan dit verschil in risico wel tot **30%** oplopen. Ooit-rokers lopen weliswaar in dit opzicht meer risico dan nooit-rokers, maar toch minder dan huidige rokers.

Recent²⁰³ is de samenhang tussen roken en prostaatkanker in een mega-onderzoek van 51 studies bevestigd. Met bijna twaalfduizend sterfgevallen aan prostaatkanker, afgezet tegen meer dan 4 miljoen deelnemers zonder deze sterfteoorzaak, neemt voor rokers die gemiddeld meer dan twintig sigaretten per dag roken, ten opzichte van nooit rokers, het risico te sterven aan prostaatkanker met **20%** toe.

Van het onderbreken van zaadleiters als vorm van sterilisatie, **vasectomie**, is enige tijd gedacht dat het een risico is voor het

ontwikkelen van prostaatkanker. Een eerste mega-onderzoek van slechts vijf studies, waarin mannen een lange tijd gevolgd zijn, toont inderdaad aan dat vasectomie risicoverhogend is voor prostaatkanker met een sterkte van **37%**¹¹⁴. De leeftijd waarop een man vasectomie ondergaat, heeft, zo toont dit onderzoek aan, geen invloed op het risico waaraan men blootgesteld wordt. Echter, voor iedere tien jaar ná de vasectomie zou het risico met steeds **10%** toenemen.

Als mannen bij wie prostaatkanker in de familie vaak voorkomt om enige reden een sterkere neiging hebben voor vasectomie te kiezen dan mannen bij wie dit niet het geval is, zou deze risicoschatting in een ander daglicht komen te staan. Het kan ook zijn dat de onderzoeksgegevens op een andere wijze vervormd worden: doordat mannen die vasectomie ondergaan hebben vaker een uroloog bezoeken dan mannen die zo'n ingreep niet hebben laten uitvoeren, neemt de kans op het ontdekken van prostaatkanker ook toe.

De twijfels over de houdbaarheid van de bevinding als zou vasectomie een oorzaak van prostaatkanker zijn, wordt bewaarheid door een recent onderzoek van tien tamelijk hoogwaardige studies^{356a}. Zevenduizend mannen met prostaatkanker zijn hierbij vergeleken met ruim vierhonderd duizend mannen zonder prostaatkanker. Bij de vaststelling in dit mega-onderzoek dat er **geen** samenhang is tussen het ondergaan hebben van vasectomie en prostaatkanker zullen veel mannen een zucht van verlichting slaken.

In een omvangrijk onderzoek, de Prostate Testing for cancer and Treatment study (ProtecT), zijn bijna vijftienhonderd mannen in de leeftijd van 50 tot 69 met en iets meer dan vijftienhonderd mannen zonder prostaatkanker in die leeftijd met elkaar vergeleken wat hun bloedconcentratie **vitamine B12** betreft. In dit onderzoek wordt het ontbreken van een samenhang met prostaatkanker vastgesteld⁰⁹⁷. In een overzicht van zeven andere studies op dit gebied wordt echter een risicoverhoging voor prostaatkanker met een sterkte van steeds

10% aangetroffen voor iedere toename van vitamine B12 met **10 pmol** per liter in het bloed⁰⁹⁷.

Er is wel eens geopperd vitamine B12 aan de voeding toe te voegen. In het licht van de lichte risicoverhoging van deze vitamine voor prostaatkanker is hierbij voorzichtigheid geboden.

Hoewel het gezondheidseffect van **vitamine D** alom bejubeld wordt, roepen de resultaten van een recent mega-onderzoek⁴⁶¹ twijfels op voor wat dit supplement voor (oudere) mannen betreft. In 21 studies zijn bijna twaalfduizend mannen met en bijna veertienduizend mannen zonder prostaatkanker met elkaar vergeleken met betrekking tot hun vitamine D bloedconcentratie. Een risico verhogende samenhang is aangetroffen voor mannen die behoren tot hen met de hoogste 20 tot 25% bloedconcentraties vitamine D (25-hydroxyvitamin D), ten opzichte van mannen met de laagste waarden van deze stof, met prostaatkanker met een sterkte van **21%**.

Misschien ten overvloede betekent dit dat als een man van bijvoorbeeld 65 jaar een kans heeft van **20%** op prostaatkanker, hij bij een hoge bloedwaarde vitamine D zijn kans op deze vorm van kanker verhoogd ziet naar **24%**: 21% van 20% is, afgerond, 4%.

Tenzij volgend mega-onderzoek met een ander resultaat komt, is het voor oudere mannen verstandig terughoudend te zijn met de inname van vitamine D.

Fig.6.1.a (zie volgende pagina) toont ons de risicoverlagers en risicoverhogers voor prostaatkanker.

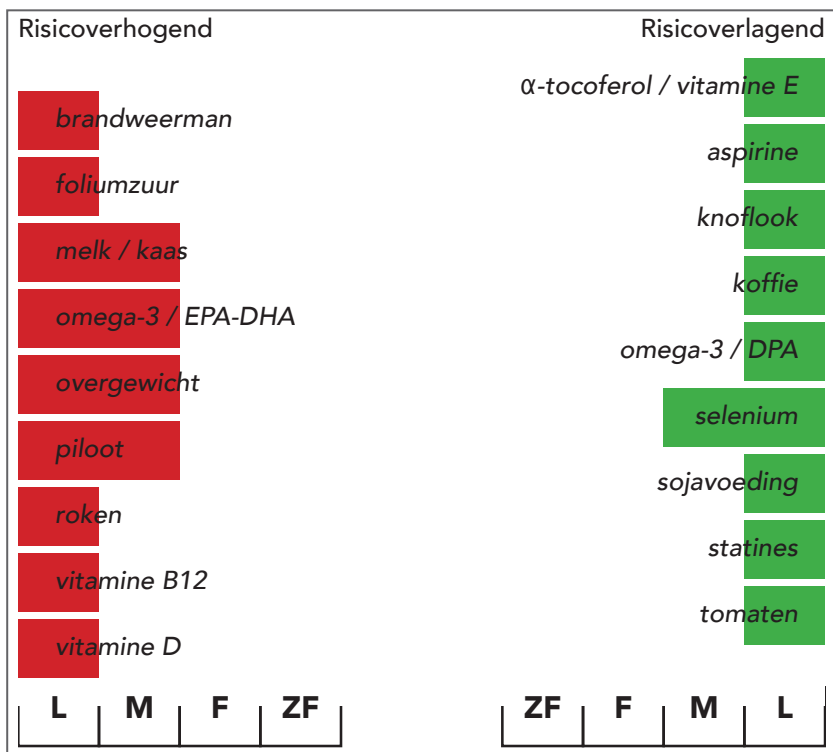


Fig. 6.1.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor prostaatkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors

6.1.3 Onvermijdbare risico's

Het klinkt tegenstrijdig, maar mannen die lijden aan **diabetes type 2** weten zich enige mate beschermd tegen prostaatkanker. Dit is de uitkomst van een mega-onderzoek van 56 studies¹⁵⁴, waaraan bijna honderdveertig duizend mannen met en 8 miljoen mannen zonder prostaatkanker hebben deelgenomen. Ten opzichte van mannen die de diagnose diabetes bespaard zijn gebleven, ondervinden mannen met deze diagnose een lichte *risicoverlaging* voor prostaatkanker met een sterkte van **12%**. Wellicht is deze verlaging toe te schrijven aan het gebruik van metformin als behandeling voor diabetes type 2 en

niet aan deze ziekte *per se*.

Een van de onvermijdbare risico's voor prostaatkanker is de invloed van **familie**, namelijk het voorkomen van prostaatkanker bij vader, broer of enig familielid in de tweede en derde graad. Wetenschappers⁰⁵⁹ hebben 24 studies, verricht tussen 1982 en 2000, getraceerd die de samenhang tussen familie en prostaatkanker onderzoeken. Voor bijna alle typen van samenhang is er een bijna of meer dan **verdubbeling** van het risico sprake. Zo brengt enig familielid met prostaatkanker een risicoverhoging van **93%** met zich mee. Een vader met prostaatkanker geeft een meer dan **verdubbeld** risico en een broer met prostaatkanker zelfs een bijna **verdrievoudigd** risico voor prostaatkanker.

Wat niet eerder gevonden is, is dat het hebben van twee of meer familieleden in de eerste graad met prostaatkanker samenhangt met een verhoogd risico voor prostaatkanker met een sterkte van **factor 3.5**. Het mega-onderzoek²¹², waaruit deze bevinding afkomstig is, laat tevens zien dat met toenemende leeftijd de invloed van het risico van prostaatkanker bij familieleden voor een man afneemt. Voorts is het risico groter voor broers dan voor zoons.

Wellicht speelt erfelijkheid een rol bij het ontstaan van prostaatkanker, hoewel overeenkomsten in leefstijl en voedingspatroon binnen een gezin en familie eveneens van invloed kunnen zijn. Een herhaling van prostaatkanker binnen bepaalde families wordt bevestigd in een ander mega-onderzoek met 32 studies²³⁰. De samenhangen lijken in overeenstemming met wat in eerder onderzoek aangetroffen is. Zo vindt men dat mannen met een broer die prostaatkanker heeft, een risicoverhoging van **factor 3** ondervinden voor deze vorm van kanker.

Een groep wetenschappers³⁹⁵ heeft het verband onderzocht tussen de diagnose van **galstenen** en verschillende vormen van kanker in Italië en Zwitserland in de jaren 1982 tot 2009. Meer dan

duizend mannen met en meer dan eenentwintig duizend mannen zonder prostaatkanker hebben de gegevens geleverd. Het resultaat van dit mega-onderzoek is een risicoverhoging van de diagnose van galstenen voor prostaatkanker met een sterkte van **36%**. Deze samenhang wordt pas duidelijk tien jaar of langer na de diagnose van galstenen. Overigens kunnen galstenen en prostaatkanker een gemeenschappelijke oorzaak hebben.

Onder degenen die **insuline** en **insuline glargine** voor diabetes type 2 gebruiken is het risico voor prostaatkanker bijna **verdrievoudigd**. Met deze bevinding zijn 19 studies gemoeid, waaraan 1.3 miljoen gezonde mensen deelgenomen hebben en bijna tweeënveertig duizend mensen met diverse vormen van kanker⁰⁹⁸. Afgezet tegen de *risicoverlaging* die mannen met diabetes type 2 ondervinden (zie hierboven) voor prostaatkanker is dit een merkwaardige bevinding.

Kaalheid op jonge leeftijd beschouwen mannen als uiterst onplezierig. Dit mag waar zijn, maar de risico verhogende samenhang tussen kaalheid en prostaatkanker verdient meer aandacht. Onderscheid kan men maken tussen frontale kaalheid, kaalheid bovenop en volledige kaalheid. Met zeven onderzoeken, waaraan ruim vierduizend mannen met en ongeveer eenzelfde aantal mannen zonder prostaatkanker hebben deelgenomen, wordt aangetoond dat kaalheid bovenop, ten opzichte van andere vormen van kaalheid of haargroei, een risicoverhoger is voor prostaatkanker met een sterkte van **25%**⁰¹⁰.

Er is een risico verhogend verband gevonden tussen **lichaamslengte**, in het bijzonder beenlengte, en de meer ernstige vorm van prostaatkanker. Dit blijkt uit een mega-onderzoek met 58 studies bij ruim dertienhonderd mannen met en achtduizend mannen zonder prostaatkanker⁵¹³. Met iedere toeneming van de lichaamslengte met **10 cm** neemt het risico voor de agressieve vorm van prostaatkanker

met een sterkte van **12%** toe.

In een ander mega-onderzoek van 42 onderzoeken³⁴¹, waaraan bijna zevenenhalf duizend mannen met prostaatkanker deel genomen hebben, is aangetroffen dat iedere standaard deviatie van toename van het **groeihormoon IGF-1** (insulin-like growth factor 1) in het bloed, risicoverhogend is voor prostaatkanker met een sterkte van steeds **21%**. Dit groeihormoon treft men onder meer aan in melk.

Dat **seksueel overdraagbare aandoeningen** (SOA) risicoverhogers zijn voor prostaatkanker zal voor veel lezers nieuw en schokkend zijn. Mega-onderzoek van 29 studies³⁹⁶, waaraan iets meer dan zesduizend mannen met en drieënzeventig honderd mannen zonder prostaatkanker hun medewerking hebben gegeven, laat zien dat ooit geleden hebben aan, ten opzichte van bespaard gebleven zijn voor, een SOA een risicoverhoging voor prostaatkanker geeft met een sterkte van bijna **50%**. Voor gonorroe in het bijzonder vindt men een risicoverhoging van **39%**. Uit een ander mega-onderzoek van 47 studies die in de periode van 1971 tot 2011 verschenen zijn⁰⁵⁴, blijkt het lijden of geleden hebben aan SOA een risicoverhoger voor prostaatkanker te zijn met een sterkte van **49%**. Voor gonorroe wordt met **20%** een iets lager risico dan in het voorgaande³⁹⁶ mega-onderzoek gevonden.

6.2 Blaaskanker

Blaaskanker staat wat voorkomen betreft voor mannen in Nederland met ongeveer vierduizend nieuwe gevallen per jaar op de vijfde plaats. In de V.S. komen er jaarlijks ongeveer vijftigduizend nieuwe gevallen van blaaskanker bij, naast een jaarlijkse sterfte aan deze ziekte van circa tienduizend mensen. Het voorkomen van blaaskanker is hoog in Nederland, Spanje en Italië met ongeveer dertig mannen en zeven vrouwen per jaar, per respectievelijk

honderdduizend mannen en honderdduizend vrouwen. Het hoogste voorkomen van blaaskanker is bij Egyptische mannen en het laagste bij Japanse vrouwen.

Er is een aanzienlijk aantal vermijdbare risicoverlagers en risicoverhogers voor blaaskanker. Onderzoek naar de oorzaken van blaaskanker wordt bemoeilijkt doordat het dikwijls lang duurt alvorens een oorzaak van blaaskanker zich als zodanig openbaart.

Vermijdbare risicoverlagers voor blaaskanker zijn het eten van veel, vooral **kruisbloemige, groenten** en van **fruit**, de aanwezigheid van **selenium** in het bloed en het gebruik van **NSAID's** voor nooit-rokers, jonger dan 75 jaar, en een hoge **vitamine D** concentratie in het bloed. **Zwarte thee** is alleen voor vrouwen een risicoverlager voor blaaskanker.

Van de vele vermijdbare risicoverhogers voor blaaskanker is **roken** verreweg de belangrijkste. Er mag dan wel een samenhang zijn tussen het uitoefenen van de beroepen van **chauffeur, dameskapster, dameskapper** en **huisschilder** en het ontwikkelen van blaaskanker, het veranderen van beroep vanwege zulke risico's zal men afwegen tegen de kleine kans blaaskanker te krijgen en de mogelijkheid preventieve maatregelen te treffen. Twijfel bestaat er over het drinken van grote hoeveelheden **koffie** als risico voor blaaskanker. Andere risicoverhogers voor blaaskanker zijn het slikken van **β -caroteen** via supplementen, het eten van veel **eieren** en van veel **vleeswaren**, beroepsmatige blootstelling aan **polycyclische aromatische koolstofverbindingen** en **tetrachloorethyleen** en het langdurig drinken van **gechlorineerd water**. Wellicht is ook het eten van veel **vette voeding** een risicoverhoger, alsmede het drinken van veel **thee** door rokers.

6.2.1 Risicoverlagers

Hoewel men een risicovolle samenhang zou vermoeden, is er geen verband tussen de consumptie van **alcohol** en het ontwikkelen van blaaskanker. Met 19 studies is aangetoond²⁹¹ dat veel drinken, ten opzichte van geheelonthouding of heel weinig drinken, van bier en van wijn zelfs risico verlagend is voor blaaskanker met sterkten van respectievelijk **14** en **15%**. Andere onderzoekers³²⁰ vinden daarentegen met gegevens van meer dan elfduizend mensen met blaaskanker, noch voor een gematigd of zwaar gebruik van alcohol – gemiddeld vier of meer glazen alcohol per dag -- ten opzichte van geheelonthouding, een risicoverandering voor deze vorm van kanker.

Hoewel deze gedateerd is, is het de moeite waard een mega-onderzoek³⁸² met 38 studies te vermelden. Hierin wordt vastgesteld dat een voedingspatroon dat zich kenmerkt door de consumptie van veel, ten opzichte van een voedingspatroon van weinig, **groenten** en **fruit**, risico verlagend samenhangt met blaaskanker met sterkten van respectievelijk **16** en **40%**. Het heeft tot 2014 geduurd alvorens een vervolgonderzoek naar deze samenhang is uitgevoerd. Meer dan twaalfduizend mensen met blaaskanker zijn hierbij vergeleken met bijna 1.2 miljoen mensen zonder blaaskanker⁴⁷³. Mensen met de hoogste consumptie, in vergelijking met mensen met de laagste consumptie van groenten, genieten een risicoverlaging voor blaaskanker met een sterkte van **19%**. De consumptie van citrusfruit van gemiddeld 60 tot **120 gram** per dag vermindert het risico voor blaaskanker met zo'n **20%**.

In een mega-onderzoek van tien studies vindt een groep onderzoekers²⁶⁹ dat het eten van veel **kruisbloemige groenten**, zoals broccoli, bloemkool en spruitjes, ten opzichte van het eten van ander soorten van groenten, risico verlagend is voor blaaskanker met een sterkte van zo'n **20%**. Als broccoli rauw wordt gegeten, verhoogt dit

de beschermende werking van deze groente.

Twee afzonderlijke onderzoeksgroepen^{047,485} naar het gebruik van **NSAID's** (ibuprofen, naproxen) slagen er met hun mega-onderzoek niet in enig verband met blaaskanker te vinden. Een verschil hiermee zijn de bevindingen van een derde onderzoeksgroep¹¹⁰, die, in tegenstelling tot bovenstaande groepen, onderscheid maakt tussen het risico voor rokers en het risico voor niet-rokers. Ze hebben gevonden dat **niet-rokers** die NSAID's gebruiken -- wel minstens twee keer per week -- in vergelijking met niet-gebruikers van NSAID's/niet-rokers, een risicoverlaging voor blaaskanker met een sterkte van **42%** ondervinden. Aan dit resultaat dragen de gegevens van bijna vijftientwintig honderd patiënten met blaaskanker bij, afkomstig uit een groep van een half miljoen mensen met een gemiddelde leeftijd van drieënzestig jaar. Er is geen samenhang gevonden tussen het gebruik van aspirine en het risico voor blaaskanker. Voor personen ouder dan 75 jaar is geen risicoverlaging gevonden van het gebruik van NSAID's voor blaaskanker. Ook meer dan tien jaar gestopte en recent gestopte rokers vinden geen baat bij het regelmatig innemen van NSAID's om hun risico voor blaaskanker te verlagen.

Andere onderzoekers⁴⁸⁵ vinden eveneens dat de risicoverlaging van NSAID's voor blaaskanker zich beperkt tot niet-rokers, welke laatsten, blijkens dit mega-onderzoek van 17 studies met meer dan tienduizend patiënten, een risicoverlaging van **43%** genieten. Voor zowel rokers als nooit-rokers, is noch paracetamol, noch aspirine een risicoverlager voor blaaskanker.

De concentratie van **selenium** in het bloed hangt waarschijnlijk samen met het risico voor prostaatkanker. Hoe is dit voor blaaskanker? Uit zeven studies die in een mega-onderzoek⁰⁰⁸ bijeengebracht zijn, blijkt dit gunstige effect voorbehouden te zijn aan *vrouwen* met een hoge, ten opzichte van hen met een lage concentratie, selenium in het bloed. Zij genieten daarvan een risicoverlaging voor blaaskanker

met een sterkte van **45%**.

Uit een mega-onderzoek van 54 studies¹¹³ blijkt dat een hoge, ten opzichte van een lage, inname van selenium als voedingssupplement of via de voeding risico verlagend samenhangt met het optreden van blaaskanker met een sterkte van **33%**.

Vitamine D is een risicoverlager voor tal van vormen van kanker. Voor blaaskanker is bij bijna negentig duizend mensen zonder blaaskanker, die vergeleken worden met ruim tweeëntwintig honderd mensen met blaaskanker, aangetoond dat een hoge **vitamine D bloedconcentratie** een risicoverlager is voor deze vorm van kanker met een sterkte van **25%**²⁶². Let wel, bloedconcentratie vitamine D is niet hetzelfde als de inname van vitamine D.

Vanwege de veronderstelde heilzame eigenschappen van groene thee voor slokdarm- en longkanker zou men verwachten dat een hoge consumptie van deze drank ook een risicoverlager is voor blaaskanker. In 24 studies is geen samenhang gevonden tussen het drinken van veel groene thee en blaaskanker⁴⁴⁵. Wél wordt in dit mega-onderzoek gevonden dat het drinken van **zwarte thee**, ten opzichte van het afzien van deze drank, alleen voor *vrouwen* het risico voor het krijgen van blaaskanker met een sterkte van **39%** doet afnemen. Opvallend is dat deze onderzoekers ook vinden dat er voor *rokers* een risico verhogend verband is tussen het drinken van veel, ten opzichte van onthouding of weinig, van **alle soorten van thee** en het ontwikkelen van blaaskanker⁴⁴⁵. Dit risico wordt gesteld op niet minder dan **77%**.



Fig 6.2.1.1 Het drinken van zwarte thee is voor vrouwen een risicoverlager voor blaaskanker.

6.2.2 Risicoverhogers

Het uitoefenen van bepaalde beroepen hangt samen met een verhoogd risico voor blaaskanker. Dit schrijft men toe aan de stoffen die bij de uitoefening van dergelijke beroepen gebruikt worden of vrij komen.

Beroepschauffeurs, zoals vrachtwagen- taxi- en buschauffeurs, staan bloot aan verhoogde dieselluitstoot, wat risico verhogend samenhangt met blaaskanker. Dat is de bevinding van het mega-onderzoek dat al aan het begin van deze eeuw gepubliceerd is. Uit 15 studies blijkt dat vrachtwagenchauffeurs, ten opzichte van vergelijkbare mensen die andere beroepen uitoefenen, een risicoverhoging voor blaaskanker ondervinden met een sterkte van **17%**⁰⁴². Buschauffeurs lopen met een risicoverhoging van **33%** meer gevaar dan vrachtwagenchauffeurs. Mogelijk komt dit omdat buschauffeurs bij haltes de deur van de bus moeten openen, waardoor dieseldampen binnenkomen. Bovendien verrichten ze, in tegenstelling tot vrachtwagenchauffeurs, hun werkzaamheden veelal in een stedelijke omgeving, waar de dieselluitstoot sterker is dan op de grote weg.



Fig. 6.2.2.1 Van de beroepschauffeurs lopen buschauffeurs het meeste risico blaaskanker te ontwikkelen, vooral als ze roken.

Een andere groep wetenschappers³²⁶ vindt in hun mega-

onderzoek een risicoverhoging van het beroep van buschauffeur en van dieselmonteur voor blaaskanker, ten opzichte van andere vergelijkbare beroepen, met sterkten van respectievelijk **29** en **27%**. Ook het meest recent verschenen mega-onderzoek²⁸⁹ laat een risicoverhoging zien van het beroep van vrachtwagenchauffeur, in vergelijking met andere beroepen, voor blaaskanker met een sterkte van **20%**. Deze onderzoekers vinden echter geen samenhang tussen het beroep van buschauffeur en blaaskanker.

De impact van deze bevinding voor de volksgezondheid is enorm, gegeven het aantal mensen dat als chauffeur werkzaam is. Er zijn, naast dieselluitstoot, nog andere risicoverhogers voor kanker die met het beroep van chauffeur samenhangen, zoals veel roken en het ontbreken van lichaamsbeweging tijdens het rijden.

Ongeveer twintig duizend deelnemers, die **β-caroteen** supplementen slikken en ongeveer eenzelfde aantal deelnemers die een neppil slikken en toegewezen zijn aan zes studies, zijn met elkaar vergeleken²⁰⁷. Hierbij wordt een risicoverhoging van de inname, ten opzichte van het afzien, van β-caroteen voor blaaskanker met een sterkte van **52%** gevonden.

Dameskapsters en **dameskappers** lopen door hun beroep een verhoogd risico voor blaaskanker. Dit heeft wellicht te maken met het gebruik van chemische middelen die aan het haar worden toegevoegd, zoals haarverf en haarspray. Eveneens zou het binnen krijgen van kleine stukjes haar tijdens het knippen hierbij een rol kunnen spelen. Hoewel herenkappers minder aan dergelijke chemische middelen worden blootgesteld, ademen en slikken herenkappers tijdens het knippen wél minuscule haardeeltjes van hun klanten in. Onderzoekers³²⁶ stellen vast dat, hoewel het beroep van kapster en kapper niet het allerhoogste risico voor blaaskanker met zich meedraagt, er niettemin sprake is van een risicoverhoging van dit beroep, ten opzichte van andere vergelijkbare beroepen, met een sterkte van **23%**.

Een andere onderzoeksgroep heeft gebruik gemaakt van 247 studies naar de samenhang tussen het beroep van kapster en verschillende vormen van kanker. Gevonden is dat dameskapsters en dameskappers, in vergelijking met vrouwen en mannen die een ander beroep uitoefenen, een risicoverhoging voor blaaskanker ondervinden met een sterkte van **30%**³⁸⁹.

Een Duitse onderzoeksgroep heeft 42 onderzoeken getraceerd die ook het verband tussen het beroep van kapster en blaaskanker nagetrokken hebben. De bevindingen uit deze studies¹⁷⁶ laten een grote mate van overeenstemming zien met eerder onderzoek: het risico van dit beroep voor blaaskanker varieert van een verhoging met een sterkte van **30%** voor iemand die ooit als kapster werkzaam is geweest tot bijna een **verdubbeling** van het risico voor iemand die meer dan tien jaar dit beroep uitoefent of uitgeoefend heeft.

De drie mega-onderzoeken laten het eenduidige beeld zien dat het beroep van dameskapster en- kapper een risicoverhoger is voor blaaskanker. Het is onduidelijk welke stoffen dit verhoogde risico bewerkstelligen. Sinds eind jaren tachtig is er een verbod op het gebruik van twee kanker bevorderende stoffen in haarverf. Bijgevolg zou sindsdien het beroep van kapster veiliger geworden moeten zijn, maar dit is helaas niet het geval.

De consumptie van veel **eieren** is een risicoverhoger voor darmkanker. Chinese onderzoekers¹³¹ stellen vast dat het risico voor blaaskanker niet samenhangt met het eten van veel ei. Echter, er zijn wel opvallende geografische verschillen in onderzoek naar deze samenhang gevonden: zo hangt bij de Japanse bevolking de consumptie van veel, ten opzichte van weinig of geen, eieren met een sterkte van **28%** risico *verlagend* samen met blaaskanker. Urugayanen ondervinden daarentegen een bijna **verdubbeld** *verhoogd* risico voor

een hoge, in vergelijking met een lage, consumptie van eieren en eiprodukten met blaaskanker.

In een mega-onderzoek²⁵⁶ van 13 studies, waaraan in totaal ruim honderdtachtig duizend mensen deelgenomen hebben, wordt alleen



Fig. 6.2.2.2 Gebakken eieren vormen – wanneer ze vaak gegeten worden – een gevaar voor de blaas.

voor de bevolking van Noord- en Zuid-Amerika een risico verhogende samenhang van een hoge, in vergelijking met een lage en geen, consumptie van ei en eiprodukten met blaaskanker aangetoond. De sterkte van dit risico wordt geschat op **40%**, ten opzichte van mensen die afzien van het eten van eieren. Zou het

verschillend voor dat kippen in de onderscheiden delen van de wereld gevoerd krijgen hier debet aan zijn? De onderzoekers²⁵⁶ vinden voorts voor een hoge consumptie, in vergelijking met afzien, van **gebakken eieren** een **risicoverdubbeling** voor blaaskanker.

Voor desinfectie is het toevoegen van chloor aan drink- en zwemwater onvermijdelijk. Doordat **gechlorineerd** drink- en zwemwater een aantal giftige bijproducten voortbrengt, waarvan trihalomethaan de belangrijkste, heeft de IARC dergelijk drinkwater als kanker bevorderend aangemerkt. Veel mensen zijn bang om op deze wijze te veel chloor binnen te krijgen, een angst die bewaarheid wordt door de resultaten uit mega-onderzoek. In acht studies, met iets meer dan zesduizend mensen met en ruim honderdduizend mensen zonder blaaskanker, is voor mannen een risicoverhoging gevonden van het drinken, ten opzichte van het zich onthouden, van gechlorineerd water voor blaaskanker met een sterkte van **40%**⁴²⁴. Bij

jarenlang gebruik van gechlorineerd drinkwater lopen ook vrouwen een verhoogd risico voor blaaskanker.

Een jaar later publiceert deze onderzoeksgroep een mega-onderzoek met zes studies⁴²³, verricht in de V.S., Frankrijk, Italië en Canada, waaraan vierendertig honderd mensen met en iets meer dan zesduizend mensen zonder blaaskanker deelgenomen hebben. De resultaten wijzen uit dat mannen die, via het drinkwater, ooit langere tijd blootgesteld zijn aan trihalomethaan een risicoverhoging voor blaaskanker ondervinden met een sterkte van iets meer dan **30%**. Voor vrouwen, bij wie blaaskanker minder vaak voorkomt dan bij mannen, ontbreekt een dergelijke samenhang. Duur van blootstelling aan gechlorineerd water hangt samen met een toenemend risico. Zo gaat een blootstelling van 30 tot 40 jaar, ten opzichte van het ontbreken aan een dergelijke blootstelling, gepaard met een risicoverhoging van **62%**. Trihalomethaan kan het lichaam eveneens binnendringen via huidabsorptie, waardoor mensen die veel zwemmen risico lopen.

Het drinken van **koffie** hangt samen met een, veelal lichte, risicoverlaging voor verschillende vormen van kanker, zoals dat van de slokdarm, darm, lever en alveesklieer. Aan het begin van deze eeuw heeft een Maastrichtse onderzoeksgroep het verhoogde risico van het drinken van koffie voor blaaskanker gemeld^{479a}. In een vergelijking van huidige koffiedrinkers met geheelonthouders van koffie vinden ze voor de eerste categorie een risicoverhoging van **30%** voor *mannen*. Vrouwen lopen in dit opzicht geen verhoogd risico.

Met 59 studies, waaraan meer dan 2 miljoen personen zonder en ruim vierendertig duizend mensen met een vorm van kanker deelgenomen hebben⁴⁷⁸, hebben andere wetenschappers ook de samenhang van het drinken van koffie met het risico voor blaaskanker vastgesteld. Zij vinden dat het dagelijks drinken van ongeacht de hoeveelheid koffie, ten opzichte van het zich onthouden van deze drank, risico *verlagend* is voor blaaskanker met een sterkte van **17%**.

Een weer andere groep wetenschappers⁵⁰⁰ slaagt er, gebruik

makend van 23 onderzoeken, waaraan meer dan achtduizend patiënten met en meer dan tweehonderd duizend mensen zonder blaaskanker deelgenomen hebben, **niet** in aan te tonen dat het drinken van koffie in verband staat met een risico voor blaaskanker. Recent toont een andere onderzoeksgroep met veertig studies aan dat het risico voor blaaskanker met een sterkte van **4%** toeneemt voor gemiddeld iedere kop koffie per dag^{449a}. Niet-rokers lopen hierbij, opvallend genoeg, een sterker risico dan rokers.

Omdat de resultaten uit deze vier mega-onderzoeken met elkaar in strijd zijn, is er onduidelijkheid over de invloed van het drinken van koffie op blaaskanker. Nochtans is een hoge consumptie van koffie, zeker voor mannen die een verhoogd risico voor *blaaskanker* lopen, af te raden.

Bijna iedereen is bekend met het gevaar van blootstelling aan **polycyclische aromatische koolstofverbindingen** (PAK's), stoffen die ontstaan bij onvolledige verbranding van koolstof bevattende materialen. Wetenschappers³³⁸ schrijven de verhoogde kans op blaaskanker bij productiemedewerkers van ijzergieterijen toe aan deze blootstelling. Met negen onderzoeken schatten ze dit verhoogde risico, ten opzichte vergelijkbare productiemedewerkers die niet in deze industrie werkzaam zijn, op bijna **40%**.

Roken is een risicoverhoger voor blaaskanker. Onderzoekers beweren dat rokers ongeveer **50%** van het aandeel van mensen met blaaskanker voor hun rekening nemen. In een mega-onderzoek van vier studies vinden onderzoekers¹⁴⁹ voor huidige rokers, ten opzichte van nooit-rokers, een risicoverhoging voor kanker van de onderste urineweg van **bijna factor 3**. Ooit-rokers brengen, ten opzichte van nooit-rokers, hun verhoogde risico voor blaaskanker tot iets meer dan **70%** terug.

Vrouwen en mannen verschillen in het risico dat ze van roken ondervinden. *Mannen* die roken, lopen, volgens ander mega-

onderzoek¹⁸⁰, in vergelijking met mannen die niet roken, een meer dan **factor 4** risicoverhoging voor blaaskanker. Vrouwen die roken ondervinden, ten opzichte van vrouwen die niet roken, een risicoverhoging voor blaaskanker met een sterkte van **35%**.

Schilders lopen niet alleen een verhoogd risico voor longkanker, maar ook voor blaaskanker. Het IARC heeft schilders als beroepsgroep aangemerkt met een verhoogd risico voor deze beide vormen van kanker. In een mega-onderzoek⁰⁴⁶ is een risicoverhoging van het beroep van huisschilder, in vergelijking met andere, doch vergelijkbare beroepen, voor blaaskanker met een sterkte van **17%** gevonden. Alle studies verricht tussen 1989 en 2004, in totaal 29, hebben de gegevens geleverd voor deze vaststelling.

Een andere onderzoeksgroep vindt met 41 onderzoeken en in totaal bijna drieduizend mensen met blaaskanker voor personen die als schilder werkzaam zijn of waren, in vergelijking met personen die dit beroep nooit uitgeoefend hebben, een risicoverhoging voor blaaskanker met een sterkte van ongeveer **25%**¹⁷². Er zijn aanwijzingen dat het risico voor blaaskanker toeneemt met het aantal werkzame jaren als schilder. Weer een andere groep wetenschappers⁰²¹ vindt een vergelijkbare risicoverhoging voor blaaskanker voor huisschilders, ten opzichte van mensen met andere, doch vergelijkbare beroepen, die varieert met een sterkte van **14** tot **28%**.

Het beroep van huisschilder en misschien ook van kunstschilder is een risicoverhoger voor blaaskanker, vooral als werkzaamheden in ongeventileerde ruimten worden uitgevoerd. Gegeven de lange incubatietijd voor blaaskanker zullen veel getroffen mensen het verband tussen hun beroep en getroffen worden door blaaskanker niet opmerken

Met zeven studies met in totaal slechts 139 personen met

blaaskanker, vinden onderzoekers⁴²⁶ een risicoverhoging van beroepsmatige blootstelling aan **tetrachloorethyleen** voor blaaskanker met een sterkte van bijna **50%**. Deze stof komt ook vrij bij werkzaamheden als "dry cleaner". Deze bevinding onderschrijft de waarschuwing die de IARC heeft doen uitgaan aangaande blootstelling aan deze stof als waarschijnlijk kankerverwekkend.

Een voedingspatroon dat zich kenmerkt door een hoog gehalte aan **vette voeding** verhoogt het risico voor blaaskanker. In 37 studies worden mensen met een hoge consumptie vergeleken met mensen met een lage consumptie van vet³⁸². Hieruit blijkt dat eerstgenoemden, ten opzichte van laatstgenoemden, een risicoverhoging voor blaaskanker ondervinden met een sterkte van **37%**. Slechts één, tevens gedateerd, mega-onderzoek is naar dit verband verricht.

Eveneens slechts één mega-onderzoek is uitgevoerd naar de samenhang tussen de consumptie van **vleeswaren** en blaaskanker. Met 11 studies, waaraan zevenenhalf duizend mensen met blaaskanker deelgenomen hebben, wordt een risicoverhoging van een hoge, ten opzichte van een lage of geen, consumptie van vleeswaren voor deze vorm van kanker met een sterkte van **22%** aangetroffen²⁵⁵. Noord-Amerikaanse consumenten van vlees lopen met een verhoging van **33%** meer kans op blaaskanker dan consumenten uit andere werelddelen.

Fig. 6.2.a (zie volgende pagina) geeft een overzicht van de risicoverlagers en risicoverhogers van blaaskanker.

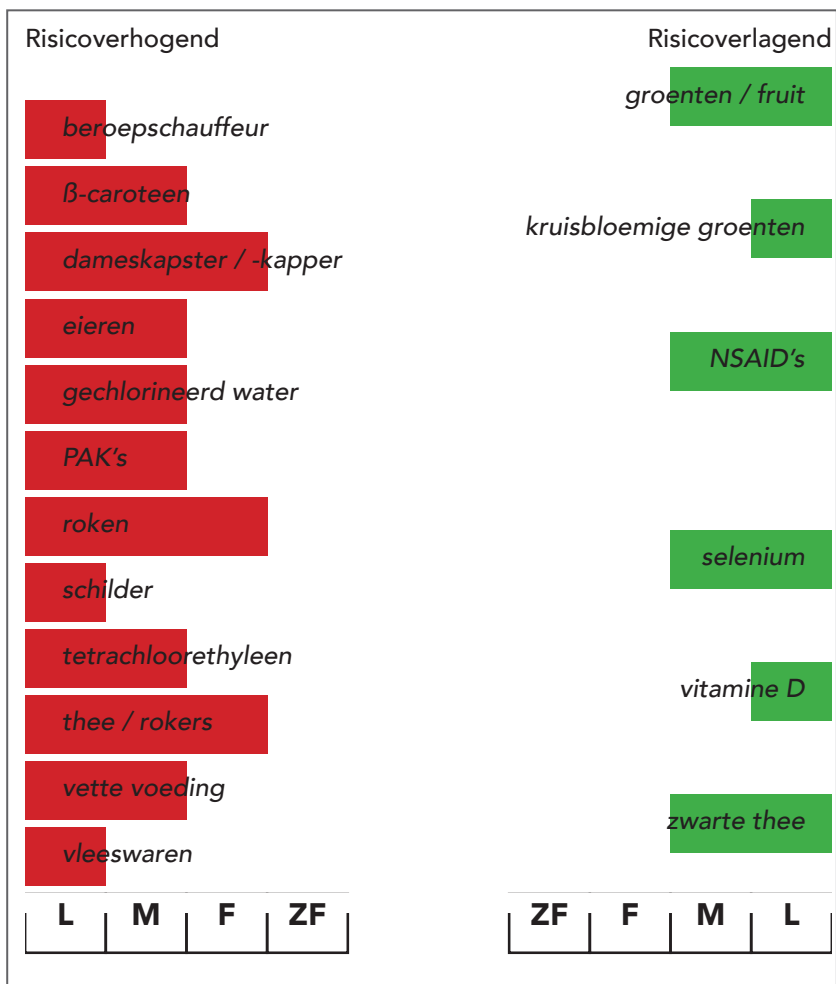


Fig. 6.2.a Risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor blaaskanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors.

6.2.3 Onvermijdbare risico's

Het lijden aan **diabetes type 2** hangt samen met een toegenomen

kans op blaaskanker. Uit 36 studies, in een mega-onderzoek bijeengebracht⁵⁰⁹, blijkt deze aandoening bij mannen risico verhogend samen te hangen met blaaskanker met een sterkte van bijna **40%**, maar niet bij vrouwen. De duur van de diagnose diabetes type 2 blijkt van belang: mensen die korter dan **vijf jaar**, ten opzichte van mensen die langer dan vijf jaar, met diabetes type 2 gediagnosticeerd zijn, ondervinden een risicoverhoging voor blaaskanker van iets meer dan **50%**. Zo'n merkwaardige samenhang, die ook voor alvleesklierkanker is gevonden, kan er op wijzen dat in een beperkt aantal gevallen diabetes type 2 een voorbode is van blaaskanker.

Met 24 studies vinden onderzoekers¹³² dat diabetes type 2 alleen voor vrouwen samenhangt met blaaskanker en wel met een sterkte van **23%**. Andere onderzoekers maken in een mega-onderzoek, waarin 15 studies worden samengebracht⁴⁵⁹, eveneens gewag van een verhoogd risico van het lijden aan diabetes type 2, in vergelijking met de afwezigheid van deze ziekte, voor blaaskanker en wel met een sterkte van **32%**. Deze laatste onderzoekers maken in de presentatie van hun bevinding helaas geen onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Deze drie mega-onderzoeken onderbouwen de vaststelling dat diabetes type 2 een risico is voor blaaskanker, hoewel er geen zekerheid bestaat over de verschillende risico's die mannen en vrouwen in dit opzicht lopen.

Mensen die aan het **metabool syndroom** lijden, ondervinden een verhoogd risico voor blaaskanker met een sterkte van **10%**. Deze vaststelling beperkt zich evenwel tot *mannen*. Meer dan achtendertig duizend mensen, die deel uitmaken van 43 studies en die met een vorm van kanker gediagnosticeerd zijn, hebben de gegevens verstrekt voor deze bevinding¹²⁶.

Omdat het gevonden risico zo gering is, is de kans groot dat in

volgens mega-onderzoek naar deze samenhang dit risicovolle effect niet bevestigd wordt.

Patiënten met diabetes type 2 krijgen vaak medicatie uit de groep van de thiazolidinediones (TZD's) voorgeschreven, waarvan **pioglitazon** het bekendste middel is. Pioglitazon is met een sterkte van **meer dan factor 2** een risicoverhoger voor blaaskanker. Dit is gevonden in onderzoek, waarbij bijna achtduizend deelnemers willekeurig aan een onderzoeksgroep en aan een vergelijkingsgroep zijn toegewezen⁴²⁰.

Wanneer men achteraf vaststelt of mensen met diabetes die ooit pioglitazon gebruikt hebben, in vergelijking met mensen met diabetes die dat nooit gedaan hebben, blaaskanker ontwikkelen, dan is het risico met **21%** weliswaar geringer dan bovenstaande bevindingen, maar toch nog van voldoende betekenis. Voorts blijkt het risico voor blaaskanker toe te nemen met toenemende duur van het gebruik van pioglitazon. Het gaat hier om een groep van maar liefst meer dan tweeënhalf miljoen gebruikers van dit middel.

Ander onderzoek³⁰¹ weerspreekt bovenstaande bevinding als zou pioglitazon een risicoverhoger voor blaaskanker zijn. Dit mega-onderzoek beperkt zich tot het meest streng opgezette onderzoek, maar betreft slechts vier studies. Weer andere wetenschappers¹³⁷ zijn eveneens nagegaan in hoeverre pioglitazon samenhangt met blaaskanker. Meer dan tweehonderd duizend patiënten zijn betrokken bij dit onderzoek en zijn gedurende gemiddeld 44 maanden gevolgd. Dit middel blijkt, ten opzichte van het afzien van gebruik of van gebruik van andere antidiabetica, een risicoverhoger voor blaaskanker te zijn met een sterkte van **23%**.

Ook de bekende Italiaanse onderzoeksgroep onder leiding van professor Bosetti⁰⁴⁸ heeft deze samenhang tot onderwerp van onderzoek gemaakt en gevonden dat pioglitazon gedurende de eerste twee jaar van gebruik, ten opzichte van andere antidiabetica, een risicoverhoger is voor blaaskanker met een sterkte van **20%**.

Gebruik van pioglitazon langer dan twee jaar laat een risicoverhoging van zelfs **42%** voor blaaskanker zien. Eerder⁵⁰⁸ is gevonden dat zowel duur als dosering van pioglitazon risico verhogend samenhangen met blaaskanker. Het gebruik van pioglitazon korter dan één jaar zou geen schadelijke gevolgen voor de blaas hebben, terwijl een gebruik van één tot twee jaar een risicoverhoging voor blaaskanker geeft met een sterkte van **34%**. Deze kans neemt bij een gebruik langer dan **24 maanden** toe tot **38%**.

Een groep Canadese onderzoekers⁰⁹⁹ vindt in hun mega-onderzoek, waarin de gegevens van ruim tweeënhalf miljoen patiënten geanalyseerd zijn, eveneens dat het gebruik van pioglitazon een risicoverhoger is voor blaaskanker met een sterkte van **22%**.

6.3 Niercelkanker

Van alle mensen die aan kanker overlijden, neemt niercelkanker slechts 2 tot 3% voor haar rekening. Niercelkanker is met ongeveer 90% van de gevallen de meest voorkomende vorm van kanker van de nier. Deze ziekte treft mannen vaker dan vrouwen. Het aantal nieuwe gevallen van niercelkanker bij Nederlandse mannen is de laatste tien jaar met 50% toegenomen, maar het blijft niettemin een zeldzame vorm van kanker.

De risicoverlagers voor niercelkanker beperken zich, voor vrouwen, tot het gebruik van de "**pil**", voor mannen en vrouwen een matige consumptie van **alcohol**, het veelvuldig eten van **kruisbloemige groenten**, zoals broccoli, bloemkool en spruitjes, het nastreven van veel **lichamelijke inspanning** en de inname van **vitamine E**.

De risicoverhogers voor niercelkanker zijn: **overgewicht**, overmatig gebruik van **paracetamol**, **ibuprofen** en **naproxen** (niet van aspirine), **roken**, het eten van veel **rood vlees** en beroepsmatig blootgesteld worden aan

trichloorethyleen. Met uitzondering van deze laatste risicoverhoger zijn het allemaal verhogers die eenvoudig via iemands voedingspatroon en leefstijl zijn te beïnvloeden.

6.3.1 Risicoverlagers

Buitensporige consumptie van **alcohol** hangt risico verhogend samen met bijna alle vormen van kanker. Voor niercelkanker ontbreekt echter een dergelijk risico. De mega-onderzoeken wijzen zelfs allemaal in de richting van een risicoverlaging van het gebruik van alcohol voor



Fig. 6.3.1.1 Gemiddeld één glas alcohol per dag is risico verlagend voor niercelkanker met een sterkte van tussen de 20 en 30%.

niercelkanker. Een mega-onderzoek van 15 studies⁰⁸¹ laat een risicoverlaging zien van de consumptie van alcohol, ten opzichte van geheelonthouding, voor niercelkanker met een sterkte van meer dan **30%**. Met gemiddeld **ieder glas alcohol per dag** neemt het risico voor niercelkanker met steeds **5%** af.

Gemiddeld één alcoholische consumptie per dag zou al voldoende zijn het risico voor niercelkanker licht terug te dringen. Dat is het resultaat van mega-onderzoek van 24 studies, waaraan zo'n kleine veertienduizend patiënten met niercelkanker hun medewerking gegeven hebben³⁷⁶. Voor zowel mannen als voor vrouwen als voor wijn, bier en gedestilleerd hangt de consumptie van alcohol, ten opzichte van geheelonthouding, risico verlagend samen met niercelkanker met een sterkte die varieert van **24** tot **29%**. Gemiddeld meer dan één glas alcohol per dag vermindert het risico voor deze vorm van kanker niet noemenswaardig, maar heeft ook geen schadelijk effect voor niercelkanker, aldus deze onderzoekers.

Meer informatie over de samenhang tussen de consumptie van alcohol en het risico voor niercelkanker vinden we in een mega-onderzoek van twintig studies⁰³⁴. Hierin is een risicoverlaging van alcohol voor niercelkanker gevonden met een sterkte van **10%** bij een lichte consumptie van gemiddeld **.01 tot 12.49 gram per dag**. Een risicovermindering van **21%** is te verwachten bij matig alcoholgebruik van gemiddeld **12.5 tot 49.9 gram per dag**. Geen risicovermindering voor niercelkanker is, blijkens dit mega-onderzoek, te verwachten bij zwaar alcoholgebruik van gemiddeld meer dan **50 gram per dag**.

Ieder jaar gebruik van “de pil” levert vrouwen een risicoafname voor niercelkanker van steeds **2%** op. Iets meer dan zesenvieertighonderd vrouwen met deze vorm van kanker zijn, verdeeld over 12 studies, hiertoe vergeleken met ruim zeshonderd duizend vrouwen zonder niercelkanker^{269a}. Er zijn voorts aanwijzingen dat het beschermend effect van deze pil toeneemt met langduriger gebruik. Bij een gebruik van de **anticonceptiepil** gedurende een periode van 25 jaar zou dat uitkomen op een risicoverlaging van om en nabij de 50 tot 70%.

Net zoals voor maag- darm- long (voor vrouwen), borst- en blaaskanker is een hoge, in vergelijking met een lage, consumptie van **kruisbloemige groenten** preventief voor niercelkanker. Als onderdeel van een mega-onderzoek, waaraan respectievelijk een half en een kwart miljoen mannen en vrouwen--toegewezen aan 13 studies--deelgenomen hebben²⁴⁸, wordt aangetoond dat met iedere toename van de consumptie van gemiddeld **78 gram broccoli per dag**, de gebruiker een risicoverlaging voor niercelkanker ondervindt met een sterkte van steeds **40%**.

In een twaalfstal studies, waaraan in totaal 1.2 miljoen mensen deelgenomen hebben, van wie bijna zesduizend met niercelkanker, is gevonden is dat degenen die behoren tot de 20% met de hoogste, ten opzichte van hen die behoren tot de 20% met de laagste, consumptie

van kruisbloemige groenten een risicoverlaging voor niercelkanker genieten met een sterkte van **19%**⁴⁹². Wanneer men alleen met de studies die in Europa verricht zijn rekening houdt, is er geen verband tussen de consumptie van kruisbloemige groenten en het risico voor niercelkanker.

In een ander mega-onderzoek met negen studies²⁶⁸ vinden wetenschappers een risicoverlaging van een hoge consumptie van kruisbloemige groenten voor niercelkanker met een sterkte van **27%**. Dit betekent dat mensen die een hoog aandeel aan kruisbloemige groenten in hun voedingspatroon hebben, kunnen rekenen op een **20** en **30%** geringer risico voor niercelkanker.

Het is verheugend dat mega-onderzoek uitwijst dat een sterke mate van **lichamelijke inspanning** risicoverlagend is voor niercelkanker⁰³³. Negentien studies, waaraan niet minder dan bijna 2.4 miljoen mensen, inclusief meer dan tienduizend mensen met deze vorm van kanker, hun medewerking verleend hebben, zijn hiernaar uitgevoerd. Ze laten een gemeenschappelijke risicoverlaging voor niercelkanker zien van meer dan **20%** bij mensen die veel, ten opzichte van hen die weinig of geen, lichamelijke inspanning verrichten. Lichamelijke inspanning vermindert overgewicht, bloeddruk en insuline weerstand: mogelijk zijn dit ingrediënten voor de preventie van niercelkanker.

Vitamine E, ook bekend als α -tocoferol, is niet alleen een risicoverlager voor alvleesklierkanker en prostaatkanker, maar ook voor niercelkanker. Een groep onderzoekers heeft bijna zesduizend mensen met niercelkanker getraceerd³⁵⁸ en vergeleken met bijna vijftienduizend mensen zonder niercelkanker. Wat betreft hun inname van vitamine E via de voeding blijken degenen met de hoogste, ten opzichte van degenen met de laagste, inname een risicoverlaging voor niercelkanker te genieten met een sterkte van **25%**.

6.3.2 Risicoverhogers

Overgewicht draagt bij aan het ontstaan van vele vormen van kanker. Dit is ook voor niercelkanker het geval. Uit mega-onderzoek met 22 studies⁰³⁹ blijkt dat iedere toename van **3 kg lichaamsgewicht** risico verhogend is voor niercelkanker met steeds **7%**. Deze risicoverhoging treft zowel vrouwen als mannen. De wereldwijde toename van niercelkanker bij mannen gedurende de laatste decennia wordt gedeeltelijk toegeschreven aan de toename van het lichaamsgewicht.

In een ander mega-onderzoek²⁰¹ is een toename van het risico voor niercelkanker van steeds **4** tot **6%** voor iedere toenemende BMI-eenheid gevonden. Zevenentwintig studies, verschenen tussen 1992 en 2008, hebben de gegevens voor deze vaststelling verstrekt. Deze studies vertonen grote onderlinge overeenstemming in sterkte en richting van het verband tussen overmatig lichaamsgewicht en niercelkanker. Met slechts drie onderzoeken vindt weer een andere onderzoeksgroep voor vrouwen een risicoverhoging van obesitas (BMI hoger dan 30) voor niercelkanker met een sterkte van **72%**¹¹⁹. Dit is iets meer dan het risico van obesitas voor niercelkanker voor mannen, voor wie dat een risicoverhoger is met een sterkte van **57%**.

Eenentwintig studies, waarin ruim vijftienduizend patiënten met niercelkanker vergeleken zijn met meer dan 9 miljoen deelnemers zonder deze vorm van kanker, tonen in een mega-onderzoek aan dat obesitas risico verhogend samenhangt met niercelkanker⁴²⁹. Ten opzichte van mensen met een normaal gewicht ondervinden mensen met obesitas een **77%** hoger risico niercelkanker te ontwikkelen. De toename van het risico **per BMI-eenheid** komt overeen met wat in eerder onderzoek is gevonden, namelijk **4%**.

In het grootste onderzoek op dit gebied—5.24 miljoen deelnemers, van wie er bijna honderdzeventig duizend met kanker—is de samenhang tussen BMI en dertien vormen van kanker onderzocht⁰⁴⁰. Met een risicoverhoging van steeds **25%** voor iedere

toeneming van **5 eenheden BMI** is overgewicht een heuse bedreiging voor de ontwikkeling van niercelkanker.

Paracetamol, ibuprofen en naproxen zijn zonder recept verkrijgbare pijnstillers en ontstekingsremmers. Hoewel er een beschermend effect uitgaat van ibuprofen en naproxen naar maag-darm- long- en blaaskanker, leert onderzoek ons terughoudend te zijn in het gebruik van deze middelen in verband met niercelkanker. Uit mega-onderzoek met ruim achtduizend patiënten met niercelkanker, toegewezen aan twintig studies⁰⁸⁹, blijkt een risicoverhoging van enig gebruik van paracetamol en NSAID's, ten opzichte van het afzien van deze middelen, voor niercelkanker met sterkten van respectievelijk **28** en **25%**. Voor beide middelen neemt het risico toe met veelvuldig gebruik. Voor aspirine is in dit onderzoek geen verhoogd of verlaagd risico voor niercelkanker gevonden. Ander mega-onderzoek⁰⁴⁷ bevestigt het ontbreken van een samenhang tussen aspirine met niercelkanker.

Roken blijkt ook voor niercelkanker een uitgesproken boosdoener. Vierentwintig studies, die het verband tussen roken en niercelkanker onderzocht hebben, zijn in een mega-onderzoek ondergebracht¹⁹⁵. Met bijna tienduizend deelnemende patiënten met en bijna anderhalf miljoen mensen zonder niercelkanker werpt deze studie licht op dit verband. Het blijkt dat ooit-roken, ten opzichte van nooit-roken, risico verhogend samenhangt met niercelkanker voor mannen met een sterkte van **54%** en voor vrouwen met **22%**. Voorts blijkt er voor zowel mannen als vrouwen een risicoverhoging voor deze vorm van kanker met het aantal sigaretten dat men rookt. Als je als man ooit langere tijd van **één tot negen**, van **tien tot twintig** en **eenentwintig of meer** sigaretten **per dag** gerookt hebt, neemt het risico voor niercelkanker toe met respectievelijk **60, 83%** en met een **verdubbeling**, in vergelijking met mannen die nooit gerookt hebben. Voor vrouwen laat alleen zwaar roken of ooit zwaar gerookt hebben -- gemiddeld

meer dan twintig sigaretten per dag -- een risicoverhoging voor niercelkanker zien en wel met een sterkte van **58%**.

In een ander mega-onderzoek vinden wetenschappers¹⁴⁹ voor huidige rokers, ten opzichte van degenen die afzien van roken, een risicoverhoging voor niercelkanker met een sterkte van **52%**. Ooit-rokers blijven, met een risicoverhoging voor niercelkanker met een sterkte van **25%**, helaas niet verschoond van een risicoverhoging ten opzichte van nooit-rokers. Dertien studies verschaffen de gegevens voor deze vaststelling.

Van een beroepsmatige blootstelling aan **trichloorethyleen** (TCE) vermoedt men dat het de ontwikkeling van niercelkanker bevordert. Onderzoekers²²¹ hebben een overzicht gemaakt van 23 onderzoeken en vinden voor deze blootstelling een risicoverhoging met een sterkte van **24%** voor niercelkanker, ten opzichte van mensen die beroepsmatig nooit in contact komen met TCE.

In een ander mega-onderzoek dat 15 studies omvat, is eveneens een lichte risicoverhoging gevonden van beroepsmatig contact met TCE voor niercelkanker³⁵³. Werkers met TCE lopen gemiddeld **27%** meer risico deze vorm van kanker te krijgen dan degenen die beroepsmatig nooit daaraan worden en zijn blootgesteld. Het verband is overtuigend, gegeven de bevinding dat de hoogste beroepsmatige blootstelling gepaard gaat met een risicoverhoging van bijna **60%**.

Bevestiging van het gevaar van TCE voor het ontwikkelen van niercelkanker leert ons nog een ander mega-onderzoek²²⁰, waarin voor alle typen van onderzoek naar het effect van deze stof een risicoverhoging variërend van **26** tot **35%** voor niercelkanker wordt aangetroffen. Deze sterkten zijn vergelijkbaar met wat in eerder onderzoek gevonden is.

Verder onderzoek naar de risicoverhoging van beroepsmatige blootstelling aan trichloorethyleen voor niercelkanker lijkt overbodig. Aandacht voor het naleven

van risico verlagende maatregelen is geboden, in het bijzonder in zich ontwikkelende landen.

Het eten van veel **vlees** is ook verantwoordelijk voor een verhoogd risico voor niercelkanker. Onderzoekers¹³³ vinden dat het eten van veel, ten opzichte van geen of weinig, **kippenvlees**, **vleeswaren** en **rood vlees**, risico verhogend is voor niercelkanker met sterkten van respectievelijk **20**, **22** en **30%**. Opmerkelijk is dat Uruguayaanse consumenten van veel rood vlees, ten opzichte van degenen met een laag gebruik of die zich in dat land de consumptie van rood vlees ontfagen, een risicoverhoging voor niercelkanker ondervinden met een sterkte van **factor 3.5**.

Mogelijk is de wereldwijde toeneming van consumptie van vlees mede verantwoordelijk voor de explosieve groei van niercelkanker gedurende de laatste decennia, vooral bij mannen.

In Fig. 6.3.a zijn de risicoverlagers en risicoverhogers van niercelkanker afgebeeld.

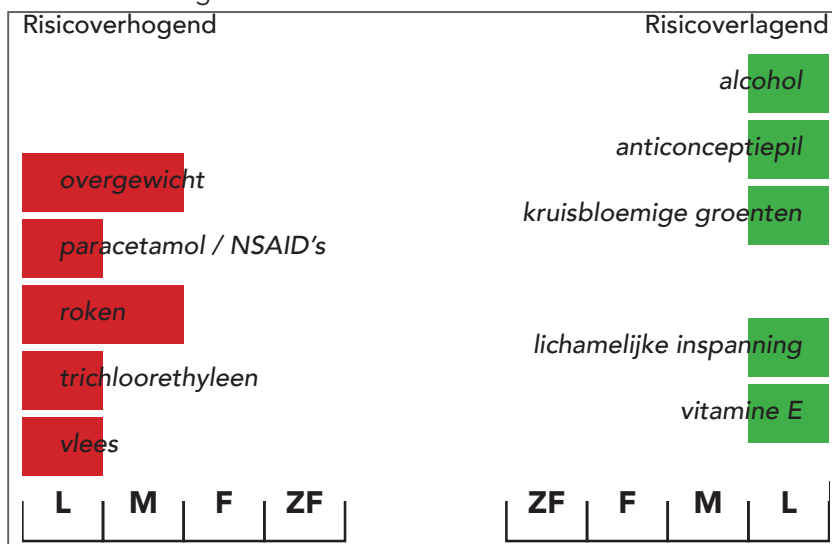


Fig. 6.3.a De risicoverlagers (groen) en risicoverhogers (rood) voor niercelkanker. L = licht; M = matig; F = fors; ZF = zeer fors

6.3.3 Onvermijdbare risico's

Zoals voor veel andere vormen van kanker is ook voor niercelkanker **diabetes type 2** een risicoverhoger. In een mega-onderzoek van negen studies uit de periode 1966 tot 2010 wordt geconstateerd²⁴⁵ dat vrouwen met diabetes een **70%** hoger risico voor niercelkanker ondervinden. Mannen ondervinden met **26%** een geringer verhoogd risico dan vrouwen. Deze getallen zijn gevonden door deze vrouwen en mannen te vergelijken met vergelijkbare vrouwen en mannen zonder diabetes. Verhoogd lichaamsgewicht en roken versterken het effect van diabetes type 2 als risicoverhoger voor niercelkanker.

Andere onderzoekers vinden bij patiënten met deze aandoening, ten opzichte van mensen zonder diabetes, een verhoogd risico voor niercelkanker met een sterkte van **40%**³⁸¹. Het meest recente mega-onderzoek op dit gebied⁰²⁷ toont, naast een bevestiging van het bovenstaande, eveneens aan dat vrouwen met diabetes type 2 meer risico ondervinden voor niercelkanker dan mannen met dezelfde aandoening, met risico sterkten van respectievelijk **47** en **28%**. Opvallend is dat in dit mega-onderzoek voor de *sterfte* aan niercelkanker geen samenhang met diabetes gevonden is.

Voor darm- long- en prostaatkanker, melanoom en non-Hodgkin lymfoom kan de **familie** waartoe je behoort een risicoverhoger zijn. Dit lijkt ook voor niercelkanker het geval te zijn. Een familielid met niercelkanker geeft een iets meer dan **verdubbeld** risico voor niercelkanker bij een ander familielid. Dit is het resultaat van een mega-onderzoek met acht studies⁰⁹². Een herhaling van niercelkanker binnen families hoeft niet te wijzen op een erfelijke invloed: zoals ook opgemerkt voor andere vormen van kanker kan het samenhangen met een gemeenschappelijk voedingspatroon en leefstijl.

Een geschiedenis van **galstenen** lijkt een risico voor het ontstaan van prostaatkanker en voor niercelkanker. Een groep Italiaanse

wetenschappers heeft het verband tussen de diagnose galstenen en verschillende vormen van kanker in Italië en Zwitserland in de jaren 1982 tot 2009 geanalyseerd³⁹⁵. Meer dan duizend patiënten met en meer dan eenentwintig duizend mensen zonder niercelkanker hebben de gegevens verstrekt voor dit mega-onderzoek. De bevinding is een risico verhoging van de diagnose galstenen voor niercelkanker met een sterkte van **57%**. Deze samenhang is overigens pas aan de orde **tien jaar** of langer na de diagnose van galstenen.

Hoge bloeddruk en het gebruik van **diuretica**, een categorie bloeddrukverlagende medicijnen, hangen beide risico verhogend samen met niercelkanker. Achttien studies, verricht in periode van 1966 tot 2006, leveren de gegevens die deze bevinding onderbouwt¹⁰³. Verhoogde, ten opzichte van normale, bloeddruk is een risicoverhoger voor niercelkanker met een sterkte van **62%**. Het gebruik van diuretica geeft voor vrouwen, niet voor mannen, een bijna **verdubbeling** van het risico voor niercelkanker.

Lichaamslengte is voor vrouwen een risicoverhoger voor een aantal vormen van kanker, zo ook voor niercelkanker. Dit wordt bij ongeveer 1.3 miljoen vrouwen van middelbare leeftijd gevonden¹⁶⁸ die niet eerder kanker hebben gehad en die van 1996 tot 2001 gevolgd konden worden. Bij een vergelijking van vrouwen groter dan 174 cm met vrouwen kleiner dan 155 cm blijkt dat voor **iedere** toename van lichaamslengte met **10 cm** het risico voor niercelkanker met steeds bijna **30%** toeneemt. Met bijna negentienduizend mensen met niercelkanker, deelnemers aan 14 studies²⁶⁰, wordt deze samenhang ook voor mannen bevestigd: per **10 cm** toename van lichaamslengte neemt het risico voor hen voor niercelkanker met steeds **23%** toe.

Vrouwen die een **verwijdering van de baarmoeder**, hysterectomie, hebben moeten ondergaan, ondervinden, ten opzichte van vrouwen die dit bespaard gebleven zijn, een verhoogd risico voor het krijgen

van niercelkanker met een sterkte van **29%**, ongeacht de leeftijd waarop deze ingreep uitgevoerd is. Alle 13 studies van 1950 tot 2012 die op dit gebied verricht zijn, zijn daartoe aan een mega-onderzoek onderworpen²¹⁹.

Hoewel deze en andere risicopercentsages in dit hoofdstuk op het eerste oog angstaanjagend lijken, is de toeneming in absolute zin uiterst gering, gegeven het lage voorkomen van niercelkanker.

Nabeschouwing

Dat de lezer de nabeschouwing van dit boek bereikt, is een compliment waard. Het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied is uiterst eentonig, maar voor de schrijver een uitdaging dit op een aangename manier te verwoorden. De bevindingen van deze onderzoeken zijn vaak adembenemend en verbijsterend. Echter, veel risico's zijn gelukkig licht en matig. Dit betekent dat ziek worden of gezond blijven het resultaat is van een combinatie van risico's. De lichte risico's blijven voor bijna iedereen als het ware onzichtbaar.

Ben ik soms hier en daar in de verleiding geweest een gevonden samenhang tot oorzakelijk verband te verheffen, ik meen er in geslaagd te zijn dit te hebben kunnen onderdrukken. Evenmin heb ik me, denk ik, laten verleiden tot aanbevelingen voor verandering van voedingspatroon en of van leefstijl. Menig lezer zal namelijk constateren dat haar of zijn voedingspatroon en leefstijl al aardig in de buurt komt van wat preventief is voor kanker, maar er misschien een schepje bij moet doen. Tegelijkertijd zal men beseffen dat ondanks het strikt naleven van deze kennis, de kans getroffen te worden door kanker voor niemand tot nul terug te brengen is. Botte pech kan ook je lot zijn!

Kanker is een veelkoppig monster. Dit is een gepaste beeldspraak voor een ziekte die deskundigen multifactorieel noemen. Er zijn enorm veel factoren, met vaak heel verschillende sterkten, die het risico voor optreden en wegblijven van de kanker bepalen. Voor sommige vormen van kanker is het aandeel van onbekende factoren vele malen groter dan bekende factoren. De risicoverhogers zijn de vele koppen van het monster en de risicoverlagers de wapens die ingezet kunnen worden.

Dus bijna niemand blijft gevrijwaard op enig moment een of meerdere vormen van kanker te krijgen. Naarmate men ouder wordt,

neemt deze kans steeds verder toe, waardoor sommige deskundigen kanker een ouderdomsziekte noemen. Dat dit maar ten dele waar is, zal de lezer kunnen onderschrijven.

Preventie, de kern van dit boek, heeft iets tegenstrijdigs: je moet iets achterwege laten wat veelal aangenaam is of iets doen wat veelal onaangenaam is om iets te voorkómen dat je misschien nooit zal overkomen.

Dankzij de inspanning van honderden, zo niet duizenden, toegewijde wetenschappers zijn een groot aantal risicoverhogers en risicoverlagers voor kanker aan het licht gekomen.

De risicocijfers in dit boek kunnen voor menig lezer angstaanjagend, maar voor anderen juist geruststellend zijn. Laat mij pogen de angst weg te nemen, zoals ik dat ook al getracht heb te doen in de verschillende hoofdstukken. De sterken van de risico's die door percentages uitgedrukt worden, hebben een andere betekenis dan de percentages die van toepassing zijn op bijvoorbeeld de prijs van een product: een korting van 50% op een artikel is anders en substantiëler dan een risicoverlaging van 50%.

Vaak zijn de aangetroffen risico's gebaseerd op het vergelijken van extremen: de hoogste ten opzichte van de laagste. Aangezien de meeste mensen wat levensstijl of voedingspatroon betreft niet tot die extremen behoren, zijn de risicocijfers daar dan ook mee in overeenstemming en dus bijna altijd geringer dan vermeld. Voorts staan tegenover de risicoverhogers veelal een groot aantal risicoverlagers.

Alle beschikbare informatie overziend vallen er een aantal zaken op. De sterkten van de onvermijdbare risico's zijn helaas dikwijls groter dan de sterkten van de vermijdbare risico's. Verder hebben dezelfde risico's vaak betrekking op bijna alle 15 besproken vormen van kanker, hetgeen de invloed van een aantal gemeenschappelijke oorzaken van kanker verraadt. Zo is bijvoorbeeld roken voor bijna alle vormen van kanker een risicoverhoger, terwijl het vaak eten van kruisbloemige groenten voor bijna alle vormen van deze ziekte een risicoverlager is.

Alcohol en, in mindere mate koffie, oefenen, weliswaar dikwijls in verschillende richtingen, invloed uit op de ontwikkeling van een behoorlijk aantal vormen van kanker. Diabetes type 2 is een risicoverhoger voor veel verschillende vormen van kanker, net zoals obesitas.

Er zijn vaak grote verschillen tussen mensen in de mate waarop risico's invloed op hen uitoefenen. Zo verschillen de risico's vaak aanzienlijk voor mannen en vrouwen, voor westerse en niet-westerse mensen, voor oude mensen en jonge mensen, voor mensen mét en mensen zónder diabetes, voor mensen mét en mensen zónder overgewicht of obesitas en voor rokers, ooit-rokers en nooit-rokers. Zo verschillen risico's ook of een stof via de voeding of via voedings-supplementen in het lichaam komt, of een vrouw zich in haar premenopauzale-, dan wel in haar postmenopauzale levensfase bevindt, of het de inname van een stof, dan wel de concentratie van die stof in het bloed betreft en of het de diagnose van een vorm van kanker betreft of de sterfte aan die kanker.

Helemaal ingewikkeld wordt het als én een te weinig én een teveel van een bepaald kenmerk, stof of blootstelling een risicoverhoger of -verlager is. Dit zien we bijvoorbeeld bij de samenhang tussen lichaamsgewicht en slokdarmkanker en tussen de consumptie van alcohol en maag- en alvleesklierkanker.

Zonder te suggereren dat gezondheid bestaat bij gratie van het succesvol laveren tussen risicoverhogers en risicoverlagers, wil ik de boodschap van dit boek niet afzwakken dat het naleven van risicoverlagers en het uit de weg gaan van risicoverhogers de enige, maar wél wetenschappelijke onderbouwde, mogelijkheid is voor de preventie van kanker.

Met dit boek is het keren van je kansen op kanker werkelijkheid geworden.

Register

A

alcohol 28, 37, 41, 44, 46,
51, 54, 55, 61, 64, 81 e.v.,
86, 90, 96, 100, 105, 115,
118,
122, 125, 130, 134, 139,
145,
147, 153, 155 e.v., 163, 173,
187, 188, 190, 193, 249,
264
e.v., 272, 277.
 α -caroteen 31, 177, 178.
 α -linoleenzuur 183, 234.
anticonceptiepil 28, 29, 64,
65, 90, 158, 163, 188, 189,
196, 200, 199, 208 e.v. 266,
272.
anticholinergica 28, 38, 44.
anti-oxidant 31, 54, 97.
aspirine 28 e.v., 44, 46 e.v.,
57, 61, 64 e.v., 76, 90, 95
e.v., 101, 115, 129, 130, 173
e.v., 196, 199, 200, 206,
208, 210, 211, 219, 223 e.v.,
232, 244.

B

benzeen 156, 158, 159, 163,
166 e.v., 171.
beroepschauffeurs 96, 105,
115, 252, 261.

β -caroteen 31, 46, 56,
96, 106, 115, 177, 178, 208,
211, 219, 248, 261.

β -cryptoxantine 31, 177,
178.

bier 82, 96, 105, 249, 265.

bisfosfonaten 64, 67, 68,
175.

BMI 39, 84, 85, 99, 103,
123,

135, 136, 148, 154, 160,
169, 170, 181, 189, 191,
192, 200, 204, 205, 207,
208, 217, 240, 268.

borstvoeding 173, 176, 196,
208, 212, 219.

broccoli 31, 49, 72, 73, 100,
249, 264, 266.

C

cabinepersoneel 145, 149,
240, 241.

calcium 64, 69, 74, 90,
182, 186, 196, 235, 236,
238.

carotenoïden 28, 31, 44, 97,
98, 173, 176 e.v., 196.

champignons 173, 178, 179,
196.

chroom VI 46, 56, 61.

D

dameskapsters/kappers 106,
115, 130, 134, 139, 248,
253, 254, 261.

darmpoliepen 66, 76, 79, 83,
85, 86, 88.

diabetes 44, 62, 63, 89, 91,
92, 116, 125 e.v., 140, 143,
162, 163, 197, 198, 203, 206,
207, 220, 221, 244, 246, 260
e.v., 271, 272, 277.

dierlijk vet 189, 196, 209,
214, 219.

dieseluitstoot 95, 105, 252,
253.

docosahexaenoïdezuur (DHA)
228, 239.

docosapentaenoïdezuur
(DPA) 228, 239.

E

eieren 83, 84, 90, 209, 215,
219, 248, 254, 255, 261.

estrogeen 28, 34, 183, 190,
215.

etniciteit 41, 53, 192.

F

familie(geschiedenis) 86, 89,
116, 126, 153, 164, 209, 242,
245, 272, 273.

fijnstof 95, 96, 107, 108, 115.

flavonoïden 95, 98, 115.

folaat 64, 70, 90, 130 e.v.

foliumzuur 28, 31, 32, 44, 70,

129 e.v., 139, 145, 223, 236,
237, 244.

formaldehyde 166, 168, 169.

fruit 31, 33, 44, 48, 51, 54,
61, 79, 129, 132, 139, 157,
176, 248, 249, 261.

fyto-estrogenen 173, 179,
180, 183, 196, 213.

G

galstenen 245, 246, 273.

gechlorineerd drinkwater
248, 256, 261.

glycemische lading 64, 84,
90, 199, 203, 204, 206.

groene thee 28, 32, 33, 44,
95, 98, 115, 199, 200, 208,
212, 213, 219, 251.

groenten 28, 31 e.v., 44, 46,
48 e.v., 61, 64, 70, 72, 73, 79,
95, 99, 100, 118, 125, 129,
130, 132, 139, 155, 157, 163,
173, 176, 178, 180, 196, 226,
248, 249, 261.

H

heemijzer 64, 84, 85, 90.

hepatitis 123, 126, 141, 164,
165.

helicobacter pylori bacterie
45, 63, 141.

hormoontherapie 28, 34, 44,
64, 70, 90, 96, 99, 115, 174,
189, 190, 196, 202, 204, 209,
215, 217, 219.

I

ibuprofen (zie NSAID's)
IGF-1 factor 238, 247.
in vitro fertilisatie (IVF) 200,
204, 206, 209, 216, 219.
insuline(therapie) 91, 127,
129, 141, 143, 246, 267.

K

knoflook 46, 48, 51, 61, 64,
70, 71, 223, 226, 244.
koffie 28, 34, 44, 45, 56, 57,
61, 64, 71, 72, 90, 96, 109,
115, 118 e.v., 125, 129, 132,
133, 139, 166, 172, 179,
199, 200 e.v., 206, 223, 226,
227, 244, 248, 256, 257,
277.
kruisbloemige groenten 46,
49, 61, 64, 72, 73, 90, 95,
99, 100, 115, 130, 157, 173,
180, 196, 248, 249, 261,
264, 266, 272, 276.
kunstlicht, 's nachts 174,
190, 191, 196.

L

lassers 96, 109.
lichaamsgewicht 28, 115,
162, 191, 192, 227, 232, 240,
267, 268, 271.
lichaamslengte 91, 92, 110,
142, 154, 165, 172, 197,
207, 220, 246, 273, 274.
lichamelijke inspanning 28,

34, 35, 39, 44, 46, 50, 61,
64, 73, 90, 95, 100, 101,
115, 120, 164, 173, 181,
196, 264, 267, 272.
lignans 179, 180
longziekten 116, 117
luteïne 31, 177, 178.
lycopeen 31, 54, 177, 178,
233.

M

maagzuurremmers 28, 38,
39, 44, 46, 57, 61.
mediterraan
voedingspatroon 46, 51, 64,
74.
meeroken 112, 194, 195.
melk 74, 75, 90, 182, 196,
223, 236 e.v., 244, 247.
metabool syndroom 92,
127, 142, 198, 207, 262.
metformin 63, 91 e.v., 127,
128, 142, 143, 198, 199,
220, 221.
methyleenchloride 156, 159,
162.

N

nachtdiensten
naproxen (zie NSAID's)
NSAID's 46, 51, 52, 60, 64,
75, 90, 96, 101, 102, 114,
115, 210, 211, 248 e.v., 261,
269, 272.

O

obesitas 39, 85, 123, 136, 148, 163, 169, 170, 192, 200, 205, 217, 268, 277.
olijfolie 51, 64, 76, 90, 173, 182, 183, 196.
omega-3 vetzuren 64, 76 e.v., 145, 146, 153, 173, 183, 196, 223, 228, 234, 239, 240, 244.
overgewicht 39, 44, 64, 85, 90, 96, 102, 103, 115, 118, 123, 125, 130, 135, 136, 139, 145, 148, 153, 156, 160, 163, 166, 169, 170, 174, 191, 196, 199, 204 e.v., 209, 217, 219, 223, 240, 244

P

pentachlorophenol (PCP) 156, 160, 163.
pesticiden 156, 160 e.v., 170, 171.
piloten 145, 149, 150, 153, 240, 241.
polycyclische aromatische koolstofverbindingen 111, 249, 257.
psychologische stress 174, 192, 193, 196.

R

roken 28, 39, 40, 41, 44, 46, 57 e.v., 61, 64, 86, 90, 146,

147, 156, 161, 163, 166, 171, 174, 190, 193, 194, 196, 202, 206, 209, 211, 217 e.v., 223, 227, 228, 241, 244, 248, 253, 258, 261, 264, 269 e.v.

S

schilder 96, 113, 115, 159, 248, 259, 261.
selenium 223, 228 e.v., 244, 248, 250, 261.
soja-isoflavonen 103, 104, 184, 230.
sojavoeding 46, 52, 59, 61, 64, 78, 90, 95, 103, 115, 223, 230, 244.
statines 28, 35, 36, 44, 46, 52, 53, 61, 64, 78, 90, 118, 120 e.v., 125, 155, 158, 163, 166, 167, 172, 208, 213, 214, 219, 223, 231, 232, 244.
stewardessen 149, 150, 166, 171, 172, 190, 191.
synergetisch effect 41, 89, 232.

T

tetrachloorethyleen 248, 259, 261.
thee 166, 167, 172, 248, 251.
thiazolidinediones (TZD) 143, 261.

trichloorethyleen (TCE) 118,
124, 125, 156, 161, 163,
264, 270 e.v.

tofoe 52, 103, 183, 184,
230, 231.

tomaten 31, 46, 53, 54, 61,
130, 178, 223, 233, 244.

V

vezelrijke voeding 28, 36,
44, 64, 79, 80, 90.

vis 28, 37, 43, 44, 51, 54,
76, 77, 88, 113, 118, 122,
125, 146, 228, 234.

vitamine A 46, 54, 61.

vitamine B11 70, 130.

vitamine B12 223, 242 e.v.

vitamine C 95, 104, 115.

vitamine D 64, 75, 80, 90,
130, 138, 139, 173, 182,
184 e.v., 196, 243, 248, 251,
261.

vitamine E 129, 133, 139,
224, 244, 264, 267, 272.

vlees 28, 37, 41 e.v., 46, 51,
54, 59 e.v., 64, 80, 84 e.v.,
90, 96, 113 e.v., 118, 146,
156, 162, 163, 174, 189,
195, 196, 200, 203, 205,
206, 218, 219, 228, 234,
264, 271.

vleeswaren 28, 42, 43, 46,
51, 59, 60, 64, 86 e.v., 96,
113, 114, 118, 130, 138,

139, 195, 209, 218, 219,
248, 260, 261, 271, 272.

voedingssupplementen 31,
46, 48, 54 e.v., 69, 70, 76,
103, 104, 106, 130, 131,
145, 146.

W

wijn 55, 96, 134, 249, 265.

Z

zeaxantine 31, 177, 178.

zink 64, 80, 90.

zonlicht 150, 153.

zonnebank 145, 151 e.v.

zout 46, 59 e.v.

zuivel(producten) 51, 54, 64,
69, 74, 75, 173, 182, 235,
237, 239.

zwangerschap 165, 194,
208.

zwarte thee 98, 213, 248,
251, 261.

Literatuur

- 001.Ahn, J.S., Eom, C.S., e.a. (2013). Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 2560-2568.
- 002.Alexander, D.D., Morimoto, L.M., e.a. (2010). A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutrition Research Reviews*, 23, 349-365.
- 003.Alexander, D.D., Weed, D.L., e.a. (2011). Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 20, 293-307.
- 004.Alexandre, L., Broughton, T., e.a. (2012). Meta-analysis: Risk of esophageal adenocarcinoma with medications which relax the lower esophageal sphincter. *Diseases of the Esophagus*, 25, 535-544.
- 005.Alexandre, L., Clark, A.B., e.a. (2012). Systematic review: Potential preventive effects of statins against oesophageal adenocarcinoma. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 36, 301-311.
- 006.Algra, A.M., Rothwell, P.M., e.a. (2012). Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: A systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *The Lancet Oncology*, 13, 518-527.
- 007.Amadou, A., Ferrari, P., e.a. (2013). Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Review*, 14, 665-678.
- 008.Amaral, A.F., Cantor, K.P., e.a. (2010). Selenium and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19, 2407-2415.
- 009.Ambrose, D., Wild, P., e.a. (2006). Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 32, 22-31.
- 010.Amoretti, A., Laydner, H., e.a. (2013). Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68, 937-943.
- 011.Anothaisintawee, T., Wiratkapun, C., e.a. (2013). Risks factors of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 25, 368-387.
- 012.Armstrong, B., Hutchinson, E., e.a. (2004). Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 112, 970-978.
- 013.Aune, D., Chan, D.S., e.a. (2011). Dietary fiber, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *British Medical Journal*. Doi:10-1136/bmj.d6617.
- 014.Aune, D., Chan, D.S., e.a. (2012). Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 356-373.
- 015.Aune, D., Chan, D.S., e.a. (2013). Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes & Control*, 24, 611-627.

- 016.Aune, D., Greenwood, D.C., e.a. (2012). Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: A systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, 23, 843-852.
- 017.Aune, D., Lau, R., e.a. (2012). Dairy products and colorectal cancer risk: A systematic review. *Annals of Oncology*, 23, 37-45.
- 017a.Aune, D., Navarro Rosenblatt, D.A. (2014). Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*. Doi: 10.3945/ajcn. 113.067157.
- 018.Aune, D., Vieira, A.R., e.a. (2012). Height and pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 23, 1213-1222.
- 019.Baandrup, L., Faber, M.T., e.a. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavica*, 92, 245-255.
- 020.Bachand, A.M., Mundt, K. A., e.a. (2010). Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Critical Review of Toxicology*, 40, 101-125.
- 021.Bachand, A.M., Mundt, K.A., e.a. (2010). Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008. *Critical Reviews in Toxicology*, 40, 85-100.
- 022.Bagnardi, V., Rota, M., e.a. (2013). Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*, 24, 301-308.
- 023.Bagnardi, V., Rota, M., e.a. (2014). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*. Doi: 10.1038/bjc.2014.579.
- 024.Ballard, T., Lagorio, S., e.a. (2000). Cancer incidence and mortality among flight personnell: A meta-analysis. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 71, 216-224.
- 025.Bandera, E.V., Kushi, L.H., e.a. (2007). Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 18, 967-988.
- 026.Bansal, D., Undela, K., e.a. (2012). Statin use and risk of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone. 0046691.
- 027.Bao, C., Yang, X., e.a. (2013). Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: A meta-analysis. *Journal of Diabetes Complications*, 27, 357-364.
- 028.Bao, Y., Michaud, D.S., e.a. (2011). Folate intake and risk of pancreatic cancer: Pooled analysis of prospective cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 103, 1840-1850.
- 029.Bastide, N.M., Pierre, F.H., e.a. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prevention Research*, 4, 177-184.
- 030.Bauer, S.R., Hankinson, S.E., e.a. (2013). Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: Dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine*, 92, 123-131.

031. Beales, I.L., Hensley, A., e.a. (2013). Reduced esophageal cancer incidence in statin users, particularly with cyclo-oxygenase inhibition. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 4, 69-79.
032. Behrens, G., Jochem, C., e.a. (2014). The association between physical activity and gastroesophageal cancer: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 29, 151-170.
033. Behrens, G., & Leitzmann, M.F. (2013). The association between physical activity and renal cancer: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 108, 798-811.
034. Bellocco, R., Pasquali, E., e.a. (2012). Alcohol drinking and the risk of renal cell carcinoma: Results of a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 23, 2235-2244.
035. Ben, Q., Sun, Y., e.a. (2013). Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 146, 689-699.
036. Beral, V., Doll, R., e.a. (2008). Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 371, 303-314.
037. Beral, V., Gaitskell, K., e.a. (2012). Ovarian cancer and smoking: Individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncology*, 13, 936-945.
038. Beral, V., Hermon, C., e.a. (2012). Ovarian cancer and body size: Individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Medicine*, 9. Doi: 10.1371/journal.pmed. 1001200.
039. Bergström, A., Hsieh, C.C., e.a. (2001). Obesity and renal cell cancer: A quantitative review. *British Journal of Cancer*, 85, 984-990.
040. Bhaskaran, K., Douglas, I., e.a. (2014). Body-mass index and risk of 22 specific cancers: A population-based cohort of 5.24 million U.K. adults. *Lancet Oncology*, 384, 755-765.
041. Bjelalovic, G., Nikolova, D., e.a. (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364, 1219-1228.
042. Boffetta, P., & Silverman, D.T. (2001). A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology*, 12, 125-130.
043. Boniol, M., Autier, P., e.a. (2012). Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: Systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. Doi: 10.1136/bmi.e4757.
044. Bosetti, C., Lucenteforte, E., e.a. (2012). Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology*, 23, 1880-1888.
045. Bosetti, C., Negri, E., e.a. (2002). Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *International Journal of Cancer*, 102, 262-265.
046. Bosetti, C., Pira, E., e.a. (2005). Bladder cancer risk in painters: A review of the epidemiological evidence, 1989-2004. *Cancer Causes & Control*, 16, 997-1008.
047. Bosetti, C., Rosato, V., e.a. (2012). Aspirin and cancer risk: A quantitative review to

2011. *Annals of Oncology*, 23, 1403-1415.
048. Bosetti, C., Rosato, V., e.a. (2013). Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: A meta-analysis. *Oncologist*, 18, 148-156.
049. Botteri, E., Iodice, S., e.a. (2008). Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 300, 2765-2778.
050. Botteri, E., Iodice, S., e.a. (2008). Cigarette smoking and adenomas polyps: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 134, 388-395.
051. Boudreau, D.M., Yu, D., e.a. (2008). Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes & Control*, 19, 767-774.
052. Brasky, T.M., Potter, J.D., e.a. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes & Control*, 23, 431-434.
053. Bravi, F., Bosetti, C., e.a. (2007). Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology*, 46, 430-435.
054. Bravi, F., Bosetti, C., e.a. (2013). Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11, 1413-1421.
055. Bravi, F., Scotti, L., e.a. (2009). Coffee drinking and endometrial cancer: A meta-analysis of observational studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200, 130-135.
056. Brenner, D.R., Boffetta, P., e.a. (2012). Previous lung diseases and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 176, 573-585.
057. Bristow, S.M., Bolland, M.J., e.a. (2013). Calcium supplements and cancer risk: A meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 110, 1384-1393.
058. Brouwer, I.A., Katan, M.B., e.a. (2004). Dietary α -linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: A meta-analysis. *Journal of Nutrition*, 134, 919-922.
059. Bruner, D.W., Moore, D., e.a. (2003). Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 107, 797-803.
060. Buck, K., Zaineddin, A.K., e.a. (2010). Meta-analysis of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 141-153.
061. Buckland, G., Agudo, A., e.a. (2010). Adherence to a mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 381-390.
062. Buffart, L. M., Singh, A.S., e.a. (2014). Physical activity and the risk of developing lung cancer among smokers: A meta-analysis. *Journal Science Medicine and Sport*, 17, 67-71.
063. Buja, A., Mastrangelo, G., e.a. (2006). Cancer incidence among female flight attendants: A meta-analysis of published data. *Journal of Women's Health*, 15, 98-215.
064. Butler, L.M., & Wu, A.H. (2011). Green and black tea in relation to gynecologic

- cancers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55, 931-940.
065. Butterworth, A.S., Higgins, J. e.a. (2006). Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 42, 216-227.
066. Caini, S., Gandini, S., e.a. (2014). Sexually transmitted infections and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 38, 329-338.
067. Cao, Y. & Ma, J. (2011). Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prevention Research*, 4, 486-501.
068. Carayol, M., Grosclaude, P., e.a. (2010). Prospective studies of dietary alpha-linolenic acid intake and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 2010, 21, 347-355.
069. Carleton, A.J., Sievenpiper, J.L., e.a. (2013). Case-control and prospective studies of dietary α -linolenic acid and prostate cancer risk: A meta-analysis. *BMJ Open*, 14. Doi: 10.1136/bmjopen-2012-002280.
070. Castillo, J.J., Mull, N., e.a. (2012). Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: A meta-analysis of observational studies. *Blood*, 119, 4845-4850.
071. Castillo, J.J., Reagan, J.L., e.a. (2012). Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Leukemia Research*, 36, 868-875.
072. Chan, D.S., Lau, R., e.a. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0020456.
073. Chang, C.C., Ho, C.S., e.a. (2011). Statins increase the risk of prostate cancer: A population-based case-control study. *The Prostate*, 7, 1818-1824.
074. Chao, C. (2007). Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16, 2436-2447.
075. Chao, C., & Page, J.H. (2008). Type 2 diabetes mellitus and risk of non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 168, 471-480.
076. Chen, C. C., Qin, L.Q., e.a. (2014). N-3 polyunsaturated fatty acids intake and risk of colorectal cancer: Meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes & Control*, 26, 133-141.
077. Chen, G.C., Lu, D.B., e.a. (2013). Fruits and vegetables consumption and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*, 133, 190-200.
- 077a. Chen, G.C., Pang, Z., e.a. (2012). Magnesium intake and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 1182-1186.
078. Chen, P., Hu, P., e.a. (2010). Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *British Journal of Cancer Research and Treatment*, 121, 469-477.

- 079.Chen, P., Li, M., e.a. (2013). Higher blood 25(OH) D level may reduce the breast cancer risk: Evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. *PLoS One*, 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0049312.
- 080.Chen, Y., Yu, C., e.a. (2014). Physical activity and risks of esophageal and gastric cancers: A meta-analysis. *PLoS One*, 9. Doi: 10.1371/journal.pone.0088082.
- 081.Cheng, G., & Xie, L. (2011). Alcohol intake and risk of renal cell carcinoma: A meta-analysis of published case-control studies. *Archives of Medical Science*, 7, 648-657.
- 082.Cheng, J., Chen, Y., e.a. (2014). Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *European Journal of Cancer Prevention*. Doi: 10.1097/CEJ.
- 083.Cheraghi, Z., Poorolajal, L., e.a. (2012). Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: A meta-analysis. *PLoS One*, 7, e51446. Doi: 10.1371/journal.pone.0051446.
- 084.Chlebowski, R. T., McTiernan, A. e.a. (2012). Diabetes, metformin and breast cancer in postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 30. Doi: 10.2007/JCO.2011.39.7505.
- 085.Cho, E., Smith-Warner, S.A., e.a. (2004). Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: A pooled analysis of 10 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 96, 1015-1022.
- 086.Cho, E., Spiegelman, D., e.a. (2003). Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *Journal of the National Institute of Cancer*, 95, 1079-1085.
- 087.Choi, Y., Giovannucci, E., e.a. (2012). Glycemic index and glycemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: A meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 108, 1934-1947.
- 088.Choi, Y., Song, S., e.a. (2013). Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 1020-1029.
- 089.Choueiri, T.K., Je, Y., e.a. (2014). Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Cancer*, 134, 384-396.
- 090.Chua, M.E., Sio, M.C., e.a. (2012). Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids with risk of prostate cancer development: A meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer*. Doi; 10.1155/2012/826254.
- 091.Chua, M.E., Sio, M.C., e.a. (2013). The relevance of serum levels of longchain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Canadian Urological Association Journal*, 7, 333-343.
- 092.Clague, J., Lin, J., e.a. (2009). Family history and risk of renal cell carcinoma: Results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers, & Prevention*, 18, 801-807.
- 093.Col, N.F., Ochs, L., e.a. (2012). Metformin and breast cancer: A meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135, 639-646.
- 094.Colantonio, S., Bracken, M.B., e.a. (2014). The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 847-857.

- 095.Coleman, H.G., Murray, L.J., e.a. (2013). Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71, 474-482.
- 096.Collin, S.M. (2013). Folate and B12 in prostate cancer. *Advanced Clinical Chemistry*, 60, 1-63.
- 097.Collin, S.M., Metcalfe, C., e.a. (2010). Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and the risk of prostate cancer: A case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19, 1632-1642.
- 098.Colmers, I.N., Bowker, S.L., e.a. (2012). Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes & Metabolism*, 38, 485-506.
- 099.Colmers, I.N., Bowker, S.L., e.a. (2012). Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 184, 675-683.
- 100.Consonni, D., De Matties, S., e.a. (2012). Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *International Journal of Cancer*, 136, 360-371.
- 101.Cook, M.B., Corley, D.A., e.a. (2014). Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone. 0103508.
- 102.Cook, M.B., Kamangar, F., e.a. (2010). Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Journal of The National Cancer Institute*, 102, 1344-1353.
- 103.Corrao, G., Scotti, L., e.a. (2007). Hypertension, antihypertensive therapy, and renal-cell cancer: A meta-analysis. *Current Drug Safety*, 2, 125-133.
- 104.Crosbie, E.J., Zwahlen, M., e.a. (2010). Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19, 3119-3130.
- 105.Cui, P., Huang, Y., e.a. (2014). Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Public Health*. Doi: 10.1093/eurpub/cku145.
- 106.Cui, R., Liu, Z-Q., e.a. (2014). Blood α -tocopherol, γ -tocopherol levels and the risk of prostate cancer: A meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 9. Doi: 10.1371/journal.pone.0093044.
- 107.Cui, X.J., He, Q., e.a. (2014). High-dose aspirin consumption contributes to decreased risk for pancreatic cancer in a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*, 43, 135-140.
- 108.Dalia, S., Chavez, J., e.a. (2013). Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *Leukemia Research*, 37, 1107-1115.
- 109.Daniels, R.D., & Schubauer-Berigan, M.K. (2011). A meta-analysis of leukaemia risk

from protracted exposure to low-dose gamma radiation. *Occupational & Environmental Medicine*, 68, 457-464.

110.Daugherty, S.E., Pfeiffer, R.M., e.a. (2011). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer: A pooled analysis. *American Journal of Epidemiology*, 173, 721-730.

111.Decensi, A., Puntoni, M., e.a. (2010). Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prevention Research*, 3, 1451-1461.

112.D'Elia, L., Rossi, G., e.a. (2012). Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clinical Nutrition*, 31, 489-498.

113.Dennert, G., Zwahlen, M., e.a. (2011). Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Systematic Review*, 11, 5, CD005195.

114.Dennis, L.K., Dawson, D.V., e.a. (2002). Vasectomy and the risk of prostate cancer: A meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 5, 193-203.

115.DeRoo, L.A., Cummings, P., e.a. (2011). Smoking before the first pregnancy and the risk of breast cancer: A meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 174, 390-402.

116.Die, M.D. van, Bone, K.M., e.a. (2013). Soy and soy isoflavones in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Urology International*, 113, 119-130.

117.Discacciati, A, Orsini, N., e.a. (2012). Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, 23, 1665-1671.

118.Discacciati, A., Orsini, N., e.a. (2013). Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer: A dose-reponse meta-analysis. *Annals of Oncology*, 24, 1-8.

119.Dobbins, M., Decorby, K., e.a. (2013). The association between obesity and cancer risk: A meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *Preventive Medicine*. Doi: org/10.5402/2013/680536.

120.Dong, J., Zou, J., e.a. (2011). Coffee drinking and pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *World Journal of Gastroenterology*, 17, 1204-1210.

121.Dong, J.Y., Qin, L.Q., e.a. (2011). Soy isoflavones consumption and the risk of breast cancer incidence or recurrence: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125, 315-323.

122.Doré, J.F., & Chignol, M.C. (2012). Tanning salons and skin cancer. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 11, 30-37.

123.Druesne-Pecollo, N., Latino-Martel, P., e.a. (2010). Beta-carotene supplementation and cancer risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 127, 172-184.

124.Eliassen, A.H., Hendrickson, S.J., e.a. (2012). Circulating carotenoids and risk of breast cancer: Pooled analysis of eight prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 1905-1916.

125.El-Serag, H.B., Hampel, H., e.a. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical*

Gastroenterology and Hepatology, 4, 369-380.

126.Esposito, K., Chiodini, P., e.a. (2012). Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 35, 2402-2411.

127.Esposito, K., Chiodini, P., e.a. (2014). Metabolic syndrome and endometrial cancer: A meta-analysis. *Endocrine*, 45, 28-36.

128.Etminan, M., FitzGerald, M. L., e.a. (2005). Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 16, 1125-1131.

129.Etminan, M., Takkouche, B., e.a. (2004). The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13, 340-345.

130.Faber, M.T., Kjær, S.K., e.a. (2013). Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: A pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes & Control*, 24, 989-1004.

130a.Fallahzadeh, H., Cheraghi, M., e.a. (2014). Red meat intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 10421-10425.

131.Fang, D., Tan, F., e.a. (2012). Egg intake and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 4, 906-912.

132.Fang, H., Yao, B., e.a. (2013). Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: An updated meta-analysis of observational studies. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 15, 914-922.

133.Faramawi, M.F., Johnson, E., e.a. (2007). Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: Meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control*, 18, 125-133.

134.Fedirko, V., Tramacere, I., e.a. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*, 22, 1958-1972.

135.Feng, L-P., Chen, H-L., e.a. (2014). Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: A meta-analysis. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 59, 428-437.

136.Fernandez, E., La Vecchia, C, e.a. (2001). Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 84, 722-727.

137.Ferwana, M., Firwana, B., e.a. (2013). Pioglitazone and risk of bladder cancer: A meta-analysis of controlled studies. *Diabetic Medicine*, 30, 1026-1032.

138.Feskanich, D., Bain, C., e.a. (2007). Aspirin and lung cancer in a cohort study of women: Dose, duration and latency. *British Journal of Cancer*, 97, 1295-1299.

139.Fiorino, S., Chili, E., e.a. (2013). Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 13, 147-160.

140.Fleischauer, A.T., Poole, C., e.a. (2000). Garlic consumption and cancer prevention: Meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 1047-1052.

- 141.Fircanis, S., Merriam, S., e.a. (2014). The relation between cigarette smoking and the risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal of Hematology*, 89, 125-132.
- 142.Fonseca-Nuñez, A., Jakszyn, P., e.a. (2013). Iron and cancer risk: A systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15. Doi: 10.1158/1055-9965.
- 143.Franciosi, M., Lucisano, G., e.a. (2013). Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: Systematic review. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0071583.
- 144.Friberg, E., Orsini, N., e.a. (2007). Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia*, 50, 1365-1374.
- 145.Galeone, C., Augustin, L.S., e.a. (2013). Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of endometrial cancer: A case-control study and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 22, 38-45.
- 146.Galeone, C., Turati, F., e.a. (2010). Coffee consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control*, 21, 1949-1959.
- 147.Gallagher, R.P., Spinelli, J.J., e.a. (2005). Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 562-566.
- 148.Gandini, S., Boniol, M., e.a. (2011). Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International Journal of Cancer*, 128, 1414-1424.
- 149.Gandini, S., Botteri, E., e.a. (2008). Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 122, 155-164.
- 150.Gandini, S., Lowenfels, A.B., e.a. (2005). Allergies and the risk of pancreatic cancer: A meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 1908-1916.
- 151.Gandini, S., Sera, F., e.a. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer*, 41, 28-44.
- 152.Gandini, S., Sera, F., e.a. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer*, 41, 45-60.
- 153.Gandini, S., Sera, F., e.a. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer*, 41, 2040-2059.
- 154.Gang, P. J., Mo, L., e.a. (2014). Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: An update and cumulative meta-analysis. *Endocrine Research*. Doi: 10.3109/07435800.2014.934961.
- 155.Gao, M., Ma, W., e.a. (2013). Meta-analysis of green tea drinking and the prevalence of gynecological tumors in women. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 25, 43-48.
- 155a.Gao, M., Sun, K., e.a. (2015). Fish consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids, and the risk of hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 26, 367-376.

156. Gao, X., LaValley, M.P., e.a. (2005). Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 1768-1777.
157. Garcia Rodriguez, L.A., & Huerta-Alvarez, C. (2001). Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*, 12, 88-93.
158. Garland, C.F., Gorham, E.D., e.a. (2006). Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 103, 707-711.
159. Gaudet, M.M., Gapstur, S. M., e.a. (2013). Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 515-525.
160. Ge, X.X., Xing, M.Y., e.a. (2013). Carotenoid intake and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 1911-1918.
161. Ge, Y-R., Tian, N., e.a. (2012). Occupational cooking and risk of uveal melanoma: A meta-analysis. *Asian Journal of Cancer Prevention*, 13, 4927-4930.
162. Ge, Z., Ben, Q., e.a. (2011). Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23, 1127-1135.
163. Geelen, A., Schouten, J.M., e.a. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Epidemiology*, 166, 1116-1125.
164. Genkinger, J.M., Spiegelman, D., e.a. (2011). A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *International Journal of Cancer*, 129, 1708-1717.
165. Gierisch, J., Coeytaux, R.R., e.a. (2013). Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22, 1931-1943.
166. Giovannucci, E., Liu, Y., e.a. (2006). A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0586.
167. Giovannucci, E., Liu, Y., e.a. (2007). Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer*, 121, 1571-1578.
168. Green, J., Cairns, B.J., e.a. (2011). Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer. *Lancet Oncology*, 12, 785-794.
169. Green, J., Czanner, G., e.a. (2012). Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: Nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 130, 2387-2396.
170. Greiser, C.M., Greiser, E.M., e.a. (2007). Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 13, 453-463.
171. Guha, N., Merletti, F., e.a. (2010). Lung cancer risk in painters: A meta-analysis.

Environmental Health Perspectives, 118, 303-312.

172.Guha, N., Steenland, N.K., e.a. (2010). Bladder cancer risk in painters: A meta-analysis. *Occupational & Environmental Medicine*, 67, 568-573.

173.Hamajima, N., Hirose, K., e.a. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,076 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87, 1234-1245.

174.Hampel, H., Abraham, N.S., e.a. (2005). Meta-analysis: Obesity and risk for esophageal cancer reflux disease and its complications. *Annals of Internal Medicine*, 143, 199-211.

175.Han, Y.J., Li, J., e.a. (2013). Fish consumption and risk of esophageal cancer and its subtypes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67, 147-154.

176.Harling, M., Schablon, A., e.a. (2010). Bladder cancer among hairdressers: A meta-analysis. *Occupational & Environmental Medicine*, 67, 351-358.

177.Havrilesky, L., Gierisch, J., e.a. (2013). Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *NCBI-Evidence Reports/Technology Assessments*, No: 212.

178.Heckley, G.A., Jarl, J., e.a. (2011). How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: A review and meta-analysis of the current literature. *BioMedCentral Cancer*, 11. Doi:10.1186/1471-2407-11-446.

179.Heikkilä, K., Nyberg, S.T., e.a. (2013). Work stress and risk of cancer: Meta-analysis of 5,700 incident cancer events in 116, 000 European men and women. *British Medical Journal*. Doi: 101136/bmj.f 165.

180.Hemelt, M., Yamamoto, H., e.a. (2009). The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: A meta-analysis and geographical analyses. *International Journal of Cancer*, 124, 412-419.

181.Higginbotham, S., Zhang, Z-F., e.a. (2004). Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96, 229-233.

182.Hong, S., Cai, Q., e.a. (2012). Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: A meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 21, 523-531.

183.Hong, Z., Tian, C., e.a. (2012). Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer: A dose-response analysis of observational studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 136, 309-312.

184.Hu, F., Wang, Yi, B., e.a. (2012). Carotenoids and breast cancer: A meta-analysis and meta-regression. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131, 239-253.

185.Hu, J-Y., Hu, Y-W., e.a. Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: An updated meta-analysis of prospective studies. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 15413-15422.

186.Huang, R.X., Duan, Y.Y., e.a. (2014). Fish intake and risk of liver cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0096102.

- 187.Huang, T.B., Yan, Y., e.a. (2014). Aspirin use and the risk of prostate cancer: A meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *International Urology and Nephrology*, 46, 1715-1728.
- 188.Huang, W., Han, Y., e.a. (2013). Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control*, 24, 193-201.
- 189.Huang, W., Ren, H., e.a. (2012). Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control*, 23, 263-272.
- 190.Huncharek, M., Haddock, K.S., e.a. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer: A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health*, 100, 693-701.
- 191.Huncharek, M., Klassen, H., e.a. (2001). Dietary beta-carotene intake and the risk of epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of 3,782 subjects from five observational studies. *In Vivo*, 15, 339-343.
- 192.Huncharek, M. & Kupelnick, B. (2001). Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of 6,689 subjects from 8 observational studies. *Nutrition & Cancer*, 40, 87-91.
- 193.Huncharek, M., Muscat, J., e.a. (2008). Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: A meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutrition and Cancer*, 60, 421-441.
- 194.Huncharek, M., Muscat, J., e.a. (2009). Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutrition and Cancer*, 61, 47-69.
- 195.Hunt, J.D., van der Hel, O.L., e.a. (2005). Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International Journal of Cancer*, 114, 101-108.
- 196.Hurst, R., Hooper, L., e.a. (2012). Selenium and prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 111-122.
- 197.Huxley, R. (2007). The impact of modifiable risk factors on mortality of prostate cancer in populations of the Asia-Pacific region. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 8, 199-205.
- 198.Huxley, R., Ansary-Moghaddan, A., e.a. (2005). Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer*, 92, 2076-2083.
- 199.Hwang, Y.W., Kim, S.T., e.a. (2009). Soy consumption and risk of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition and Cancer*, 61, 598-606.
- 200.Ijaz, S., Verbeek, J., e.a. (2013). Night-shift work and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 39, 431-437.
- 201.Ildaphonse, G., George, P.S., e.a. (2009). Obesity and kidney cancer risk in men: A meta-analysis (1992-2008). *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10, 279-286.
- 202.Islami, F., Kamangar, F., e.a. (2008). *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Prevention Research*, 1, 329.

203. Islami, F., Moreira, D. M., e.a. (2014). A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective studies. *European Urology*, 66, 1054-1064.
204. Jarl, J., Heckley, G., e.a. (2013). Time characteristics of the effect of alcohol cessation on the risk of stomach cancer: A meta-analysis. *BioMedCentral Public Health*, 13, 600 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/600>.
205. Je, Y., & Giovannucci, E. (2012). Coffee consumption and risk of endometrial cancer: Findings from a large up-to-date meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 131, 1700-1710.
206. Je, Y., Liu, W, e.a. (2009). Coffee consumption and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cancer*, 124, 1662-1668.
207. Jeon, Y., Myung, E. L., e.a. (2011). Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: Meta-analysis of controlled trials. *Nutrition and Cancer*, 63, 1196-1207.
208. Ji, J., Sundquist, J., e.a. (2014). Alcohol consumption has a protective effect against hematological malignancies: A population-based study in Sweden including 420,489 individuals with alcohol use disorders. *Neoplasia*, 16, 229-234.
209. Jiang, G., Li, B., e.a. (2013). Poultry and fish intake and risk of esophageal cancer: A meta-analysis of observational data. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. Doi: 10.1111/ajco.
210. Jiang, L., Yang, K.H., e.a. (2010). Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Cancer*, 62, 719-727.
211. Jinjuvadia, R., Patel, S., e.a. (2014). The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, 172-177.
212. Johns, L.E., Houlston, R.S. (2003). A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *British Journal of Urology International*, 91, 789-794.
213. Jordan, S.J., Whiteman, e.a. (2006). Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic Oncology*, 103, 1122-1129.
214. Kamdar, B.B., Tergas, A.L., e.a. (2013). Night-shift work and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 138, 291-301.
215. Kane, E.V., & Newton, R. (2010). Benzene and the risk of non-Hodgkin lymphoma: A review and meta-analysis of the literature. *Cancer Epidemiology*, 34, 7-12.
216. Kane, E.V., & Newton, R. (2011). Non-Hodgkin lymphoma and gluten-sensitive enteropathy: Estimate of risk using meta-analyses. *Cancer Causes & Control*, 22, 1435-1444.
217. Kane, E.V., Roman, E., e.a. (2012). Menstrual and reproductive factors, and hormonal contraception use: Associations with non-Hodgkin lymphoma in a pooled analysis of InterLymph case-control studies. *Annals of Oncology*, 23, 2362-2374.
218. Karami, S., Bassig, B., e.a. (2013). Occupational trichloroethylene exposure and risk of lymphatic and haematopoietic cancers: A meta-analysis. *Occupational &*

Environmental Medicine, 70, 591-599.

219.Karami, S., Daugherty, S.E., e.a. (2013). Hysterectomy and kidney cancer risk: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. Doi: 10.1002/ijc.28352.

220.Karami, S., Lan, Q., e.a. (2012). Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: A meta-analysis. *Occupational & Environmental Medicine*, 69, 858-867.

221.Kelsh, M.A., Alexander, D.D., e.a. (2010). Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: A meta-analysis. *Epidemiology*, 21, 95-102.

222.Kendzia, B., Behrens, T., e.a. (2013). Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *American Journal of Epidemiology*. Doi: 10.1093/kwt 201.

223.Keszei, A.P., Schouten, L. J., e.a. (2012). Red and processed meat consumption and the risk of esophageal and gastric cancer: Subtypes in The Netherlands Cohort Study. *Annals of Oncology*. Doi: 10.1093/annonc/mdr 615.

224.Keum, N., Aune, D., e.a. (2014). Calcium intake and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *International Journal of Cancer*, 135, 1940-1948.

225.Key, J., Hodgson, S., e.a. (2006). Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of methodological issues. *Cancer Causes & Control*, 17, 759-770.

226.Khalade, A., Jaakkola, M.S., e.a. (2010). Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health*, 9, 31-39.

227.Khuder, S.A., Herial, N.A., e.a. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lung cancer: A meta-analysis. *Chest*, 127, 748-754.

228.Khuder, S.A., Mutgi, A.B., e.a. (2001). Smoking and breast cancer: A meta-analysis. *Reviews on Environmental Health*, 16, 253-261.

229.Khuder, S.A., & Simon, V.J. (2000). Is there an association between passive smoking and breast cancer? *European Journal of Epidemiology*, 16, 1117-1121.

230.Kicinski, M, Vangronsveld, J., e.a. (2011). An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: A meta-analysis. *PLoS One*, 6. Doi: 10.1371/journal.pone. 0027130.1003.

231.Kim, J, Kang, M., e.a. (2011). Fermented and non-fermented soy food consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Science*, 102, 231-244.

231a.Ko, H.J., Youn, C.H., e.a. (2014). Dietary magnesium intake and risk of cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutrition and Cancer*, 66, 915-923.

232.Kodali, R.T., & Eslick, G. D. (2014). Meta-analysis: Does garlic intake reduce the risk of gastric cancer? *Nutrition and Cancer*, 67. Doi: 1080/01635581.967873.

233.Kolahdooz, F., van der Pols, J.C., e.a. (2010). Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1752-1763.

233a.Kong, P, Cai, Q., e.a. (2014). Vitamine intake reduces the risk of gastric cancer: Meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS*

One. Doi: 10.1371/journal.pone.0116060.

234.Koushik, A., Hunter, D.J., e.a. (2007). Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 99, 1471-1483.

235.Kuoppala, J., Lamminpää, A., e.a. (2008). Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 44, 2122-2132.

236.La Torre, G., Chiaradia, G., e.a. (2009). Smoking status and gastric cancer risk: An updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*, 95, 13-22.

237.Ladeiras-Lopes, R., Kirchhofer-Pereira, A.K., e.a. (2008). Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 19, 689-701.

238.Lagergren, K., Lagergren, J., e.a. (2014). Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 135, 2183-2190.

239.Larsson, S.C., Giovannucci, E., e.a. (2006). Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 131, 1271-1283.

240.Larsson, S.C., Giovannucci, E., e.a. (2006). Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 2561-2564.

241.Larsson, S.C., Orsini, N., e.a. (2006). Processed meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 1078-1087.

242.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2007). Overweight, obesity and risk of liver cancer: A meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Cancer*, 97, 1005-1008.

243.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2007). Coffee consumption and risk of liver cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 132, 1740-1745.

244.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2008). Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*, 122, 1418-1421.

245.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2011). Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*, 54, 1013-1018.

246.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2011). Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*, 47, 2422-2430.

247.Larsson, S.C., & Wolk, A. (2012). Red and processed meat consumption and the risk of pancreatic cancer: Meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Cancer*, 106, 603-607.

248.Lee, E.J., Männistö, e.a. (2009). Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: A pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18, 1730-1739.

249.Lee, J.Y., Jeon, I., e.a. (2013). Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer*, 49,

2411-2423.

250.Lee, J.Y., Jeon, I., e.a. (2013). Diabetes and ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23, 402-412.

251.Lee, P.N., Forey, B.A., e.a. (2012). Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BiomedCentral Cancer*, 12. Doi: 10.1186/1471-2407-12-385.

252.Lee, Y.C., Cohet, C., e.a. (2009). Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *International Journal of Epidemiology*, 38, 1497-1511.

253.LeMasters, G.K., Genaidy, A.M., e.a. (2006). Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48, 1189-1202.

254.Li, D-P., Du, C., e.a. (2014). Breastfeeding and ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 4829-4837.

255.Li, F., An, S., e.a. (2014). Red and processed meat intake and the risk of bladder cancer: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Experimental Medicine*, 15, 2100-2110.

256.Li, F., Zhou, Y., e.a. (2013). Egg consumption and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 65, 538-546.

257.Li, J., Zou, L., e.a. (2014). Dietary mushroom intake may reduce the risk of breast cancer: Evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0093437.

258.Li, L.L., Zhou, J., e.a. (2013). Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23, 16-24.

259.Li, P., Xu, J., e.a. (2014). Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, Oct. 10 pii: S0262-5614.

260.Liang, S., Lv, G., e.a. (2014). Height and kidney cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of Cancer Research & Oncology*. Doi: 10.1007/s 00432-014-1870-5.

261.Liao, C., Zhang, D., e.a. (2014). Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecologic Oncology*. Doi: 10.1016/j.ygyn0.2014.07.095.

262.Liao, Y., Huang, J.L., e.a. (2014). Impact of vitamin D level on risk of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biology*, PubMed.

263.Lichtenstein, P., Holm, N.V., e.a. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer: Analysis of cohorts of twins in Sweden, Denmark, and Finland. *The New England Journal of Medicine*, 343, 78-85.

264.Lin, H.L., An, Q.Z., e.a. (2013). Folate intake and pancreatic cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis. *Public Health*, 127, 607-613.

- 265.Lin, Y., Wang, C., e.a. (2013). Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: A meta-analytic study. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 32, 53-81.
- 266.Lippman, S.M., Klein, E.A., e.a. (2009). Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA: the journal of the american medical association*, 301, 39-61.
- 267.Lissowska, J., Foretova, L., e.a. (2010). Family history and lung cancer risk: International multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 21, 1091-1104.
- 268.Liu, B., Mao, Q., e.a. (2013). Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 65, 668-676.
- 269.Liu, B., Mao, Q., e.a. (2013). The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *World Journal of Urology*, 31, 127-133.
- 269a.Liu, H., Wang, X.C., e.a. (2014). Oral contraceptive use and kidney risk among women: Evidence from a meta-analysis. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 7, 3954-3963.
- 270.Liu, J., Wang, J., e.a. (2013). Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Nutrition*, 133, 473-485.
- 271.Liu, T., Xu, Q., e.a. (2013). Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: A meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 24, 2037-2049.
- 272.Liu, X., & LV, K. (2013). Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: A meta-analysis. *Breast*, 22, 309-313.
- 273.Liu, X., Wang, X., e.a. (2014). Dietary patterns and oesophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 110, 2785-2795.
- 274.Liu, Y., Chen, J.Q., e.a. (2014). Effect of aspirin and other non-steroid anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *BioMedCentral Medicine*. Doi: 10.1186/1741-7015-12-55.
- 275.Liu, Y., Tang, W., e.a. (2014). Association between statin use and colorectal cancer risk: A meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes & Control*, 25, 237-249.
- 276.Liu, Y., Qin, A., e.a. (2014). Effect of statin on risk of gynecologic cancers: A meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gynecological Oncology*, 133, 647-655.
- 277.Liu, Y., Zhao, S., e.a. (2012). Bisphosphonates use and the risk of breast cancer: A meta-analysis of published literature. *Clinical Breast Cancer*, 12, 276-281.
- 278.Liu, Y.X., Wang, B., e.a. (2011). Meta-analysis of the relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genetic polymorphism, folate intake and esophageal cancer. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12, 247-252.
- 279.Lu, Y., Zhai, L., e.a. (2014). Coffee consumption and prostate cancer risk: An updated meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 25, 591-604.

- 280.Luan, N.-N., Wu, L., e.a. (2014). Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes & Control*, 26, 65-78.
- 281.Luan, N.N., Wu, Q.J., e.a. (2013). Breastfeeding and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98, 1020-1031.
- 282.Lucenteforte, E., La Vecchia, C., e.a. (2012). Alcohol consumption and pancreatic cancer: A pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PancC4). *Annals of Oncology*, 23, 374-382.
- 283.Luo, J., Shen, L., e.a. (2014). Association between vitamin C intake and lung cancer: A dose-response meta-analysis. *Science Reports*, 4, 6161. Doi: 10.1038/srep06161.
- 284.Luo, J., Yang, Y., e.a. (2014). Systematic review with meta-analysis: Meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39, 913-922.
- 285.Luo, T., Yan, H.M., e.a. (2012). Aspirin use and breast cancer risk: A meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 131, 581-587.
- 286.Ma, Z., Wang, W., e.a. (2014). Effect of statines on gastric cancer incidence: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10, 859-865.
- 287.Magalhães, B., Peleteiro, B., e.a. (2012). Dietary patterns and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*, 21, 15-23.
- 288.Mahmud, S.M., Franco, E.L., e.a. (2010). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 127, 1680-1691.
- 289.Manju, L., George, P.S., e.a. (2009). Urinary bladder cancer risk among motor vehicle drivers: A meta-analysis of the evidence, 1977-2008. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10, 287-294.
- 290.Männistö, S., Smith-Warner, A., e.a. (2004). Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13, 40.
- 291.Mao, Q., Lin, Y., e.a. (2010). A meta-analysis of alcohol intake and risk of bladder cancer. *Cancer Causes & Control*, 21, 1843-1850.
- 292.Matakidou, A., Eisen, T., e.a. (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*, 93, 825-833.
- 293.Matsuo, K., Kusano, A., e.a. (2004). Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Science*, 95, 745-752.
- 294.Martin, R.M., Middleton, N., e.a. (2005). Breast-feeding and cancer: The Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 1446-1457.
- 295.McCormack, V.A., Hung, R.J., e.a. (2011). Aspirin and NSAID use and lung cancer risk: A pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Cancer Causes & Control*, 22, 1709-1720.

- 296.Megdal, S.P., Kroenke, C.H., e.a. (2005). Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 41, 2023-2032.
- 297.Merhi, M., Raynal, H., e.a. (2007). Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: Meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control*, 18, 1209-1226.
- 298.Miller, M.D., Marty, M.A., e.a. (2007). The association between exposure to environmental tobacco smoke and breast cancer: A review by the California Environment Protection Agency. *Preventive Medicine*, 44, 93-106.
- 299.Mitri, J., Castillo, J., e.a. (2008). Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 31, 2391-2397.
- 300.Mohr, S.B., Gorham, E.D., e.a. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *Anticancer Research*, 31, 2939-2948.
- 301.Monami, M., Dicembrini, I., e.a. (2014). Thiazolidinediones and cancer: Results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetologica*, 51, 91-101.
- 302.Morton, L.M., Hartge, P., e.a. (2005). Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 925.
- 303.Morton, L.M., Zheng, T., e.a. (2005). Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled analysis. *Lancet Oncology*, 6, 469-476.
- 304.Moskal, A., Norat, T., e.a. (2007). Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International Journal of Cancer*, 120, 664-671.
- 305.Murphy, M. A., Trabert, B., e.a. (2012). Non-steroidal anti-inflammatory drug use and ovarian cancer risk: Findings from the NIH-AARP Diet and Health Study and systematic review. *Cancer Causes & Control*, 23, 1839-1852.
- 306.Myung, S.K., Ju, W., e.a. (2009). Soy intake and risk of endocrine-related gynecological cancer: A meta-analysis. *BJOG, An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116, 1697-1705.
- 307.Nagle, C.M., Olsen, C.M., e.a. (2010). Tea consumption and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes & Control*, 21, 1485-1491.
- 308.Neill, A.S., Nagle, C.M., e.a. (2013). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: A case-control study, systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 132, 1146-1155.
- 309.Noel, S.E., Stoneham, A.C., e.a. (2013). Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 135, 149-156.
- 310.Oh, S.W., Myung, S.K., e.a. (2011). Aspirin use and risk for lung cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*, 22, 2456-2465.
- 311.Oh, Y.H., Yoon, C., e.a. (2012). Bisphosphonate use and gastrointestinal tract cancer risk: Meta-analysis of observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 18, 5779-5788.
- 312.Olsson, C., Xu, Y., e.a. (2013). Lung cancer risk among hairdressers: A pooled

analysis of case-control studies conducted between 1985 and 2010. *American Journal of Epidemiology*, 178, 1355-1365.

313.Olsen, C.M., Carroll, H.J., e.a. (2010). Familial melanoma: A meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19, 65-73.

314.Olsen, C.M., Green, A.C., e.a. (2007). Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 43, 690-709.

315.Olson, S.H., Hsu, M., e.a. (2013). Allergies and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis of the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 178, 691-700.

316.Oze, I., Matsuo, K., e.a. (2012). Cigarette smoking and esophageal cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 42, 63-73.

317.Paluszkiwicz, P., Smolińska, K., e.a. (2012). Main dietary compounds and pancreatic cancer risk: The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiology*, 36, 60-67.

318.Park, C.H., Myung, S.K., e.a. (2010). Coffee consumption and risk of prostate cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. *British Journal of Urology International*. 106, 762-769.

319.Park, Y., Hunter, D.J., e.a. (2005). Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Association*, 294, 2849-2857.

320.Pelucchi, C., Galeone, C., e.a. (2012). Alcohol drinking and bladder cancer risk: A meta-analysis. *Annals of Oncology*, 23, 1586-1593.

320a.Peng, L., Lu, X., e.a. (2015). Vitamin E intake and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of observational studies. *Medical Science Monitor*, 21, 1249-1255.

321.Peters, S., Kromhout, H., e.a. (2012). Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax*, 67, 111-116.

322.Pirie, K., Beral, V., e.a. (2008). Passive smoking and breast cancer in never smokers: Prospective study and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1069-1079.

323.Poorolajal, J., Jenabi, E., e.a. (2014). Body Mass Index effects on ovarian cancer: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 7665-7671.

324.Prabhu, A., Obi, K.O., e.a. (2013). Systematic review with meta-analysis: Race-specific effects of alcohol and tobacco on the risk of oesophageal squamous cell carcinoma. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38, 1145-1155.

325.Prabhu, A., Obi, K.O., e.a. (2014). The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 109, 822-827.

326.Pradelli, D., Soranna, D., e.a. (2013). Statins and primary liver cancer: A meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 22, 229-234.

- 326a. Pradelli, D., Soranna, D., e.a. (2015). Statin use and the risk of all and subtype hematological malignancies: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Medicine*. Doi: 10.1002/cam4.411.
327. Psaltopoulou, T., Kosti, R.L., e.a. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: A systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids in Health and Disease*, 10, 127-143.
328. Qiao, L., & Feng, Y. (2013). Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: A meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes & Control*, 24, 1175-1183.
329. Qin, L.Q., Xu, J.Y., e.a. (2007). Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: Evidence from cohort studies. *Asia-Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16, 467-476.
330. Qin, X., Cui, Y., e.a. (2013). Folic acid supplementation and cancer risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 133, 1033-1041.
- 330a. Qu, X., Jin, F., e.a. (2013). Nonlinear association between magnesium intake and risk of colorectal cancer. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25, 309-318.
331. Qu, X.L., Fang, Y., e.a. (2014). Phytoestrogen intake and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of 10 observational studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 9085-9091.
332. Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., e.a. (2103). Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analysis from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncology*, 14, 813-822.
333. Reedy, J., Mitrou, P.N., e.a. (2008). Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: The NIH-AARP Diet and Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 168, 38-48.
334. Reeves, G.K., Beral, V., e.a. (2006). Hormonal therapy and breast-cancer risk by histological type: A cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncology*, 7, 910-918.
335. Renehan, A.G., Tyson, M., e.a. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371, 569-578.
336. Reulen, R.C., Kellen, E., e.a. (2008). A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 42, 64-78.
337. Rosenberger, A., Bickeböller, H., e.a. (2012). Asthma and lung cancer risk: A systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*, 33, 587-597.
338. Rota, M., Bosetti, C., e.a. (2014). Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: An updated systematic review and meta-analysis to 2014. *Archives of Toxicology*, 88, 1479-1490.
339. Rota, M., Pasquali, E., e.a. (2014). Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: A systematic review and dose-risk meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 170, 1021-1028.

- 340.Rothwell, P.M., Fowkes, F.G., e.a. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377, 31-41.
- 341.Rowlands, M.A., Gunnell, D., e.a. (2009). Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124, 2416-2429.
- 342.Rui, R., Lou, J., e.a. (2012). Excess body mass index and risk of liver cancer: A nonlinear dose-response meta-analysis. *PLoS One*, 7. Doi: 10.1371/journal.pone.0044522.
- 343.Salehi, M., Moradi-Lakeh, M., e.a. (2013). Meat, fish, and esophageal cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71, 257-267.
- 344.Samad, A.K., Taylor, R.S., e.a. (2005). A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 7, 204-213.
- 345.Samanic, C., Chow, W.H., e.a. (2006). Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes & Control*, 17, 901-909.
- 346.Sang, L.X., Chang, B., e.a. (2013). Green tea consumption and risk of esophageal cancer: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutrition and Cancer*, 65, 802-812.
- 347.Sanjoaquin, M.A., Allen, N., e.a. (2005). Folate intake and colorectal cancer risk: A meta-analytic approach. *International Journal of Cancer*, 113, 825-828.
- 348.Sanlorenzo, M., Wehner, M.R., e.a. (2014). The risk of melanoma in airline pilots and cabin crew: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association: Dermatology*. Doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1077.
- 349.De Sanjose, S., Benavente, Y., e.a. (2008). Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4,784 cases and 6,269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6, 451-458.
- 350.Santillan, A.A., Camargo, C.A., e.a. (2003). A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes & Control*, 14, 327-334.
- 351.Schwilk, E., Zhang, L., e.a. (2010). Formaldehyde and leukemia: An updated meta-analysis and evaluation of bias. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52, 878-886.
- 352.Schwingshackl, L. & Hoffmann, G. (2014). Adherence to Mediterrean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*. Doi: 10.1002/ijc.28824.
- 353.Scott, C.S., & Jinot, J. (2011). Trichloroethylene and cancer: Systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 4238-4272.
- 354.Sergentanis, T.N., Antoniadis, A.G., e.a. (2013). Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *European Journal of Cancer*, 49, 642-657.
- 355.Setiawan, V.W., Pike, M.C., e.a. (2012). Age at last birth in relation to the risk of endometrial cancer: Pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *American Journal of Epidemiology*, 176, 269-278.

- 356.Shafique, K., McLoone, P., e.a. (2012). Coffee consumption and prostate cancer risk: Further evidence for inverse relationship. *Nutrition Journal*, 11, 42-49.
- 356a.Shang, Y., Han, G., e.a. (2015). Vasectomy and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Science Reports*, 5, 9920. Doi: 10.1038/srep09920.
- 357.Shang, Y., Yi, S., e.a. (2014). Vitamin E intake and risk of renal cell carcinoma: A meta-analysis of 7 case-control studies. *Journal of Renal Nutrition*, 14, 184-188.
- 358.Shen, X.J., Zhou, J.D., e.a. (2012). Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: A meta-analysis of data from 489,000 individuals. *British Journal of Nutrition*, 108, 1550-1556.
- 359.Shen, Z., Liu, H., e.a. (2014). Coffee consumption and risk of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Clinical Research Hepatology Gastroenterology*. Doi: 10.1016/j.clinre. 2014.09.005.
- 360.Shi, M., Zheng, H., e.a. (2014). Statin use and the risk of liver cancer: An updata meta-analysis. *BMJ Open*. Doi: 10.1136/bmjopen-2014-005399.
- 361.Shi, Y., Wu., Y.H., e.a (2012). Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver International*, 32, 231-240.
- 362.Shimoyama, S. (2013). Diabetes mellitus carries a risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 6902-6910.
- 363.Shin, M. H., Holmes, M.D., e.a. (2002). Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94, 1301-1311.
- 364.Siew, S.S., Kauppinen, T., e.a. (2008). Exposure to iron and welding fumes and the risk of lung cancer. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 2008, 34, 444-450.
- 365.Simon, J.A., Chen, Y.H., e.a. (2009). The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1558-1564.
- 366.Singh, P.P., & Singh, S. (2013). Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 24, 1721-1730.
- 367.Singh, S., Devanna, S., e.a. (2014). Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adeno carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BioMedCentral Gastroenterology*. Doi: 10.1186/1471-230x-14-101.
- 368.Singh, S., Singh, A.G., e.a. (2013). Bisphosphonates are associated with reduced risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11, 232-239.
- 369.Singh, S., & Singh, A.G. (2013). Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, especially in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11, 620-629.
- 370.Singh, S., Singh, H., e.a. (2013). Anti-diabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22, 2258-2268.
- 371.Singh, S., Singh, P.P., e.a. (2013). Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis with diabetes mellitus: A

systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 108, 510-519.

372. Singh, S., Singh, P.P., e.a., (2013). Antidiabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108, 881-891.

373. Singh, S., Singh, P.P., e.a. (2013). Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 144, 323-332.

374. Singh, S., Varayil, J.E., e.a. (2013). Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prevention Research*. Doi: 10.1158/1940-6207.

375. Siristatidis, C., Sargentanis, T.N., e.a. (2013). Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: Impact on ovarian, endometrial and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproductive Update*, 19, 105-123.

376. Song, D.Y., Song, S., e.a. (2012). Alcohol intake and renal cell cancer risk: A meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 106, 1881-1890.

377. Song, F., Qureshi, A.A., e.a. (2012). Smoking and risk of skin cancer: A prospective analysis and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 41, 1694-1705.

378. Song, P., Lu, M., e.a. (2014). Red meat consumption and stomach cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140, 979-992.

379. Soranna, D., Scotti, L., e.a. (2012). Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Oncologist*, 17, 813-822.

380. Sperati, F., Vici, P., e.a. (2013). Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0069269.

381. Starup-Linde, J., Karlstad, O., e.a. (2013). CARING (Cancer Risk and Insulin analogues): The association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants: A systematic review and a meta-analysis. *Current Drug Safety*, 8, 296-332.

382. Steinmaus, C.M., Nuñez, S., e.a. (2000). Diet and bladder cancer: A meta-analysis of six dietary variables. *American Journal of Epidemiology*, 151, 693-702.

383. Steinmaus, C. M., Smith, A.H., e.a. (2008). Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: Biases could mask an important association. *Occupational & Environmental Medicine*, 65, 371-378.

384. Stolzenberg-Solomon, R.Z., Jacobs, E. A., e.a. (2010). Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *American Journal of Epidemiology*, 172, 81-93.

385. Sun, A., Liu, R., e.a. (2013). Insulin therapy and risk of colorectal cancer: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *Current Medical Research and Opinion*, 30, 423-430.

386. Sun, J.Y., Shi, L., e.a. (2012). Physical activity and risk of lung cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, 3143-3147.

387. Sutcliffe, P., Connock, M., e.a. (2013). Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: A systematic review and overview of

reviews. *Health Technology Assessment*, 17, 1-253.

388.Szymanski, K.M., Wheeler, D.C., e.a. (2010). Fish consumption and prostate cancer risk: A review and analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 1223-1233.

389.Takkouche, B., Regueira-Méndez, C., e.a. (2009). Risk of cancer among hairdressers and related workers: A meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 38, 1512-1531.

390.Tang, N., Wu, Y., e.a. (2009). Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*, 65, 274-283.

391.Tang, N., Wu, Y., e.a. (2010). Coffee consumption and risk of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*, 67, 17-22.

392.Tang, X., Yang, L., e.a. (2012). Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: A meta-analysis. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0051814.

393.Tantamango-Bartley, Y., Jaceldo-Siegl, K., e.a. (2012). Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22, 286-294.

394.Tanvetyanon, T, & Bepler, G. (2008). Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: A meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*, 113, 150-157.

395.Tavani, A., Rosato, V, e.a. (2012). History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*, 23, 2173-2188.

396.Taylor, M.L., Mainous, A., e.a. (2005). Prostate cancer and sexually transmitted diseases: A meta-analysis. *Family Medicine*, 37, 506-512.

397.Taylor, M.L., Wells, B.J., e.a. (2008). Statins and cancer: A meta-analysis of case-control studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 17, 259-268.

398.Taylor, R., Najafi, F., e.a. (2007). Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: Effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*, 36, 1048-1059.

399.Taylor, V.H., Misra, M., e.a. (2009). Is red meat intake a risk factor for breast cancer among premenopausal women? *Breast Cancer Research and Treatment*, 117, 1-8.

400.Thosani, N., Thosani, S.N., e.a. (2013). Reduced risk of colorectal cancer with use of bisphosphonates: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 623-630.

401.Tian, W., Zhao, Y., e.a. (2010). Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 19, 288-298.

402.Tio, M., Andrici, J., e.a. (2013). Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29, 250-258.

403.Tokumaru, O., Haruki, K., e.a. (2006). Incidence of cancer among female flight attendants: A meta-analysis. *Journal of Travel Medicine*, 13, 127-132.

404.Trabert, B., Ness, R.B., e.a. (2014). Aspirin, non-inflammatory drug, and

acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: A pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 10. Doi: 10.1093/jnci/djt431.

405. Tramacere, I., La Vecchia, C., e.a. (2011). Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: A meta-analysis. *Epidemiology*, 22, 344-349.

406. Tramacere, I., Negri, E., e.a. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology*, 23, 28-36.

407. Tramacere, I., Pelluchi, C., e.a. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of Oncology*, 23, 287-297.

408. Tramacere, I., Pelluchi, C., e.a. (2012). Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: A systematic review and a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 23, 2791-2798.

409. Tramacere, I., Scotti, L., e.a. (2010). Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of the dose-risk relation. *International Journal of Cancer*, 126, 1474-1486.

410. Trikudanathan, G., Philip, A., e.a. (2011). Association between helicobacter pylori infection and pancreatic cancer: A cumulative meta-analysis. *Journal of Pancreas*, 12, 26-31.

411. Trock, B.J., Hilakivi-Clarke, L., e.a. (2006). Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 459-471.

412. Tse, G., & Eslick, G.D. (2014). Cruciferous vegetables and the risk of colorectal neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Cancer*, 66, 128-139.

413. Tse, G., & Eslick, G.D. (2014). Egg consumption and risk of GI neoplasms: Dose-response meta-analysis and systematic review. *European Journal of Nutrition*, 53, 1581-1590.

414. Tse, G., & Eslick, G.D. (2014). Soy and isoflavone consumption and risk of gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. Doi 10.1007/s00394-014-0824-7.

415. Tsoi, C.T., & Tse, L. A. (2012). Professional drivers and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 69, 831-836.

416. Tsoi, K.K., Pau, C.Y., e.a. (2009). Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7, 682-688.

417. Turati, F., Edefonti, V., e.a. (2012). Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 55, 1416-1425.

418. Turati, F., Galeone, C., e.a. (2012). A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 23, 311-318.

419. Turati, F., Guercio, V., e.a. (2014). Colorectal cancer and adenomatous polyps in relation to allium vegetables: A meta-analysis of observational studies. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58, 1907-1914.

420. Turner, R.M., Kwok, C.S., e.a. (2013). Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Doi: 10.1111/bcp.12306.

421. Van Maele-Fabry, G., Duhayon, S., e.a. (2007). A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes & Control*, 18, 457-478.
422. Velentzis, L.S., Cantwell, M.M., e.a. (2009). Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women: Meta-analysis of observational studies. *British Journal of Cancer*, 100, 1492-1498.
423. Villanueva, C.M., Cantor, K.P., e.a. (2004). Disinfection byproducts and bladder cancer: A pooled analysis. *Epidemiology*, 15, 357-367.
424. Villanueva, C. M., Fernandez, F., e.a. (2003). Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 57, 166-173.
425. Vlaanderen, J., Lan, Q., e.a. (2012). Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: A meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environmental Health Perspectives*, 119, 159-167.
426. Vlaanderen, J., Straif, K., e.a. (2014). Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: A meta-analysis of dry-cleaner-worker studies. *Environmental Health Perspectives*. Doi: [org/10.1289/ehp.1307055](https://doi.org/10.1289/ehp.1307055).
427. Wallin, A., Orsini, N., e.a. (2011). Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Cancer*, 104, 1196-1201.
428. Walls, A.C., Han, J., e.a. (2013). Host risk factors, ultraviolet index of residence, and incident malignant melanoma in situ among US women and men. *American Journal of Epidemiology*, 177, 997-1005.
429. Wang, F., & Xu, Y. (2014). Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International Journal of Cancer*, 135, 1673-1686.
430. Wang, F., Yeung, K.L., e.a. (2013). A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of Oncology*, 24, 2724-2732.
431. Wang, L., Cai, S.A., e.a. (2013). Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: A meta-analysis. *Diagnostic Pathology*, 8, 180-184.
432. Wang, P., Kang, D., e.a. (2012). Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 28, 108-122.
433. Wang, S., Slager, S., e.a. (2006). Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): A pooled analysis of 10,211 cases and 11,905 controls from the InterLymph Consortium. *Blood*. Doi: [10.1182/blood-2006-06-031948](https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-031948).
434. Wang, Q., Chen, Y., e.a. (2014). Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 50, 1489-1509.
435. Wang, W., Liu, L., e.a. (2014). ABO blood group and esophageal carcinoma risk: From a case-control study in Chinese population to meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 25, 1369-1377.
436. Wang, W.H., Huang, J.Q., e.a. (2003). Non-steroidal anti-inflammatory drug use

and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 95, 1784-1791.

437.Wang, Y., Wang, B., e.a. (2012). Body mass index and risk of primary liver cancer: A meta-analysis of prospective studies. *The Oncologist*, 17, 1461-1468.

438.Wang, Z., Lai, S-T., e.a. (2014). Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106, 19-26.

439.Welling, R., Beaumont, J.J., e.a. (2014). Chromium VI and stomach cancer: A meta-analysis of current epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Health*. Doi: 10.1136/oemed-2014-102178.

440.Wien, T.N., Pike, E., e.a. (2012). Cancer risk with folic acid supplements: A systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*, 2. Doi: 10.1136/bmjopen-2011-000653.

441.Willett, E.V., Morton, L.M., e.a. (2008). Non-Hodgkin lymphoma and obesity: A pooled analysis from the Interlymph Consortium. *International Journal of Cancer*, 122, 2062-2070.

442.Woo, H.D., & Kim, J. (2013). Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: A meta-analysis. *PLoS One*, 19. Doi: 10.1371/journal.pone.0075604.

443.Wormser, D., Angelantonio, E.D., e.a. (2012). Adult height and risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: Individual participant analysis. *International Journal of Epidemiology*, 41, 1419-1433.

444.Wu, A.H., Yu, M.C., e.a. (2008). Epidemiology of soy exposure and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*, 98, 9-14.

445.Wu, S., Li, F., e.a. (2013). The association of tea consumption with bladder cancer risk: A meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 22, 128-137.

446.Wu, Q.J., Yang, Y., e.a. (2013). Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology*, 24, 1079-1087.

447.Wu, Q.J., Yang, Y., e.a. (2013). Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Science*, 104, 1067-1073.

448.Wu, Q.J., Xie, L., e.a. (2013). Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: A prospective study and a meta-analysis. *Annals of Oncology*, 24, 1918-1924.

449.Wu, S.H., Liu, Z. , e.a. (2013). Soy food consumption and lung cancer risk: A meta-analysis using a common measure across studies. *Nutrition and Cancer*, 65, 625-632.

449a.Wu, W., Tong, Y., e.a. (2015). Coffee consumption and bladder cancer: A meta-analysis of observational studies. *Science Reports*. Doi:10.1038/srep090951.

450.Wu, X.D., Zeng, K., e.a. (2013). Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 1855-1860.

451.Wu, Y., Zhang, D., e.a. (2013). Physical activity and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137, 869-882.

- 452.Wu, Y., Ye, Y, e.a. (2014). Association between vitamines A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.007.
- 453.Xiaohua, J., Zhenjiang, Y., e.a. (2014). The non-linear threshold association between aspirin use and esophageal adenocarcinoma: Results of a dose-response meta-analysis. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 23, 278-284.
- 454.Xie, F., Wang, D., e.a. (2014). Coffee consumption and risk of gastric cancer: A large updated meta-analysis of prospective studies. *Nutrients*, 9, 3734-3746.
- 455.Xie, F.J., Zhang, Y. P., e.a. (2013). *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 6098-6107.
- 456.Xu, B., Sun, J., e.a. (2013). No evidence of decreased risk of colorectal adenomas with white meat, poultry, and fish intake: A meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*, 23, 215-222.
- 457.Xu, J., Yin, Z., e.a. (2012). Meta-analysis on the association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and lung cancer risk. *Clinical Lung Cancer*, 13, 44-51.
- 458.Xu, J.H., Fu, J. J., e.a. (2013). Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 4234-4241.
- 459.Xu, X., Wu, J., e.a. (2013). Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: A meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*, 8. Doi:10.1371/journal.pone.0058079.
- 460.Xu, X., Yu, E., e.a. (2013). Red and processed meat intake and the risk of colorectal adenomas: A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*, 132, 437-448.
- 461.Xu, Y., Shao, X., e.a. (2014). Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: New findings from an updated-meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140, 1465-1477.
- 462.Xuan, S-Y, Xin, Y-N, e.a. (2008). Association between the presence of *H pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 307-312.
- 463.Xue, X. J., Gao, Q., e.a. (2014). Red and processed meat consumption and the risk of lung cancer: A dose-response meta-analysis of 33 published studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7, 1542-1553.
- 464.Yan, L., & Spitznagel, E.L. (2009). Soy consumption and prostate cancer risk in men: A revisit of a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1155-1163.
- 465.Yang, G., Shu, X. O., e.a. (2012). Soy food intake and risk of lung cancer: Evidence from the Shanghai Women's Health Study and a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 176, 846-855.
- 466.Yang, T., Yang, X., e.a. (2013). The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Medical Hypotheses*, 80, 383-388.
- 466a. Yang, T.O., Crowe, F., e.a. (2015). Tea and coffee and risk of endometrial cancer: Cohort study and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. Doi: 10.3945/ajcn.113.081036.

467. Yang, W.S., Va, P., e.a. (2011). Soy intake is associated with lower lung cancer risk: Results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94, 1575-1583.
468. Yang, W.S., Va, P., e.a. (2011). The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 6. Doi: 10.1371/journal.pone.0027326.
469. Yang, W.S., Wong, M.Y., e.a. (2012). Meat consumption and risk of lung cancer: Evidence from observational studies. *Annals of Oncology*, 23, 3163-3170.
470. Yang, Y., Dong, J., e.a. (2013). Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 132, 1162-1169.
471. Yang, Y., Zhang, D., e.a. (2014). Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 147, 1031-1042.
472. Yang, Y.X., Hennesy, S., e.a. (2004). Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*, 127, 1044-1050.
473. Yao, B., Yan, Y., e.a. (2014). Intake of fruit and vegetables and the risk of bladder cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes & Control*. Doi: 10.1007/s10552-014-0469-0.
474. Yao, Y., Gu, X., e.a. (2013). Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*, 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0027326.
475. Ye, X., Fu, J., e.a. (2013). Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8 e71522 Doi: 10.1371/journal.pone.0071522.
476. Ye, X., Fu, J., e.a. (2013). Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: A meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One*, 8 e57578.
477. Yoon, J.M., Son, K. Y. A., e.a. (2013). Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 936-945.
478. Yu, X., Bao, Z., e.a. (2011). Coffee consumption and risk of cancers: A meta-analysis of cohort studies. *BioMedicalCentral-Cancer*. Doi: 10.1186/1471-2407-11-96.
479. Yu-Xiao, Y., Hennesy, S., e.a. (2004). Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. Doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.011.
- 479a. Zeegers, M., Tan, F., e.a. (2001). Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 30, 353-362.
480. Zeng, S-T., Guo, L., e.a. (2104). Egg consumption is associated with increased risk of ovarian cancer: Evidence from a meta-analysis of observational studies. *Clinical Nutrition*. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.07.009.
481. Zhang, C., & Zhong, M. (2015). Consumption of beer and colorectal cancer incidence: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*, 26, 549-560.
483. Zhang, B.L., He, N., e.a. (2014). ABO blood groups and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 4613-4650.

- 484.Zhang, H., Gao, C., e.a. (2013). Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48, 78-87.
- 485.Zhang, H., Jiang, D., e.a. (2013). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone. 0070008.
- 486.Zhang, L., Steinmaus, C., e.a. (2009). Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 681, 150-168.
- 487.Zhang, P., Li, H., e.a. (2013). Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 37, 207-218.
- 488.Zhang, Y., Liu, H., e.a. (2013). Overweight, obesity, and endometrial cancer: Results from a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Biological Markers*, 2014, 29, 21-29.
- 489.Zhang, Y.P., Chu, R.X., e.a. (2014). Vitamin A and risk of melanoma: A meta-analysis. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone. 0102527.
- 490.Zhang, Z.H., Su, P.Y., e.a. (2013). The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23, 294-303.
- 491.Zhang, Z.J., Zheng, Z.J., e.a. (2012). Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, 2347-2353.
- 492.Zhao, J., & Zhao, L. (2013). Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0075732.
- 493.Zheng, J.S., Hu, X.J., e.a. (2013). Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: Meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *British Medical Journal*. Doi: 10.1136/bmj. F3706.
- 494.Zheng, J.S., Yang, J., e.a. (2013). Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition and Cancer*, 65, 1-16.
- 495.Zheng, P., Zheng, H.M., e.a. (2012). Green tea consumption and the risk of esophageal cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. *BioMedCentral Gastroenterology*, 12. Doi: 10.1177/1471-230x-12-165.
- 496.Zheng, R., Zhang, Q., e.a. (2013). Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. *Toxicological and Industrial Health*. Doi: 10.1177/0748233712472520.
- 497.Zhong, S., Chen, Z., e.a. (2014). Tea consumption and leukemia risk: A meta-analysis. *Tumour Biology*, 35, 5205-5212.
- 498.Zhou, B., Sun, Q., e.a. (2008). Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis. *Gynecological Oncology*, 108, 641-651.
- 499.Zhou, B., Yang, L., e.a. (2008). Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 121, 501-508.

- 500.Zhou, Y., Tian, C., e.a. (2012). A dose-response meta-analysis of coffee consumption and bladder cancer. *Preventive Medicine*, 55, 14-22.
- 501.Zhou, X-F., Ding, Z-S., e.a. (2013). Allium vegetables and risk of prostate cancer: Evidence from 132,192 subjects. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 4131-4134.
- 502.Zhou, Y., Zhuang, W., e.a. (2011). Consumption of large amounts of allium vegetables reduces the risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*, 14, 80-89.
- 503.Zhu, B., Zou, L., e.a. (2014). Allium vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis of prospective studies. *Clinical Gastroenterology Hepatology*, in druk.
- 504.Zhu, H., Lei, X., e.a. (2012). Oral contraceptive use and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Reproductive Health Care*, 17, 402-414.
- 505.Zhu, H., Yang, X., e.a. (2013). Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One*, 8. Doi:10.1371/journal.pone.0070955.
- 506.Zhu, H.C., Yang, X., e.a. (2014). Meat consumption is associated with esophageal cancer risk in a meat- and cancer histological-type dependent manner. *Digestive Diseases Science*, 59, 664-673.
- 507.Zhu, T-Z., Wang, Y-M., e.a. (2014). Systematic review with meta-analysis: Alcohol consumption and the risk of colorectal adenomas. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40, 325-337.
- 508.Zhu, Z., Shen, Z., e.a. (2012). Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 98, 159-163.
- 509.Zhu, Z., Wang, X., e.a. (2013). Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 36 observational studies. *BioMedCentral Cancer*, 13, 310. Doi:10.1186/1471-2407-13-310.
- 510.Zhu, Z., Zhang, X., e.a. (2013). Diabetes mellitus and risk of bladder cancer. *PLoS One*. Doi: 10.371/journal.pone.0056662.
- 511.Zhuo, X., Zhang, Y., e.a. (2008). *Helicobacter pylori* infection and oesophageal cancer risk: Association studies via evidence-based meta-analyses. *Clinical Oncology*, 20, 757-762.
- 512.Zou, L., Zhong, R., e.a. (2014). Non-linear dose-response relationship between cigarette smoking and pancreatic cancer risk: Evidence from a meta-analysis of 42 observational studies. *European Journal of Cancer*, 50, 193-203.
- 513.Zuccolo, L., Harris, R., e.a. (2008). Height and prostate cancer risk: A large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 17, 2325-2336.

© uitgeverij Notitia, 2015

1e druk augustus 2015

isbn 978 90 820 7322 5

Uitgeverij Notitia
Haydnlaan 31
3723 KG Bilthoven

ontwerp en opmaak: Hans Vlemmings Grafische Dienstverlening,
Breda

gedrukt in Nederland: Drukkerij Wilco, Amersfoort

